

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

HOOFDREDACTIE



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

ARTIKEL

Dr. R.C. Beljaards, dr. C.J.W. van Ginkel, dr. F.M. Garritsen

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

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 REDACTEUR

Amsterdam, J.L. Klatte; Leiden, dr. S.M. Habib;
Groningen, F.M. Homan; Maastricht, C. Chandeck;
Rotterdam, dr. A.J. Onderdijk; Utrecht, dr. 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

©2019 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 240,- per jaar. Studenten (NL) € 115,- per jaar.
Buitenland € 360,- 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 vervaelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld;

evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties. 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.

INHOUD

TEN GELEIDE EN PROGRAMMA

3 SNNDV Themadag Vasculitis

ARTIKEL SNNDV THEMADAG

6 Kliniek en differentiële diagnose van purpura en livedo

10 Vasculitis: pathofysiologische aspecten

13 Urticariële vasculitis

16 Vasculitis op de kinderleeftijd

ARTIKEL SNNDV NASCHOLING NOVEMBER 2018

19 Next generation melanoma pathology

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

22 Allergische contactdermatitis veroorzaakt door arganolie

PROEFSCHRIFTEN

24 Coloring the spots

27 Patient centred surgery in dermatology

TIPS & TRICKS

29 Eenvoudige hulpmiddelen

WHAT'S NEW IN PHARMACY

30 Certolizumab pegol - Cimzia®

DERMATOLOGIE IN BEELD

34 Late onset acne paraneoplastica

37 Purpura annularis teleangiectodes van Majocchi

HUD IN DE BELLETRIE

38 De magie van moedervlekken

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

41 Melanoomdetectie van patiënten met multipale atypische naevi naevocellulares

VERENIGING

43 Maak kennis met... Thuy-My Le

44 In memoriam prof. dr. Marcel F. Jonkman

46 Bestuur: lichttherapie bij dermatosen ter discussie

47 Korte berichten

48 Commissie Patiëntenvoorlichting: kennismaking

50 Klinisch kijken naar kunst: cursus voor dermatologen

53 Kennismaking: werkgroep Auto-immuunblaarziekten

54 Interview met oud-voorzitter Theo Starink

58 ICT-Commissie: moeten dermatologen vrezen voor hun baan?

60 Geschiedenis van de dermatologie: congres in Parijs

COVERFOTO

Beeldende kunst van Theo Starink, zie interview op pagina 54.



SNNDV Themadag Vasculitis

De Themadagcommissie van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie (SNNDV) heet u van harte welkom op de Themadag 'Vasculitis' op zaterdag 16 maart 2019 in Antwerpen.

Behalve nieuwigheden omtrent de indeling en pathofysiologie van vasculitis willen we u vooral op praktische wijze informeren over de correcte aanpak van patiënten met purpura, livedo en vasculitis. Vaak roepen dergelijke huidproblemen tal van vragen op: waar moet u op letten bij de afname van een huidbiopt? Welke bloed- en urineonderzoeken dient u aan te vragen? Wanneer moet u denken aan stollingsstoornissen? Hoe ver dient u te gaan in het uitsluiten van onderliggend lijden? Wanneer moet u denken aan een systeemvasculitis? En hoe begint u aan de (systemische) therapie? Deze en andere vraagstukken zullen ervaren specialisten, aan de hand van tal van klinische gevallen, graag voor u beantwoorden zodat u met meer inzicht en vertrouwen deze huidproblemen de baas kan.

Mede namens het bestuur van de SNNDV en de leden van de Themadagcommissie, Caroline Van den Keybus, Martina van Geel-Kucharekova, Petra De Haes en Bing Thio, hoop ik u in groten getale te mogen ontmoeten in congrescentrum Bluepoint te Antwerpen (voormalig ALM Antwerpen).

Olivier Aerts | Voorzitter

ORGANISATIE

Stichting Nederlandstalige Nascholing
voor Dermatologie en Venereologie
Website: www.snndv.nl

LOCATIE

BluePoint Antwerpen
Filip Williotstraat 9 | 2600 Antwerpen | België
Tel.: +32 (0)3 280 45 11
Website: www.bluepoint.be/nl/antwerpen

SECRETARIAAT

Dr. Martina van Geel-Kucharekova
VieCuri Medisch Centrum
Tegelseweg 210 | 5912 BL Venlo
E-mail: mvgeel@viecuri.nl

BESTUUR

Voorzitter

Prof. dr. Olivier Aerts

Secretaris

Dr. Martina van Geel-Kucharekova

Penningmeester

Dr. Marijke Kamsteeg

Algemene leden

Dr. Yvette Assen

Prof. dr. Sofie De Schepper

Dr. Patrick Kemperman

Dr. Hilde Stals

Dr. Caroline Van den Keybus

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon

Organisation of medical congresses

Regenboogforel 44 | 1562 KJ Krommenie | Nederland

Tel: +31-6-53371538

PROGRAMMA ZATERDAG 16 MAART 2019

08.30 - 09.00 uur	Ontvangst en registratie
09.10 - 09.15 uur	Opening door de voorzitter
Voorzitters:	<i>Bing Thio en Caroline Van den Keybus</i>
09.15 - 09.30 uur	Inleidende casuïstiek <i>Martijn Sanders en Birgit Reyn</i>
09.30 - 10.00 uur	Classificatie van vasculitis <i>Coen Stegeman</i>
10.00 - 10.45 uur	Cutane vasculitis: klinische beelden en diagnostische aanpak <i>Petra De Haes</i>
10.45 - 11.15 uur	Pauze
Voorzitters:	<i>Sofie De Schepper en Martina van Geel-Kucharekova</i>
11.15 - 11.45 uur	Kliniek en differentiële diagnosen van purpura en livedo <i>Reinhart Speeckaert</i>
11.45 - 12.05 uur	Hypercoagulopathie <i>Peter Verhamme</i>
12.05 - 13.20 uur	Lunch
Voorzitters:	<i>Petra De Haes en Marijke Kamsteeg</i>
13.20 - 13.50 uur	Vasculitis: pathofysiologie <i>Bing Thio</i>
13.50 - 14.10 uur	Urticariële vasculitis <i>Deepak Balak</i>
14.10 - 14.40 uur	ANCA-gerelateerde vasculitiden en PAN <i>Nicolas Kluger</i>
14.40 - 15.10 uur	Pauze
Voorzitters:	<i>Patrick Kemperman en Olivier Aerts</i>
15.10 - 15.40 uur	Childhood vasculitis <i>Annet van Royen-Kerkhof</i>
15.40 - 16.10 uur	Behandeling small vessel cutane vasculitis: present and future <i>Petra De Haes en Bing Thio</i>
16.10 - 16.25 uur	Casuïstiek: de ontknoping <i>Martijn Sanders en Birgit Reyn</i>
16.25 uur	Slotbeschouwing en borrel

SPREKERS

Dr. Deepak Balak Dermatoloog UMC Utrecht Heidelberglaan 100 Utrecht Nederland E-mail: D.M.W.Balak@umcutrecht.nl
Prof. dr. Petra De Haes Dermatoloog UZ Leuven Herestraat 49 3000 Leuven België E-mail: petra.dehaes@uzleuven.be
Nicolas Kluger, MD, PhD Dermatologist Helsinki University Central Hospital Meilahdentie 2 P.O. Box 160 FI-00029 HUS Finland E-mail: nicolaskluger@yahoo.fr
Drs. Birgit Reyn Dermatoloog i.o. UZ Leuven Herestraat 49 3000 Leuven België E-mail: birgit.reyn@uzleuven.be
Dr. Annet van Royen-Kerkhof Kinderarts-immunoloog UMCU Heidelberglaan 100 Utrecht Nederland E-mail: A.vanRoyen@umcutrecht.nl
Drs. Martijn Sanders Dermatoloog i.o. Erasmus MC Dr. Molewaterplein 40 3015 GD Rotterdam Nederland E-mail: m.g.h.sanders@erasmusmc.nl
Prof. dr. Reinhart Speeckaert Dermatoloog UZ Gent Corneel Heymanslaan 10 9000 Gent België E-mail: Reinhart.speeckaert@uzgent.be
Prof. dr. Coen Stegeman Internist-nefroloog UMCG Hanzeplein 1 9713 GZ Groningen Nederland E-mail: c.a.stegeman@umcg.nl
Dr. Bing Thio Dermatoloog Erasmus MC Dr. Molewaterplein 40 3015 GD Rotterdam Nederland E-mail: h.thio@erasmusmc.nl
Prof. dr. Peter Verhamme Vasculair Internist UZ Leuven Herestraat 49 3000 Leuven België E-mail: peter.verhamme@gmail.com



Kliniek en differentiële diagnose van purpura en livedo

R. Speeckaert

Purpura zijn gedefinieerd als een zichtbare bloeding in de huid of mucosa die niet verdwijnt door druk. De differentiële diagnose is complex hoewel de klinische morfologie kan helpen om de onderliggende oorzaak in grote lijnen in te schatten. De term purpura komt van het Latijnse woord voor paars hoewel de kleur in de praktijk kan variëren van roodblauw tot purper en zelfs een zwart aspect kan vertonen. Bij regressie zien we vaak een bruine tint die kan wijzen op hemosiderinedepositie. Postinflammatoire hyperpigmentatie behoort ook tot de mogelijkheden. [1]

In principe is het niet verdwijnen van erytheem bij diascopie karakteristiek voor purpura. Dit komt omdat het bloed buiten de vaatwand is getreden en niet meer verdwijnt door het samendrukken van het bloedvat bij externe druk. Purpura omvatten dus alle vormen van zichtbare cutane bloedingen. Er bestaat evenwel een aantal uitzonderingen op deze regel. Teleangiëctatische maculae en angiomen zijn vaak ook niet volledig wegdukbare. Huidziekten waarbij secundair bloedingen ontstaan, worden eveneens niet tot de groep van purpura gerekend. Zo vertonen gekrabde zones bij stases dermatitis frequent ook bloedingen door de verhoogde veneuze druk die de integriteit van de veneuze bloedvatwand compromitteert. Bij patiënten met trombopenie zijn huidziekten ook vaker geassocieerd met onderhuidse bloedingen en dit fenomeen kan gezien de ondergeschikte rol ook niet als purpura worden beschouwd. [1]

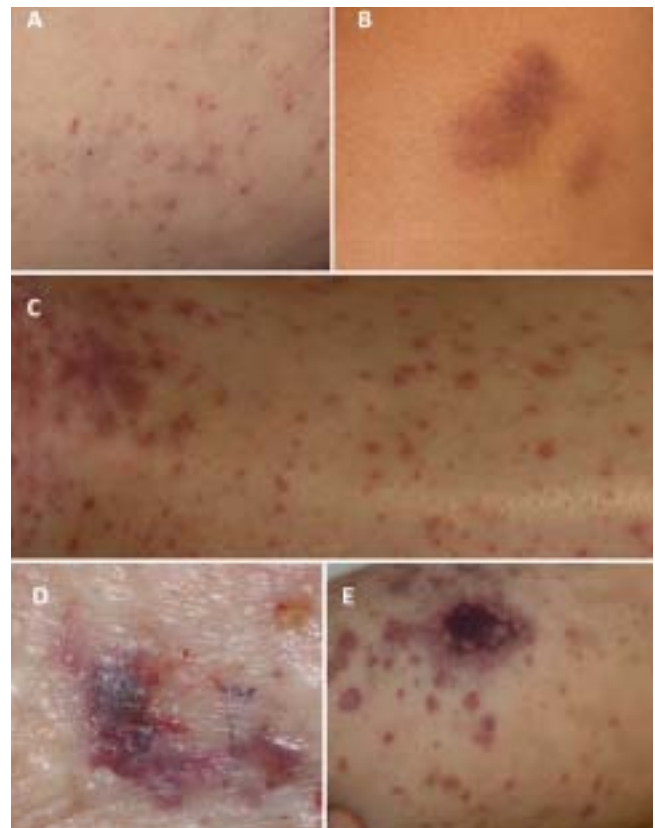
De classificatie van purpura kan helpen om de onderliggende aandoeningen te ontrafelen. Goede anamnese en klinisch onderzoek vormen de basis, hoewel een uitgebreid bloedonderzoek en histologie vaak zijn aangewezen.

KLINISCHE EIGENSCHAPPEN

Naargelang de grootte wordt onderscheid gemaakt tussen petechiën (≤ 4 mm), purpura (5-9 mm) en ecchymosen (≥ 1 cm). Het onderscheid tussen petechiën en purpura is enigszins artificieel en beide letsels komen vaak samen voor. Helaas wordt deze terminologie ook vaak verkeerd gebruikt of zoals een auteur het verwoordde: "One clinician's purpura is another clinician's petechiae" [2].

De morfologie van purpura is bijzonder interessant gezien het patroon ons direct interessante informatie biedt. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen retiforme purpura met of zonder inflammatie, niet-retiforme of targetoïde letsels, livedo reticularis en livedo racemosus. Er dient te worden opgemerkt dat mengbeelden tevens frequent voorkomen. [2]

Niet-palpabele bloedingstoringen zijn meestal van weinig belang en kennen een snelle genezing. Hier zien we de typische verkleuring van rood naar blauw, groen, geel en bruin voordat volledige regressie optreedt. Biopsie is hier meestal overbodig.



Figuur 1. Niet-palpabele petechiën bij trombopenie (A), niet-palpabele ecchymosen na trauma (B), palpabele purpura met erytheem bij vasculitis (C), niet inflammatoire retiforme purpura door vasculaire occlusie (D), gemengde retiforme en inflammatoire purpura bij IgA-vasculitis (E).

Dermatoloog, afdeling Huidziekten, UZ Gent, België

Dit geldt evenwel niet voor palpabele purpura die een veel tragere genezing kennen. De induratie van de huid wordt veroorzaakt door een inflammatoir proces waarbij immuuncellen en immuuncomplexen de integriteit van de vaatwand verstoren. [1]

VIJF KLINISCHE SUBTYPES

Het is belangrijk klinisch vijf subtypes te herkennen: niet-palpabele petechiën, niet-palpabele ecchymosen, palpabele purpura met erytheem, niet-inflammatoire retiforme purpura en gemengde retiforme en inflammatoire purpura. [2]

Niet-palpabele petechiën (figuur 1A)

Deze kleine subcutane bloedingen worden gekenmerkt door een verminderd aantal of een verstoorde functie van de bloedplaatjes. De onderliggende redenen van trombopenie kunnen divers zijn (idiopathische trombopenie [ITP], trombotische trombocytopenische purpura [TTP], gedissemineerde intravasculaire coagulatie [DIC] of medicatiegeïnduceerde stollingsproblemen). De gedaalde functionaliteit van de bloedplaatjes kan congenitaal of verworven zijn. Medicatie (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur), nier- of leverinsufficiëntie, monoclonale gammopathie, trombocytose bij myeloproliferatieve aandoeningen zijn enkele voorbeelden van een verworven verstoorde functionaliteit van bloedplaatjes. Sommige oorzaken van niet-palpabele petechiën zijn evenwel niet gelinkt aan bloedplaatjes zoals een verhoogde intravasculaire druk (bijvoorbeeld valsalvamanoeuvre) en chronische gepigmenteerde purpura (figuur 2). [2]

Niet-palpabele ecchymosen (figuur 1B)

Dit is het prototype van de uitgebreide onderhuidse bloeding zonder inflammatie. De meest logische oorzaak is trauma of een stollingsstoornis (hemofilie, anticoagulantia, gedissemineerde intravasculaire coagulatie, vitamine K-deficiëntie, leverinsufficiëntie). Een uitgebreid laboratoriumonderzoek voor stollingsstoornissen is doorgaans aangewezen. Een

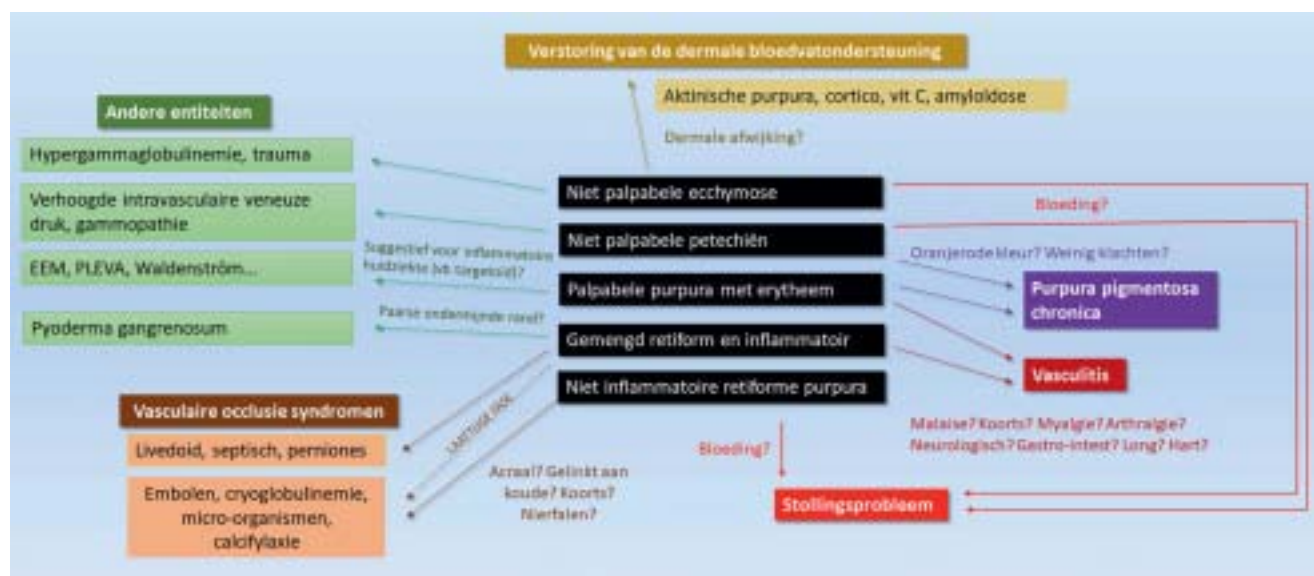
slechte dermale ondersteuning van de bloedvaten kan tevens leiden tot niet-palpabele ecchymosen. De meest bekende voorbeelden zijn ecchymosen bij atrofie, actinisch beschadigde huid of patiënten met chronisch corticoïdgebruik. Amyloidose, Ehlers-Danlos en pseudoxanthoma elasticum komen minder frequent voor. [2]

Palpabele purpura met vroegtijdig erytheem (figuur 1B)

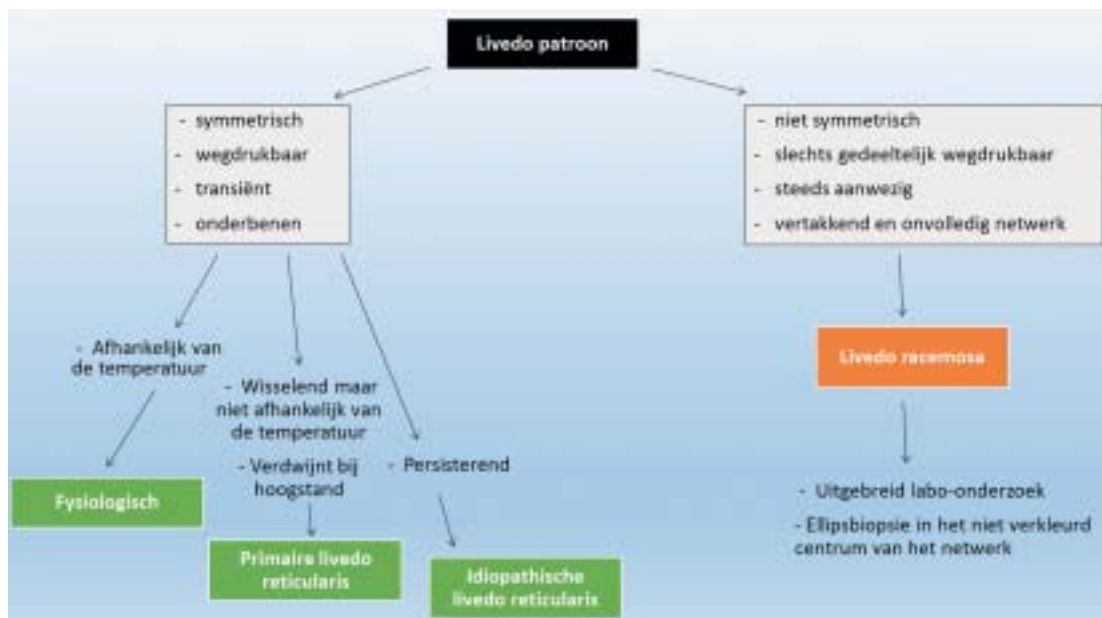
Het inflammatoir erytheem schuilt vaak in de rand van de purpura en gaat aan de purpura vooraf. Dit komt omdat het ontstekingsproces de oorzaak is van deze letsels. In eerste instantie dient aan een leukocytoclastische vasculitis van de kleine bloedvaten te worden gedacht (bijvoorbeeld hypersensitiviteit vasculitis, IgA-vasculitis). Vasculitiden die zowel kleine als middelgrote bloedvaten aantasten zijn eveneens mogelijk (lupus, Wegener, polyarteritis nodosa, cryoglobulinemie, reumatoïde artritis). Ten slotte kan de beschadiging van de vaatwand ook secundair zijn aan andere huidziekten zoals erythema multiforme en pityriasis lichenoides et varioliformis acuta. [2]

Niet-inflammatoire retiforme purpura (figuur 1C)

Purpura met een stervormig uiteinde of beperkt netwerkpatroon worden veroorzaakt door complete occlusie van een bloedvat waarna een bloeding optreedt door de lokale ischémie van de endotheelcellen. In de rand is er meestal slechts een minimaal erytheem. Er kan secundaire leukocytoclastische vasculitis in de rand van de geïlcereerde of necrotische huid optreden wat een vertekend beeld kan geven bij biopsie. Indien occlusie van slechts één subcutane arteriole optreedt, ontbreekt soms het retiform aspect (bijvoorbeeld ethyma gangrenosum). Redenen voor obstructie van het bloedvat zijn samengekoekte bloedplaatjes (bijvoorbeeld heparine necrose, TTP, myeloproliferatieve ziekten), koude gerelateerde agglutinatatie (bijvoorbeeld cryoglobulines), occlusie van bloedvaten door micro-organismen (bijvoorbeeld aspergillose), stollingsstoornissen (antifosfolipidensyndroom) en embolieën (bijvoorbeeld cholesterol embolieën). [3,4]



Figuur 2. De link tussen de morfologische kenmerken van purpura en de onderliggende oorzaak.



Figuur 3. Differentiële diagnose van livedo patronen.

Gemengde retiforme en inflammatoire purpura (figuur 1D)

Retiforme purpura met omliggend erytheem wijzen op een ontstekingsproces. IgA-vasculitis vertoont bij confluërende purpura regelmatig een retiform patroon. Vasculitiden die grotere bloedvaten aantasten (Wegener, Churg-Strauss, polyarteritis nodosa), kunnen eveneens dit patroon vertonen. Livedoïde vasculitis en perniones behoren ook tot deze categorie. [3,4]

LIVEDO RETICULARIS EN LIVEDO RACEMOSA (FIGUUR 3)

Beide termen worden vaak verkeerd/door elkaar gebruikt, maar in principe spreekt men over livedo reticularis om een symmetrisch, wegdrukbaar, meestal transiënt erytheem te beschrijven. Livedo reticularis komt vaak voor op de onderbenen en is doorgaans fysiologisch. Livedo racemosa is daarentegen altijd pathologisch. Livedo racemosa is niet symmetrisch en slechts partieel wegdrukbaar. Het is persisterend aanwezig en toont een meer onvolledig en vertakkend beeld ten opzichte van het mooie netwerkpatroon bij livedo reticularis. Livedo reticularis en livedo racemosa ontstaan door venodilatatie van de oppervlakkige dermale bloedvaten door hypoxie. [5]

Livedo reticularis

Er worden drie vormen onderscheiden. De *fysiologische vorm* (= cutis marmorata) wordt bij neonaten en jonge vrouwen gezien. Bij genetische afwijkingen (onder andere Down) is er een hogere prevalentie. Typisch voor fysiologische livedo reticularis is de afhankelijkheid van de erythemateuze tekening naargelang de temperatuur. *Primair livedo reticularis* fluctueert eveneens maar is niet afhankelijk van de omgevingstemperatuur. Hoogstand doet het livedopatroom wel verdwijnen. Ten slotte is er de *idiopathische livedo reticularis* die persisteert. Deze vorm komt het frequentst bij vrouwen voor (20-60 jaar) en kan geassocieerd zijn met gevoelsstoornissen en paresthesie. De diagnose van idiopathische livedo reticularis kan enkel worden gesteld indien andere mogelijkheden worden uitgesloten. [5]

Livedo racemosa

De oorzaken van livedo racemosa zijn helaas zeer uitgebreid. Uitsluiten van het antifosfolipidensyndroom vormt een essentiële stap gezien het vrij frequent voorkomen. Daarnaast

behoren hematologische ziekten, auto-immune aandoeningen, vasculitis, tumoren, infecties, neurologische stoornissen en medicatie tot de differentiële diagnose. Een uitgebreid bloedonderzoek (inclusief perifeer bloedonderzoek, sedimentatie, CRP, lever- en nierwaarden, C3, C4, ANF, ANCA, lupus anticoagulans, anticardiolipines, TSH, T4, urineanalyse en eventueel cryoglobulines, hepatitis C en syfilis). Een ellipsbiopsie uit het centrale niet-verkleurde centrum van het netwerkpatroon is eveneens aangewezen. [5]

Congenitaal livedopatroom

De fysiologische cutis marmorata verdwijnt meestal in tegenstelling tot cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC). Dit is een zeldzame vasculaire malformatie die geassocieerd kan zijn met neurologische klachten, craniofaciale afwijkingen, hypertrofie van lidmaten en vasculaire malformaties. [5] Meestal komt CMTC voor op de benen hoewel het ook geëeneraliseerd kan zijn of op het abdomen kan voorkomen met scherpe aflijning op de middenlijn. Zeldzaam zijn er ook gevallen beschreven van transiënte vasculitis bij neonaten indien de moeder cutane polyarteritis nodosa had. [5]

CONCLUSIE

Purpura en livedo racemosa hebben een zeer uitgebreide differentiële diagnose. Een gedetailleerde anamnese, correcte morfologische classificatie en aandacht voor comorbiditeiten zijn noodzakelijk voor het gericht aanvragen van aanvullende technische onderzoeken.

LITERATUUR

1. Lamadrid-Zertuche AC, Garza-Rodríguez V, Ocampo-Candiani J de. Pigmented purpura and cutaneous vascular occlusion syndromes. *An Bras Dermatol* 2018;93(3):397-404.
2. Piette WW. The differential diagnosis of purpura from a morphologic perspective. *Adv Dermatol* 1994;9:3-23; discussion 24.
3. Jones A, Walling H. Retiform purpura in plaques: a morphological approach to diagnosis. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(5):596-602.
4. Wysong A, Venkatesan P. An approach to the patient with retiform purpura. *Dermatol Ther* 2011;24(2):151-72.
5. Gibbs MB, English JC, Zirwas MJ. Livedo reticularis: an update. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(6):1009-19.

SAMENVATTING

Purpura zijn subcutane zones waarvan de integriteit van de bloedvatwand beschadigd is en rode bloedcellen de bloedbaan verlaten. De grootte, palpeerbaarheid en de aan- of afwezigheid van een retiform aspect helpen om gericht aanvullend onderzoek te verrichten. Een eerste belangrijke stap is een inflammatoir proces van een bloeding zonder ontsteking te onderscheiden. Morfologisch wordt onderscheid gemaakt tussen een aantal verschillende subtypes: niet-palpabele petechiën, niet-palpabele ecchymosen, palpabele purpura met erytheem, niet-inflammatoire retiforme purpura en gemengd retiforme en inflammatoire purpura. Een gedetailleerd klinisch onderzoek (oranjerode kleur, dermale atrofie, bloeding, acrale zones), een goede bevraging naar geassocieerde klachten (malaise, koorts, orgaanaantasting) en het in kaart brengen van de comorbiditeiten (bijvoorbeeld nierfalen) kunnen belangrijke bijkomende informatie bieden. De differentiële diagnose is uitgebreid en wordt onderverdeeld in een aantal categorieën: vasculitis, stollingsproblemen, vasculaire occlusie-syndromen, verstoring van de dermale bloedvatondersteuning en chronische gepigmenteerde purpura. Livedo reticularis is doorgaans onschuldig in tegenstelling tot livedo racemosa die zich uit door een niet-symmetrisch patroon en een persisterend, niet-wegdrukbaar, vertakkend erytheem. Een uitgebreide anamnese, gedetailleerd klinisch onderzoek, bloedanalyse en biopsie zijn gezien het uitgebreid aantal mogelijke diagnoses vaak noodzakelijk om tot een correcte diagnose te komen.

TREFWOORDEN

purpura – livedo reticularis – livedo racemosa

SUMMARY

Purpura are subcutaneous skin areas with damage of the blood vessel wall and subsequent release of red blood cells in the dermis. The size, induration, presence or absence of retiform pattern dictate whether additional analyses is indicated. The first important step is to differentiate between inflammatory causes and hemorrhage without immune activation. A morphological distinction is made between a number of different subtypes: non-palpable petechiae, non-palpable ecchymoses, palpable purpura with erythema, non-inflammatory retiform purpura and mixed retiform and inflammatory purpura. A detailed clinical investigation (orange red color, dermal atrophy, bleeding, acral areas), a thorough history of associated complaints (malaise, fever, symptoms of systemic disease) and comorbidities (e.g. kidney failure) may offer crucial additional information. The differential diagnosis is extensive and subdivided into several categories which reflect the underlying cause: vasculitis, clotting problems, vascular occlusion syndromes, decreased dermal vessel support and chronic pigmented purpura. Livedo reticularis is usually not harmful in contrast to livedo racemosa which presents in a non-symmetric pattern and is persistent, non-blanchable and branching erythema. A detailed history and clinical examination, laboratory investigation and skin biopsy are often all necessary to make the correct diagnosis.

KEYWORDS

purpura – livedo reticularis – livedo racemosa

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Reinhart Speeckaert

E-mail: reinhart.speeckaert@uzgent.be



Vasculitis: pathofysiologische aspecten

H.B. Thio

Vasculitis is een primair ziekteproces of secundair aan een andere immunologisch gemedieerde inflammatoire aandoening, zoals lupus erythematosus of reumatoïde artritis. Vasculitis kan tot de huid beperkt zijn, klinisch meestal in de vorm van purpura, maar is vaak een systemisch gebeuren. Primaire systemische vasculitis (PSV) vertegenwoordigt een spectrum van inflammatoire vasculaire aandoeningen die meestal worden geclassificeerd op basis van de grootte van het aangedane bloedvat: grote-, middelgrote- en kleinevatenvasculitis.

Er zijn verschillende onderliggende pathofysiologische mechanismen bij vasculitis betrokken waarbij de primair initiërende gebeurtenis(sen) vaak niet bekend is (zijn). Een combinatie van infectieuze of andere 'triggerende' omgevingsfactoren en een basis van genetisch bepaalde gevoeligheid wordt momenteel gezien als een belangrijk primair pathogenetisch proces dat uiteindelijk leidt tot vasculaire schade. Epigenetische mechanismen zoals methylatie van DNA, histonveranderingen in de vorm van acetylatie en niet-coderende RNA (miRNA), zijn essentieel om specifieke omgevingsfactoren om te zetten in fenotypische effecten. Hierdoor worden het niet-specifieke

aangeboren (*innate*) en het specifieke adaptieve immuunsysteem geactiveerd om bloedvaten inflammatoir aan te vallen. Dit leidt tot een immunologisch gemedieerde inflammatoire vasculaire schade die uiteindelijk een disfunctie veroorzaakt van multiële organen.

Systemische vasculitis wordt dan ook gekenmerkt door een gevarieerd klinisch ziektebeeld met diverse klinische symptomen (figuur 1). De systemische vasculitiden zijn in de beginfase vaak moeilijk te herkennen en te classificeren. Verder diepergaand begrip van de (immuno)pathogenese van vasculitis zal moeten leiden tot vroegere ziekteherkenning en uiteindelijk ook tot de ontdekking van nieuwe, effectieve en veilige biologische therapieën.

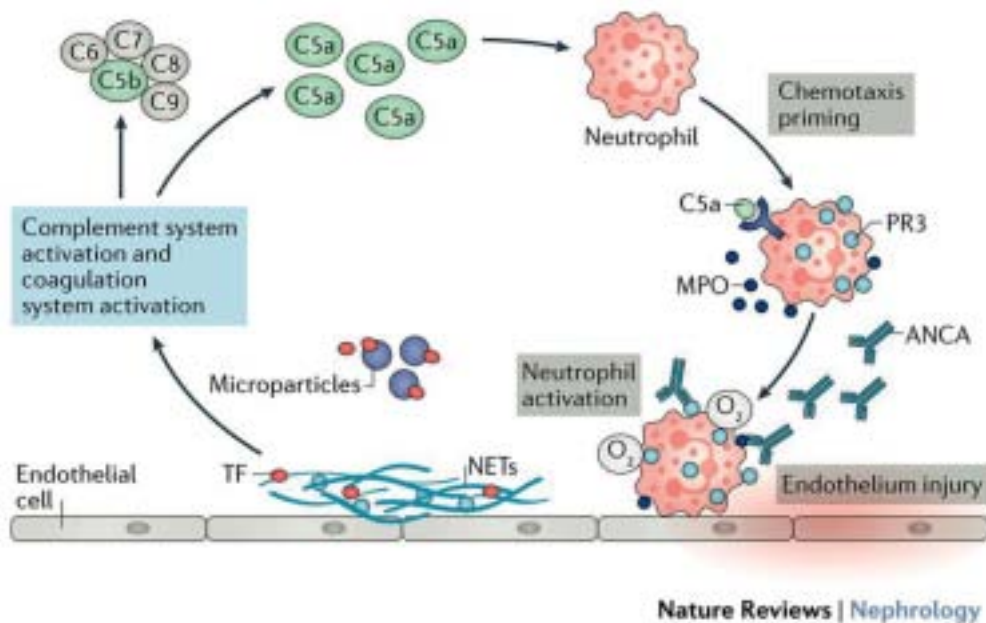
IMMUNOLOGIE

De biologische wisselwerking tussen leukocyten en het bloedvatendotheel vormt de basis van alle inflammatoire processen in het algemeen en dus ook van vasculitis. Cytokinegeïnduceerde endotheelcelactivering en leukocyten-endotheelinteracties zijn minutieus gecoördineerde ontstekingsprocessen. Vorming en depositie van immuuncomplexen zijn essentieel in de pathogenese van de kleinevatenvasculitis in immunoglobuline A-vasculitis (henoch-schönleinpurpura), antiglomerulaire basaalmembraanziekte, cryoglobulinemische vasculitis en hypocomplementaire urticariële vasculitis. De beschikbare klinische en experimentele gegevens suggereren, maar zijn niet volledig definitief bewijzend, dat antineutrofielencytosplasma-antilichamen (ANCA's) gericht tegen proteïnase-3 en myeloperoxidase daadwerkelijk pathogenetisch zijn in de ANCA-geassocieerde kleinevatenvasculitiden (AAV). Hoewel ANCA zijn effecten uitoefent via neutrofielenactivatie, is er steeds meer bewijs dat monocyten, lymfocyten en de alternatieve route van het complementstelsel eveneens betrokken zijn bij de immunopathogenese van AAV. [1-3] Bij AAV zijn er steeds meer aanwijzingen voor een pathogenetische rol van het complementstelsel (figuur 2). [2,3] Het blokkeren van C5a



23-jarige vrouw met rode perimalleolair gelokaliseerde huidafwijkingen.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam



Figuur 2. 'Priming' van neutrofielen door cytokines, zoals C5a of TNF- α , leidt tot de translocatie van ANCA-antigenen zoals myeloperoxidase (MPO) of proteïnase-3 (PR3) van het cytoplasma naar het celoppervlak. Het binden van ANCA leidt bij deze geprimeerde neutrofielen tot respiratoire burst en degranulatie, en het vrijmaken van weefsel factor (TF)-houdende microdeeltjes en neutrofiële extracellulaire vallen (NETs). Dit induceert endotheelcelschade, activatie van het coagulatiesysteem en activering van de alternatieve complement 'pathway' via hun celmembranen, micropartikels en NETs. Op deze manier wordt C5a gegenereerd, die de lopende ontstekingsreactie verder versterkt. [10]

Uit: Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. *Nature Reviews Nephrology* 2017;13:359-67.

lijkt een veelbelovende strategie voor de behandeling van AAV te worden. Onder de lymfocyten hebben B-cellen een centrale positie in de pathogenese van AAV omdat ze verantwoordelijk zijn voor de initiatie van de ANCA-productie. De AAV-ziekteactiviteit lijkt gecorreleerd te zijn met de hoeveelheid geactiveerde B-cellen. Depletie van B-cellen met anti-CD20 rituximab is een effectieve therapie bij het induceren en onderhouden van AAV-ziekteremissie. De terugkeer van B-cellen na rituximabtherapie kan een AAV-recidief voorspellen. Het is aangetoond dat na inductie van remissie met rituximab en cyclofosfamide, de terugkeer van B-cellen een terugval van AAV kan inluiden. [4] De pathogenese van middelgrote- en grotevatenvasculitiden begint met een toll-like receptor (TLR)-gemedeerde dendritische celactivering in de adventitia van een bloedvat gevolgd door interferon- γ -producerende T-helpercel (Th)1 en interleukine-17-producerende Th17-activatie op een momenteel nog niet nader gedefinieerd antigeen. Pathogene antistoffen zoals ANCA zijn niet geïdentificeerd en spelen waarschijnlijk geen rol bij een grotevatenvasculitis.

NETOSIS BIJ AAV

Neutrofielen extracellulaire vallen (NET) zijn geïdentificeerd als onderdeel van het antimicrobiële wapenarsenaal van de neutrofielen. NETosis is een belangrijk instrument van de aangeboren immuniteit, in eerste instantie bedoeld om microbiële agentia sneller en doeltreffender te elimineren. NETosis is belangrijk in het veroorzaken van vasculaire schade in AAV deels via een aantal directe, zoals het induceren van apoptose in endotheelcellen, en deels via indirecte mechanis-

men, zoals het initiëren van immuuncomplex- en autoantilichamenvorming. [5] NETosis is ook belangrijk bij geneesmiddelgeïnduceerde vasculitis. Aan de andere kant kan NETosis ook beschermend werken, bijvoorbeeld in het helpen om mucosale laesies bij de ziekte van Behçet te voorkomen. [6] Er zijn momenteel geen klinisch toepasbare, betrouwbare laboratoriummethodes beschikbaar om NETosis bij de AAV-patiënt adequaat te onderzoeken en monitoren.

INTERLEUKINE (IL)-5 EN IL-6

Bij eosinofiele granulomatosis met polyangiitis (EGPA) speelt IL-5 een cruciale pathogenetische rol. IL-5 is immunologisch gezien de verantwoordelijke cytokine voor de proliferatie en de rijping in het beenmerg, het recruterende en het activerende in eindorganen van eosinofielen. Het wordt steeds duidelijker dat IL-6 een prominente plaats inneemt in de pathogenese van grotevatenvasculitis (LVV). [7] IL-6 en de oplosbare IL-6-receptor kunnen als potentiële biomarkers gebruikt worden om LVV-ziekteactiviteit adequaat te monitoren. Op therapeutisch gebied heeft deze kennis geleid tot de succesvolle inzet van anti-IL-5 [8] en anti-IL-6, respectievelijk bij EGPA [7] en *giant cel arteriitis* (GCA). TNF- α lijkt vooral een rol te spelen bij takayasu-arteriitis en de ziekte van Behçet. Het gebruik van anti-TNF- α is dan ook therapeutisch gezien alleen interessant bij deze twee aandoeningen.

SIGNAALTRANSDUCTIE

Cytokines bewerkstelligen hun cellulaire effecten allereerst via ligand-receptorinteractie en vervolgens leidt dit tot

activering van een bepaalde transcriptiefactor via specifieke intracellulaire signaaltransductie-*pathways*. Zo lijkt de JAK/STAT-sig-naaltransductie-*pathway* bij de ziekte van Behçet en bij LVV een voorname rol te spelen. [9] Ook het intracellulair verhogen van cyclisch-AMP lijkt klinisch gunstige effecten te hebben bij de ziekte van Behçet.

TEN SLOTTE

Het is belangrijk bij alle vormen van PSV translationeel onderzoek te blijven doen. Hierdoor zal de arts met toenemende kennis verworven op verschillende basale gebieden, variërend van (epi)genetica tot intracellulaire signaaltransductie, een PSV-patiënt kunnen behandelen met behulp van een *personalized medicine*-precisiestrategie. [11] Tevens kunnen meer nieuwe effectieve, veilige *immune targeted*-behandelingen worden ontwikkeld.

LITERATUUR

1. Jennette JC, Falk RJ. ANCA's are also antimonocyte cytoplasmic auto-antibodies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(1):4-6.
2. Manenti L, Urban ML, Maritati F, et al. Complement blockade in ANCA-associated vasculitis: an index case, current concepts and future perspectives. *Intern Emerg Med* 2017;12(6):727-31.
3. Chen SF, Wang FM, Li ZY, Yu F, Chen M, Zhao MH. Myeloperoxidase influences the complement regulatory activity of complement factor H. *Rheumatology (Oxford)* 2018 Feb 19 [Epub ahead of print].

4. McAduo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2018. 10.1093/ndt/gfx378.
5. Kraaij T, Kamerling SWA, Van Dam LS, et al. Excessive neutrophil extracellular trap formation in ANCA-associated vasculitis is independent of ANCA. *Kidney Int* 2018 Mar 30 [Epub ahead of print].
6. Mohanty T, Sjögren J, Kahn F, et al. A novel mechanism for NETosis provides antimicrobial defense at the oral mucosa. *Blood* 2015;126(18):2128-37.
7. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor are elevated in large-vessel vasculitis: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35 (Suppl.103):S102-10.
8. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921-32.
9. Zhang H, Watanabe R, Berry GJ, Tian L, Goronzy JJ, Weyand CM. Inhibition of JAK-STAT signaling suppresses pathogenic immune responses in medium and large vessel vasculitis. *Circulation* 2018;137(18):1934-48.
10. Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. *Nature Reviews Nephrology* 2017;13:359-67.
11. Ozen S, Batu ED. Vasculitis pathogenesis: Can we talk about precision medicine? *Front Immunol* 2018;9:1892. Published online 2018 Aug 14.

SAMENVATTING

Primaire systemische vasculitis (PSV) is een inflammatoire vasculaire aandoening die wordt geclassificeerd op basis van de grootte van het aangedane bloedvat. Er zijn verschillende onderliggende vaak immunologisch pathofysiologische mechanismen bij vasculitis betrokken waarbij het niet-specifieke aangeboren (*innate*) en het specifieke adaptieve immuunsysteem betrokken zijn. Er is steeds meer bekend over de genetische achtergrond van PSV. Bij ANCA-geassocieerde kleinevatenvasculitis (AAV) is de neutrofiel in staat met behulp van de neutrofiële extracellulaire vallen (NETs) samen met het complementsysteem endotheelschade te veroorzaken. Bepaalde cytokines staan op de voorgrond bij sommige PSV-vormen, bijvoorbeeld interleukine (IL)-6 bij *giant cell arteriitis* (GCA). Specifieke intracellulaire signaaltransductie-*pathways* kunnen overgeactiveerd zijn zoals de JAK/STAT-*pathway* bij de ziekte van Behçet en bij grotevatenvasculitis (LVV).

TREFWOORDEN

vasculitis – ANCA – neutrofielen – NET – complement – IL-5 – IL-6 – signaaltransductie

SUMMARY

Primary systemic vasculitis (PSV) is an inflammatory vascular condition which is classified based on the size of the affected blood vessel. Different underlying immunological pathophysiological mechanisms are involved in vasculitis with involvement of the non-specific innate and the specific adaptive immune system. More and more is known about the genetic background of PSV. In ANCA-associated vasculitis (AAV) the neutrophil uses the neutrophil extracellular "traps" (NET) along with the complement system to induce endothelial cell damage. Certain cytokines are prominent in some PSV forms, like interleukin (IL)-6 in giant cell arteriitis (GCA). Specific intracellular signal transduction "pathways" can be overactivated like the JAK/STAT pathway in Behçet's disease and in large vessel vasculitis (LVV).

KEYWORDS

vasculitis – ANCA – neutrophils – NET – complement – IL-5 – IL-6 – signal transduction

CORRESPONDENTIEADRES

Bing Thio

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl



Urticariële vasculitis

D.M.W. Balak

Urticariële vasculitis is een zeldzame kleinevatenvasculitis gekenmerkt door urticariële huidafwijkingen die langer dan 24 uur persisteren en die histopathologisch tekenen van een leukocytoclastische vasculitis vertonen. [1] Voor het stellen van de diagnose urticariële vasculitis is clinicopathologische correlatie daarom essentieel. Urticariële vasculitis onderscheidt zich van andere urticariële aandoeningen door een potentieel ernstig ziektebeloop met betrokkenheid van meerdere orgaansystemen en een overlap met systemische lupus erythematoses (SLE). Daarom is het voor de dermatoloog van belang om urticariële vasculitis te herkennen en te onderscheiden van frequenter voorkomende dermatosen die zich presenteren met urticaria. [2] In dit artikel wordt een praktisch overzicht gegeven van urticariële vasculitis.

CLASSIFICATIE

Urticariële vasculitis wordt op basis van het serumcomplement ingedeeld in een normocomplementaire en een hypocomplementaire subvorm (tabel 1). Dit onderscheid is klinisch relevant omdat een verlaagd complement kan wijzen op een ernstigere ziekte en een grotere kans op betrokkenheid van meerdere organen. In sommige artikelen wordt een derde groep onderscheiden: het hypocomplementaire urticariële vasculitisyndroom (HUVS), ook wel mcduffiesyndroom genoemd. Dit syndroom wordt gedefinieerd als een ziekte duur van minimaal zes maanden, een verlaagd serumcomplement met aanwezigheid van anti-C1q-antistoffen, histopathologische tekenen van leukocytoclastische vasculitis en betrokkenheid van een of meerdere orgaansystemen. [2] HUVS vertoont een overlap met SLE.

In het dermatologieaddendum van de 2012 *International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides* wordt hypocomplementaire urticariële vasculitis geschaard onder de immuuncomplexgemedieerde kleinevatenvasculitiden met mogelijk systemische vasculitisbetrokkenheid. [3,4] In deze classificatie wordt hypocomplementaire urticariële vasculitis ook beschreven als een anti-C1q-vasculitis, hoewel bij de helft van deze patiënten geen anti-C1q-antistoffen kunnen worden aangetoond. Hypocomplementaire urticariële vasculitis

kan tevens voorkomen zonder multi-organebetrokkenheid, maar heeft in dat geval relatief vaker een associatie met auto-immuunaandoeningen zoals SLE. Normocomplementaire urticariële vasculitis wordt in de 2012 *Chapel Hill*-classificatie ingedeeld bij de cutane kleinevatenvasculitiden die beperkt zijn tot de huid en die in de regel niet gepaard gaan met een verhoogd risico op systemische organebetrokkenheid. Normocomplementaire urticariële vasculitis komt vaker voor dan de hypocomplementaire vormen en heeft meestal een gunstig ziektebeloop. De gemiddelde ziekte duur bij normocomplementaire urticariële vasculitis ligt rond de drie jaar. [5]

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologische studies naar urticariële vasculitis zijn spaarzaam. Een Amerikaanse studie rapporteerde een incidentie van 0,5 per 100.000 persoonsjaren. [6] Urticariële vasculitis komt voornamelijk voor bij vrouwen; 60-80% van de gevallen is vrouw. Typisch doet urticariële vasculitis zich voor op middelbare leeftijd; de mediane leeftijd is 45 jaar. [6] Op de kindleeftijd komt urticariële vasculitis zeer zelden voor. Van belang voor de dermatologische dagelijkse praktijk is dat de prevalentie van urticariële vasculitis in de populatie van patiënten met chronische urticaria wordt geraamd op 5%. Sommige studies noemen echter hogere prevalenties tot 27%. [7]

Tabel 1. Overzicht van de subtypes van urticariële vasculitis.

	Prevalentie	Complement (C3, C4, CH50)	Systemische betrokkenheid	Overlap met SLE
Normocomplementaire urticariële vasculitis	+	=	-	-
Hypocomplementaire urticariële vasculitis (anti-C1Q-vasculitis)	-	↓	+/-	+/-
Hypocomplementaire urticariële vasculitisyndroom (HUVS)	-	↓	++	+

Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Allergologie, UMC Utrecht

PATHOGENESE

Centraal in de pathogenese van urticariële vasculitis is een type 3-hypersensitiviteitsreactie waarbij immuuncomplexen worden gevormd. [1] Immuuncomplexen ontstaan door binding van lichaamsvreemde antigenen met daartegen gerichte antistoffen. Het neerslaan van immuuncomplexen in de huid leidt tot activatie van complementfactoren zoals C3a en C5a. Door overmatig complementverbruik kan bij urticariële vasculitis een verlaagd complement in het serum gevonden worden. Complementactivatie zorgt onder meer voor mestceldegranulatie en chemotaxis van neutrofiële granulocyten. Deze ziekteprocessen resulteren uiteindelijk in vaatschade en orgaanschade.

ETIOLOGIE

Urticariële vasculitis kent net als andere vormen van cutane kleinevatenvasculitiden een brede lijst van mogelijke oorzaken, waaronder geneesmiddelen, infecties, auto-immuunaandoeningen en maligniteiten (tabel 2). [1] Het merendeel van urticariële vasculitis is echter idiopathisch.

KLINISCHE MANIFESTATIES

Klinisch uit urticariële vasculitis zich primair met urticariële huidafwijkingen die lichtrood tot livedo gekleurd zijn. In tegenstelling tot andere vasculitiden zijn urticariële vasculitislaesies niet preferentieel gelokaliseerd op de onderbenen; vaak is er sprake van een gegeneraliseerd huidbeeld met een symmetrische distributie. De urticariële vasculitislaesies onderscheiden zich van chronische urticaria door een bestaansduur langer dan 24 uur; meestal zijn individuele laesies na 3-4 dagen weggetrokken. Daarnaast geeft urticariële vasculitis eerder een brandende en pijnlijke sensatie dan pruritus; de huidafwijkingen kunnen echter ook jeuken of zelfs asymptomatisch zijn. Een ander onderscheidend punt is dat urticariële vasculitishuidafwijkingen wegtrekken met achterlating van een blauwe tot bruinige verkleuring. Deze residuale hyperpigmentatie ontstaat door kleine puntbloedingen in de huid. Dermatoscopisch kunnen deze zichtbaar zijn als purpurische dots op een oranjebruine vlekkerige achtergrond. Dit dermatoscopisch patroon is onderscheidend van het beeld dat waargenomen wordt bij 'gewone' urticaria. [7] Ook met diascopie zouden purpura kunnen worden waargenomen. [2,5] Andere huidafwijkingen passend bij een urticariële vasculitis zijn purpura, erythema multiformeachtige huidafwijkingen en angio-oedeem, die voorkomen bij circa 40% van de gevallen. Minder frequent voorkomende uitingen van urticariële vasculitis zijn livedo reticularis, bullae, cutane necrose, ulceratie, raynaudfenomeen en larynxoedeem. [1,2,5] De orgaansystemen die betrokken kunnen zijn bij urticariële vasculitis zijn zeer divers (tabel 2). Vooral bij de hypocomplementaire vormen van urticariële vasculitis moet men beducht zijn op systemische manifestaties. Aanvullend laboratoriumonderzoek met bloedbeeld, ontstekingsparameters, lever- en nierfunctie, urinesediment en -complement lijkt minimaal aangewezen wanneer de diagnose urticariële vasculitis is vastgesteld. Additioneel aanvullend onderzoek (onder andere hepatitisserologie, auto-immuunserologie en beeldvormend onderzoek) dient op indicatie ingezet te worden.

HISTOPATHOLOGIE

Een belangrijk criterium voor het stellen van de diagnose urticariële vasculitis is het aantonen van een leukocytoclastische vasculitis. Het complete histopathologisch beeld van een leukocytoclastische vasculitis (onder andere leukocytaire perivascuair ontstekingsinfiltraat, erythrocytenextravasatie, leukocytoclase en fibrinoïde necrose van de vaatwand) wordt niet in alle gevallen teruggevonden in het histopathologisch onderzoek. De histopathologische kenmerken zijn namelijk sterk afhankelijk van de bestaansduur van de laesie. In latere fases van urticariële vasculitis is met name een lymfocytair infiltraat met enkele granulocyten aanwezig. Een extra com-

Tabel 2. Overzicht van kenmerken van urticariële vasculitis.

Epidemiologische kenmerken	Vrouw
	Middelbare leeftijd
Histopathologische kenmerken	Tekenen van leukocytoclastische vasculitis
	Dermaal neutrofiel ontstekingsinfiltraat
Veronderstelde pathogenese	Immuuncomplexvorming
	Complementactivatie
	Mestceldegranulatie
	Neutrofiële granulocytenactivatie
Oorzaken	Idiopathisch
	Infecties (o.a. hepatitis)
	Geneesmiddelen (o.a. NSAIDs, methotrexaat, etanercept)
	Auto-immuunaandoening (o.a. SLE, M. Sjögren)
	Maligniteit
Huidafwijkingen	Urticariële huidafwijkingen (jeukend/pijnlijk en > 24 uur persisterend)
	Residuale blauw/bruine hyperpigmentatie
	Angio-oedeem
	Purpura
Mogelijke laboratoriumafwijkingen	Verlaagd complement (C3, C4, C1q)
	Anti-C1q-antistoffen
Mogelijke systemische orgaanbetrokkenheid	Gewrichten (artritis, artralgie)
	Nieren (o.a. glomerulonefritis)
	Longen (emfyseem, COPD, astma)
	Hart (o.a. pericarditis)
	Ogen (o.a. uveïtis, episcleritis)
	Gastro-intestinale klachten (o.a. abdominale pijn, nausea, diarree)
	Centraal zenuwstelsel (o.a. pseudotumor cerebri, perifere neuropathie, myelitis)
	Antihistaminica
	Systemische corticosteroïden
	Hydroxychloroquine
Therapeutische opties	Colchicine
	Dapson
	Orale immunosuppressiva (o.a. methotrexaat, azathioprine)
	Omalizumab
	Rituximab
	Plasmaferese

plicerende factor is dat er een histopathologische overlap bestaat tussen chronische urticaria en urticariële vasculitis. [2] Dit maakt dat het essentieel is om bij voorkeur een huidafwijking met een aanwezigheidsduur tussen de 12 en 24 uur te bioteren – hierbij is er een grotere kans om een leukocyto-clastische vasculitis aan te tonen. Voor het stellen van de diagnose urticariële vasculitis moet minimaal sprake zijn van endotheelschade en fibrinoïde necrose. Meer uitgesproken histopathologische afwijkingen en ook de aanwezigheid van een diffuus dermaal neutrofiel ontstekingsinfiltraat correleren met ernstigere vormen van urticariële vasculitis. Direct immunofluorescentieonderzoek (DIF) kan immunoglobuline (IgM, IgG), complement (C3, C4) en/of fibrinogeen aantonen als deposities in de vaatwand of bij de dermale-epidermale junctie. In ongeveer 70% van de gevallen van urticariële vasculitis is het DIF positief.

LABORATORIUMAFWIJKINGEN

Urticariële vasculitis kan geassocieerd zijn met verschillende laboratoriumafwijkingen, met name een verlaagd complement (C3, C4, CH50). Daarnaast kan het zich uiten met een verhoogde bezinking en positieve antinucleaire antistoffen (ANA). [6] Tevens kunnen autoantistoffen tegen C1q worden aangetoond bij urticariële vasculitis. Echter, deze autoantistoffen zijn niet specifiek voor urticariële vasculitis. Een positieve anti-C1q-titer kan onder andere worden gezien bij SLE.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Belangrijke voor de differentiële diagnose bij urticariële vasculitis zijn chronische urticaria en bepaalde auto-inflammatoire syndromen, waaronder het schnitzlersyndroom en de cryopyrinegeassocieerde periodieke syndromen zoals muckle-wellsyndroom. Andere mogelijkheden voor de differentiële diagnose zijn dermatosen die zich kunnen presenteren met urticaria-achtige huidafwijkingen zoals morbus Sweet, erythema multiforme, prodromaal bulleus pemfioïd en lupus erythematodes tumidus. [6]

BEHANDELOPTIES

De behandeling van urticariële vasculitis is onder meer afhankelijk van de ernst van de huidafwijkingen en de mate van systemische betrokkenheid. De bewijskracht voor alle therapieën die beschreven zijn voor urticariële vasculitis is laag en voor het merendeel gebaseerd op casereports of caseseries. [7,10] Bij milde vormen van urticariële vasculitis kunnen orale antihistaminica ingezet worden; bij ernstigere vormen zijn systemische corticosteroïden (tot 1 mg/kg lichaamsgewicht) aangewezen als behandeling. Alternatieve en steroïdsparende behandelopties zijn onder meer orale immunosuppressiva (bijvoorbeeld azathioprine), immunomodulators (bijvoorbeeld hydroxychloroquine) en biologics (bijvoorbeeld omalizumab).

CONCLUSIES

Urticariële vasculitis is een zeldzame vorm van kleinevaten-vasculitis die zich presenteert voornamelijk bij vrouwen van middelbare leeftijd met langer dan 24 uur persisterende urticariële huidafwijkingen en een leukocytoclastische vasculitis. De ziekte-ernst is variabel en met name de varianten met een

verlaagd complement kunnen geassocieerd zijn met systemische betrokkenheid van meerdere organen en een ernstiger ziektebeloop. Het onderscheiden van andere urticariële dermatosen en clinicopathologische correlatie is essentieel voor het stellen van de diagnose urticariële vasculitis.

LITERATUUR

1. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of urticaria: Urticarial vasculitis and autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(4):1162-70.

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

SAMENVATTING

Urticariële vasculitis is een zeldzame kleinevatenvasculitis gekenmerkt door urticariële huidafwijkingen die langer dan 24 uur persisteren en die histopathologisch tekenen van een leukocytoclastische vasculitis vertonen. De ziekte-ernst is variabel en vooral de varianten met een verlaagd complement kunnen geassocieerd zijn met systemische betrokkenheid van meerdere organen en een ernstiger ziektebeloop. Daarom is het voor de dermatoloog van belang om urticariële vasculitis te herkennen en te onderscheiden van frequenter voorkomende dermatosen die zich presenteren met urticaria. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van urticariële vasculitis.

TREFWOORDEN

urticariële vasculitis – kleinevatenvasculitis – urticaria – leukocytoclastische vasculitis – SLE – complement – auto-inflammatoire syndromen

SUMMARY

Urticarial vasculitis is a rare small-vessel vasculitis that is characterized by urticarial skin lesions that persist longer than 24 hours and that show histopathologic signs of a leukocytoclastic vasculitis. The disease severity of urticarial vasculitis can vary significantly. The forms of urticarial vasculitis accompanied by a hypocomplementemia are associated with a higher risk for systemic involvement and severe disease. It is therefore of clinical relevance to recognize and distinguish urticarial vasculitis from other urticarial diseases that occur more frequently. In this article an overview of urticarial vasculitis is given.

KEYWORDS

urticarial vasculitis – small-vessel vasculitis – urticaria – leukocytoclastic vasculitis – SLE – complementemia – autoinflammatory syndromes

CORRESPONDENTIEADRES

Deepak Balak

E-mail: d.m.w.balak@umcutrecht.nl



Vasculitis op de kinderleeftijd

A. van Royen-Kerkhof

Vasculitis van de huid komt met enige regelmaat voor op de kinderleeftijd. Meestal is er sprake van een secundaire vasculitis bij een onderliggende infectie, systemische auto-immuunziekte, auto-inflammatoire aandoening of een maligniteit. Systemische vasculitiden op de kinderleeftijd zijn zeldzaam. Diagnostische en classificatiecriteria voor systemische vasculitiden op de kinderleeftijd werden in 2008 gereviseerd en gelden tot op heden als richtlijn. [1]

Van de systemische vasculitiden komen IgA-vasculitis (ook wel Henoch Schönlein Purpura [HSP]) en de ziekte van Kawasaki het meest voor op de kinderleeftijd. De incidentie van IgA-vasculitis wordt geschat op 3 tot 26 per 100.000 kinderen in de westerse wereld. [2] Het voorkomen van de ziekte van Kawasaki op de kinderleeftijd verschilt per populatie. In de Aziatische landen (Japan, China, Korea) is de incidentie het hoogst. In een Engelse studie wordt de incidentie geschat op 8,1 per 100.000 kinderen onder de leeftijd van 5 jaar. [2]

De overige vormen van systemische vasculitiden worden zelden gezien op de kinderleeftijd. Derhalve is er weinig systematisch onderzoek gedaan en wordt veelal gebruikgemaakt van de kennis over deze aandoeningen bij volwassenen. Van belang daarbij is wel, dat de differentiële diagnostische overwegingen bij kinderen met symptomen van systemische vasculitis anders is dan bij volwassenen. [2]

Recent is in een groot Europees project SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) afgerond voor de ontwikkeling van een consensus over richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van zeldzame chronisch inflammatoire aandoeningen op de kinderleeftijd, waaronder systemische vasculitiden. Hiermee is getracht de diagnostiek en behandeling voor kinderen met deze aandoeningen in heel Europa gelijk te schakelen. Daarnaast is, door een gelijke aanpak in verschillende landen, het op den duur mogelijk om groepen kinderen met deze zeldzame aandoeningen met elkaar te vergelijken en daarmee de behandelingsstrategieën te optimaliseren. [3,4]

In dit overzicht wordt kort ingegaan op IgA-vasculitis, acuut hemorragisch oedeem van de kinderleeftijd, de ziekte van Kawasaki en het voorkomen van vasculitis bij systemische auto-inflammatoire aandoeningen.

IGA-VASCULITIS (HENOCH SCHÖNLEIN PURPURA)

HSP is een kleinevatenvasculitis, waarbij antineutrofiele cytoplasmatische antistoffen afwezig zijn. Het histopathologisch beeld wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van een leukocytoclastische vasculitis, met depositie van IgA in de vaatwand. Bij de 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides is besloten het eponiem Henoch Schönlein Purpura (HSP) te

vervangen door IgA-vasculitis, omdat bij geïsoleerde cutane IgA-vasculitis (net als bij IgA-nefropathie) depositie van IgA in de vaatwand het kenmerkende pathofysiologische mechanisme is. [5]

Er zijn aanwijzingen dat een abnormale glycosylatie van IgA leidt tot specifieke IgG-antistoffen die IgA1-IgG anti IgA1-immuncomplexen kunnen induceren, die neerslaan in de vaatwand van de kleine vaten en zo tot vaatwandontsteking leiden. HSP komt in 90% van de gevallen voor bij kinderen in de leeftijd van 3-15 jaar, meestal in aansluiting op een (virale) luchtweginfectie. In enkele dagen tijd treedt een huidbeeld op met palpabele purpura en petechiën overwegend op de onderste extremiteiten. [6] Daarnaast kunnen gewrichtsklachten, gastro-intestinale klachten en renale afwijkingen voorkomen (tabel 1). Een bijzondere differentiële diagnostische overweging bij IgA-vasculitis is het Acute Hemorragisch Oedeem van de Kinderleeftijd (AHOK). Dit is een onschuldige, self-limiting aandoening, die overwegend optreedt bij kinderen van 4 tot 24 maanden. Het huidbeeld toont urticariële plaques en erythemateuze maculae. De lokalisatie is overwegend op de enkels, polsen, in het gelaat en op het scrotum. In driekwart van de beschreven gevallen werd een uitlokkende factor gezien (infectie, medicatie

Tabel 1. EULAR/PRINTO/PRES criteria en definitie voor classificatie van IgA-vasculitis (voorheen Henoch Schönlein purpura). [1]

Criterium	Beschrijving
Palpabele purpura of petechiën	overwegend aan de onderbenen*, met ten minste één van de vier volgende criteria:
1. buikpijn	diffuse koliekachtige buikpijn, invaginatie of gastro-intestinale bloeding
2. histopathologie	leucocytoclastische vasculitis met overwegend IgA eposities, of proliferatieve glomerulonephritis met overwegend IgA-deposities
3. artritis/artalgie	gewrichtspijnen, al dan niet met zwelling, of bewegingsbeperking
4. renale betrokkenheid	proteinurie > 0,3 g/24 uur, of > 30 mmol/mg albumine/creatinineratio in ochtendurine. hematurie > 5 erythrocyten per gezichtsveld, of ≥ 2+ op dipstick

* bij palpabele purpura met atypische lokalisatie dient een biopsie met aanwezigheid van IgA-deposities aanwezig te zijn.

Kinderarts-immunoloog/-reumatoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht

of een vaccinatie). Het histopathologische beeld toont ook een leukocytoclastische vasculitis, echter zonder IgA-deposities. Belangrijk is om deze aandoening te differentiëren van IgA-vasculitis, omdat bij laatstgenoemde aandoening orgaan betrokkenheid kan optreden (nieren, gastro-intestinaal), terwijl bij AHOK daar geen sprake van is. De aanwezigheid van IgA-deposities kan een belangrijke bijdrage leveren aan het onderscheid. [7]

ZIEKTE VAN KAWASAKI

De ziekte van Kawasaki is een vasculitis van de middelgrote vaten, met een nog onbekende oorzaak. Het ziektebeeld wordt klinisch gekenmerkt door onverklaarde koorts gedurende ten minste vijf dagen. Het huidbeeld bij de ziekte van Kawasaki is variabel. Meestal is er sprake van een polymorf exantheem. De orale mucosa is betrokken met een erythemateus aspect, aardbeientong en gebarsten lippen. De kinderen hebben vaak een bilaterale conjunctivitis, en lymfadenopathie (vaak unilateraal) (tabel 2). In de reconvalescentiefase treedt vervelling op van de vingers en tenen. De ziekte van Kawasaki is een self-limiting aandoening en kan klinisch overeenkomsten vertonen met een infectieuze aandoening. Bovendien komen de bijkomende symptomen niet altijd gelijktijdig voor, hetgeen de herkenning van het ziektebeeld kan bemoeilijken. Echter, vroegtijdige herkenning en behandeling (met intraveneus immuunglobulinen en carbasalaatcalcium) is van groot belang. Daarmee vermindert het risico op het optreden van coronair aneurysmata van rond 30% naar < 5%. Coronair aneurysmata als gevolg van de ziekte van Kawasaki vormen nog steeds de belangrijkste oorzaak voor verworven hartaandoening op de kinderleeftijd. [8]

AUTO-INFLAMMATOIRE AANDOENINGEN

Auto-inflammatoire aandoeningen ontstaan door een stoornis in de *innate immunity*. Deze ziektebeelden worden gekenmerkt door periodiek optredende systemische inflammatie, waarbij koorts en verhoogde ontstekingswaarden in het bloed worden gezien. Daarnaast kan ook sprake zijn van betrokkenheid van de huid en organen. Derhalve kan het klinisch beeld grote overeenkomsten vertonen met de systemische vasculitiden. [9]

Tabel 2. Diagnostische criteria voor de ziekte van Kawasaki volgens de American Heart Association en geaccepteerd door SHARE richtlijn. [2]

Criterium	Beschrijving
Koorts	gedurende vijf dagen of meer, plus vier van de vijf volgende criteria:
1. conjunctivitis	bilaterale, bulbaire, conjunctivale roodheid, zonder exsudaat
2. lymfadenopathie	cervicale, meestal unilaterale zwelling, vaak > 1,5 cm
3. huiduitslag	maculopapulaire, diffuse erythrodermie, of erythema multiforme
4. veranderingen aan de lippen of orale mucosa	rode, gebarsten lippen, aardbeientong of diffuus erytheem van de orofarynx
5. veranderingen aan de extremiteiten	erytheem en oedeem aan handpalmen en/of voetzolen in de acute fase en periungale vervellingen in de subacute of reconvalescentie fase

Bij aanwezigheid van coronair aneurysmata kan de diagnose ziekte van Kawasaki worden gesteld, ook indien minder dan vier van de vijf criteria aanwezig zijn.

Een groot aantal auto-inflammatoire aandoeningen berust op een monogenetische afwijking, waarbij de eerste uitingen van de ziekte op de (jonge) kinderleeftijd optreden. Met het oog op verschillen in behandeling en complicaties is het van belang om auto-inflammatoire aandoeningen uit te sluiten in de differentiële diagnose van een systemische vasculitis op de kinderleeftijd.

CONCLUSIE

Systemische vasculitiden op de kinderleeftijd vormen een diagnostische uitdaging. Naast betrokkenheid van de huid kennen de meeste vasculitiden bijkomende symptomen, waardoor de diagnose kan worden gesteld. In een aantal gevallen kan een huidbiopt belangrijke bijdrage leveren aan de diagnostiek. Vroege herkenning en behandeling van systemische vasculitis kan langetermijnschade beperken

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

SAMENVATTING

Systemische vasculitis op de kinderleeftijd is over het algemeen zeldzaam. Een aantal aandoeningen komt juist op de kinderleeftijd vaker voor (IgA-vasculitis, voorheen Henoch Schönlein Purpura en de ziekte van Kawasaki). Daarnaast komt vasculitis in de huid voor als reactie op een andere onderliggende aandoening (bijvoorbeeld infectie, auto-immuunsysteemziekte, auto-inflammatoire aandoeningen en maligniteit). Een vroege herkenning leidt tot snellere en adequate behandeling, waardoor de kans op complicaties vermindert.

TREFWOORDEN

vasculitis – kinderen – IgA-vasculitis – AHOK (Acuut Hemorrhagisch Oedeem van de Kinderleeftijd) – ziekte van Kawasaki – auto-inflammatoire aandoeningen.

SUMMARY

Paediatric primary systemic vasculitides are rare, serious diseases; IgA vasculitis (Henoch Schönlein Purpura) and Kawasaki Disease are more prevalent in children than in adults. Vasculitis of the skin can be seen more often related to an other underlying disorder (infection, auto-immune disease, autoinflammatory disease, malignancy). Early recognition will enable timely and adequate treatment, thus reducing complications.

KEYWORDS

vasculitis – pediatrics – IgA vasculitis – AHEI (Acute Hemorrhagic Edema of Infancy) – Kawasaki disease – autoinflammatory diseases

CORRESPONDENTIEADRES

Annet van Royen-Kerkhof

E-mail: a.vanroyen@umcutrecht.nl



Next generation melanoma pathology

From morphology to functionality

F.M. Bosisio

The fight against cancer has seen a quite dramatic mentality change in the last century. From the search for a mythological holy grail, a powerful drug that could defeat all types of cancer in every patient, we have come nowadays to the realization that a truly effective way to defeat cancer is personalized therapy. This consists in a precise tailoring of the treatment not only according to the type of cancer, but also to the specific characteristics of the patient. Providing the right therapy to each cancer patient heavily relies on an interdisciplinary interaction between surgeons, oncologists and pathologists. While not readily visible to patients, pathological assessments remain essential not only to determine the correct diagnosis, but also to assess the prognosis of the patient and the success of a specific therapeutic plan.

The last ten years have witnessed incredible progresses in melanoma therapy with the introduction of immunotherapy in clinical practice. Nevertheless, there are still a lot of open questions. Only a minority of patients responds to these drugs, and even the ones that respond can develop secondary resistance in 20-30% of the cases. [1-3] Plus, these drugs are burdened by high costs and adverse reactions due to an hyperactive immune response. [4,5] Therefore, there is the need for a deeper understanding of the mechanisms of the immune response in order to find biomarkers that could predict which group of patients will have a real benefit from them.

AN INTRICATE TOPIC TO INVESTIGATE

It's no wonder that these new therapeutic possibilities create new challenges considering that their target, the immune microenvironment of the tumor, is a complex entity. First of all, because it has high variability in space and time. Being a dynamic system, different tumor localizations can have significant differences even within the same patient, and during the course of the disease we could witness alternating waves of activation and exhaustion. In second instance, its complexity is also based on its composition: a huge number of different cell types, each with a specific immunostimulating or immunosuppressive role, that if modified by a drug can influence in turn to modifications of the immune status of all the cells they are respectively interacting with, in an immunological "domino" effect. Moreover, independently of their immune-suppressive/stimulating role, these different cell types can be active, therefore participating to the immune response, or inactive/exhausted, and being unable to have an effect against or in favor of the tumor, even if morphologically present in the histological section. [6] Potential biomarkers that could predict the response to immunotherapy have been identified, such as the mutational load and neoantigen expression,

PD-L1 expression, the presence and location of tumor infiltrating lymphocytes and the activity of the interferon- γ signaling pathway in tumor cells. [7] Nevertheless, at the moment, no biomarker is widely accepted for routine clinical use. The insufficient predictive power of these biomarkers could be, again, explained by the partial view that they take over such a complex microenvironment. A vast portion of the studies looking for predictive biomarkers finds predictive parameters in peripheral blood. [8] The main reason is that peripheral blood is easily accessible and that, being a liquid tissue, can be analyzed for multiple parameters at the same time with a fair variety of techniques. Markers found in peripheral blood should reflect the situation at the tumor site. However, there are evidences for substantial differences between parameters in peripheral blood and at the tumor site, such as, for example, the functional status of circulating inflammatory cells and their tissue-based counterparts. [9] It is intuitive that it is the behavior of the inflammatory cells near the tumor and not that of circulating inflammatory cells that will determine the response to immunotherapy. Finally, for the study of immune cells, it was highly recommended that modifications of the state of the cells in the original tissue should be minimized, in order to mimic the reality and not to favour a specific cell type and losing information about other cell types, and this is better done if the tissue status is blocked through fixation with formaline. [10] On the other hand, to investigate multiple parameters directly on the tissue of the patient presents multiple technical challenges. A proper investigation of the tumor microenvironment requires a functional, multi-parameter single cell analysis which includes insights in spatial distribution. In few words, we need to get a picture of the immune contexture (type, amount and relative location of the immune cells) and add the functional information to the phenotypical characterization (activation status of the different cell types) if we want

of tumor samples. Some of these disadvantages are, for example, the loss of cells between the cycles for bleaching/quenching techniques; the steric hindrance between sequentially deposited antibodies that target nearby epitopes and that may mask the detection of the epitopes in later staining cycles when tyramide-based amplification methods are used; the possibility to investigate only regions of interest and not the whole slide due to the long scanning times; the possibility to work only on frozen material, not always available for every patient, for some of these methods. [16,17] Finally, these techniques imply destruction of the tissue section during the analysis, making it not available for further investigations. Therefore, until recently, an effective method to stain tissue sections with multiple markers at the single cell resolution was lacking.

FIRST STEPS TOWARDS A REVOLUTION

In the last years, a collaboration between the KU Leuven and the University of Milan-Bicocca has co-developed a novel tool, called "Multiple Interactive Labeling by Antibody Neodeposition" (M.I.L.A.N.), to finally deal with this issue. [18,19] Using these methods we were able to obtain a high resolution picture that we used to obtain preliminary data to untangle the microenvironment in the "brisk" and "non brisk" morphologic categories of tumor infiltrating lymphocytes, not only quantitatively but also functionally through neighbor analysis. Not only we obtained a functional classification of the T cell infiltrates that could be considered more accurate than what was previously done in literature, but we also explored which other immune cells were verisimilarly interacting with active and exhausted T cells. Analyzing 40 immune markers we were able to deeply phenotype the infiltrate (not only the main T cell subsets, but also B cells, macrophages and different types of dendritic cells) in active and exhausted cases and detect the most frequent interactions and avoidance relationships between them.

CONCLUSION

In conclusion, a thorough evaluation of the tumor microenvironment done directly on tissue section from the patient through an high-dimensional multiplex technique is needed in order to depict the complexity of the immune microenvironment and reach a satisfactory predictive power in clinical practice. Similar tools on peripheral blood or frozen tissue are at the moment merely centered on predicting the response to immunotherapy, but should evolve in the future to represent a tool to decide which type of treatment the patient should receive. By applying it not only at the beginning of the therapeutic path of the patient but also during the course of the treatment, it will represent a tool to follow the evolving tumoral landscape and it will allow to monitor response of the patient to the therapeutic protocols, thereby fulfilling the need for a completely personalized therapy for the patient.

LITERATUUR

1. Ribas A, Flaherty KT. Gauging the long-term benefits of ipilimumab in melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1865-6.
2. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. association of pembrolizumab with

tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA* 2016;315(15):1600-9.

4. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018 [Epub ahead of print]
5. Postow MA, Hellmann MD. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018 Mar 22;378(12):1165.
6. Bosisio FM, van den Oord JJ. Immunoplasticity in cutaneous melanoma: beyond pure morphology. *Virchows Arch*. 2017;470(4):357-369.
7. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma. *The Lancet* 2018;392(10151): 971.
8. Ascierto PA, Agarwala SS, Ciliberto G, et al. Future perspectives in melanoma research "Melanoma Bridge", Napoli, November 30th-3rd December 2016. *J Transl Med* 2017;15(1):236.
9. Buggert M, Nguyen S, Salgado-Montes de Oca G, et al. Identification and characterization of HIV-specific resident memory CD8+ T cells in human lymphoid tissue. *Sci Immunol* 2018;3(24).
10. Giladi A, Amit I. Immunology, one cell at a time. *Nature* 2017;547(7661):27-9.
11. Caie PD, Harrison DJ. Next-generation pathology. *Methods Mol Biol* 2018;1386:61-72.
12. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Mol Oncol* 2012;6:140-6. Single-cell biology. *Nature* 2017;547:19.

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

SAMENVATTING

De snelle evolutie in de behandeling van melanomen dwingt de pathologie een nieuw tijdperk in te gaan waarin de evaluatie van meerdere biomarkers op individueel cel-niveau gekoppeld wordt met de nieuwe mogelijkheden van artificiële intelligentie. Kan pathologie de kliniek volgen?

TREFWOORDEN

melanoom – pathologie – beeldanalyse – multiplex – immunotherapie

SUMMARY

The rapidly evolving landscape of melanoma therapy is urging pathology to enter in a new era, in which the evaluation of multiple biomarkers at single cell level is coupled with the new possibilities that artificial intelligence can offer. Is pathology ready to follow the clinic?

KEYWORDS

melanoma – pathology – image analysis – multiplex – immunotherapy

CORRESPONDENTIEADRES

Francesca Bosisio

E-mail: francesca.bosisio@uzleuven.be



Allergische contactdermatitis veroorzaakt door arganolie

S. Kerre

Arganolie is een plantaardige olie gewonnen uit de arganboom uit Marokko. Gebaseerd op medicinale en helende eigenschappen wordt het zowel nutritioneel gebruikt als voor cosmetische en dermatologische toepassingen. We presenteren een patiënte die een acute contactdermatitis ontwikkelde tijdens het gebruik van arganolie ter behandeling van psoriasis capitis.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 28-jarige dame kwam op het spreekuur in verband met een sterk jeukende, nattende dermatose van de scalp, de zone achter de oren en de nek. Deze dermatose is ongeveer een week aanwezig. Patiënte is sedert langere tijd bekend met scalp psoriasis waarvoor ze in het verleden met steroidbevattende topica behandeld werd. Sedert een paar weken is ze hiervoor een behandeling gestart met arganolie (cosmostar anti-aging koud geperste bio-argan oil, Océ-Bio, Wommelgem, België) die ze dagelijks aanbrengt om dan 's ochtends uit te wassen met hetzij L'Oréal Elseve extraordinaire oil of Elseve total repair shampoo. Verder gebruikte ze geen haarcosmetica. Patiënte is niet bekend met een allergische contactdermatitis, noch atopie.

Dermatologisch onderzoek

Toont een subacuut eczeem op de scalp, achter de oren en in de nek.

Epicutane allergietesten

Gezien het beeld van een allergische contactdermatitis werden er epicutane testen uitgevoerd met de Belgische standaardreeks, de Belgische cosmetische reeks en door patiënte gebruikte topica waaronder de arganolie en de door haar gebruikte shampoos. Er werd gebruikgemaakt van de IQ Ultra patch test chambers (Chemotechnique, Vellinge, Sweden) afgedekt met Fixomull stretch (BSN medical, Hamburg Germany) en van Micropor (3M Science, Maplewood, Minnesota USA) voor de open testen. Arganolie werd onverdund getest in een *patch test chamber*. Aflezing gebeurde na 48 en 96 uur volgens de criteria van de European Society of Contact Dermatitis. [1] Er waren positieve testen voor arganolie (3+ na 48 en 96 uur) (figuur 1), perubalsem (2+ na 48 en 96 uur) en paratertiair butylfenolformaldehyde (1+ 48 uur, 2+ 96 uur). De test voor arganolie is relevant aangezien patiënte deze gebruikt heeft. De relevantie voor de positieve testen op perubalsem en butylfenolformaldehyde is niet meteen duidelijk.



Figuur 1. Patchtesten na 48 uur met positieve test voor arganolie.

Er werden vervolgens nog testen uitgevoerd met andere plantaardige oliën waaronder olijfolie, arachideolie, zonnebloemolie, sesamol (telkens onverdund). Ook ingrediënten van de arganolie waaronder vanilline (10% in pet.), tocoferol 100% en tocoferylacetaat (10% in pet.), resorcinol (1% in pet.) en hydroquinone (1% in pet.) werden getest om het oorzakelijke allergeen te achterhalen. Al deze testen waren negatief.

CONCLUSIE

Patiënte heeft een acute contactdermatitis ontwikkeld op arganolie. Het oorzakelijke allergeen kon niet teruggevonden worden.

BELEID EN VERLOOP

Patiënte werd een tijd behandeld met topische steroiden (diprosalic lotion). Sinds het vermijden van de arganolie heeft ze geen last meer.

BESPREKING

Arganolie wordt gewonnen uit de pitten van de vruchten van

de arganboom (*Argania spinosa*) die enkel voorkomt in het zuidwesten van Marokko. Uit de licht geroosterde pitten wordt de virgin eetbare olie gewonnen waaraan hart- en leverbeschermende eigenschappen worden toegeschreven. Het wordt ook gebruikt bij de behandeling van obesitas, diabetes en kankers. De virgin schoonheidsolie wordt geproduceerd door het persen van ongeroosterde pitten; de cosmetische argan-olie, industrieel gewonnen door middel van solventextractie, wordt gebruikt als ingrediënt in shampoos en hydraterende crèmes. De cosmetische toepassingen berusten op de hydraterende, antiacne, antisebum en antiverouderingseffecten die geclaimd worden. Arganolie wordt ook gebruikt als alternatieve, biologische behandeling van onder andere psoriasis. [2]

Acylglycerols, waaronder 95% triacylglycerols (triglyceriden) vormen 99% van de arganolie. De overige 5% van de vetfractie bestaat uit monoacylglycerols, diacylglycerols en vrije vetzuren waarvan oleïnezuur en linoleenzuur de voornaamste zijn. Een onverzeepbare fractie van 1% bestaat uit carotenen, xantofyl, triterpeenalcoholen (waaronder squaleen), sterolen en fenolen waaronder verschillende tocoferolen, vanillinezuur, resorcinol en catecholen. [3]

Zowel type 1- als type 4-allergische reacties op arganolie zijn zeldzaam. In de literatuur wordt één casus beschreven met rhinoconjunctivitis klachten na inhalatie en epigastrische klachten na inname van arganolie. De priktest met arganolie was positief en resulteerde in een veralgemeende reactie. [4]

Ook allergische contactdermatitis blijkt een rariteit, waarvan tot op heden vier casus beschreven werden, en waarbij het oorzakelijke allergeen nog niet kon worden achterhaald. [5,6] Bij één patiënte was er sprake van een bijkomende reactie op olie met tocoferol, bij een andere patiënte was een patchtest met olijfolie negatief. [7,8]

Bij onze patiënte bleven reacties op andere plantaardige oliën (arachide, zonnebloem, olijf, sesam) negatief, evenals met tocoferol, vanilline, resorcinol, hydroquinone, squaleen. Een duidelijke verklaring voor de positieve test met paratertiair butylfenolformaldehydharz is er niet.



Figuur 2. Geiten grazen in een arganboom in Marokko.
© Dreamstime.com.

LITERATUUR

1. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73(4):195-221.
2. Guillaume D, Charrouf Z. Argan oil. *Monograph. Altern Med Rev* 2011;16(3):275-9.
3. Charrouf G. Argan oil: Occurrence, composition and impact on human health. *Eur J Lipid Sci Technol* 2008;110:632-6.
4. Astier C, Benchad Yel A, Moneret-Vautrin DA, Bihain BE, Kanny G. Anaphylaxis to argan oil. *Allergy* 2010;65(5):662-3.
5. Veraldi S, Mascagni P, Tosi D, Brena M. Allergic contact dermatitis caused by argan oil. *Dermatitis* 2016;27(6):391. PubMed PMID: 27775969.
6. Barrientos N, Moreno de Vega M, Dominguez J. Allergic contact dermatitis caused by argan oil in an infant. *Contact Dermatitis* 2014;71(5):316-7.
7. Foti C, Romita P, Ranieri LD, Bonamonte D. Allergic contact dermatitis caused by argan oil. *Contact Dermatitis* 2014;71(3):183-4.
8. Lauriola MM, Corazza M. Allergic contact dermatitis caused by argan oil, neem oil, and Mimosa tenuiflora. *Contact Dermatitis* 2016;75(6):388-90.

SAMENVATTING

Arganolie wordt gebruikt voor cosmetische en dermatologische doeleinden bijvoorbeeld bij de behandeling van acne en psoriasis. In deze casus wordt een acute contactdermatitis beschreven die optreedt tijdens het gebruik van arganolie ter behandeling van een psoriasis capitis. Patchtesten waren positief voor onverdunde arganolie, maar het oorzakelijke allergeen kon niet worden achterhaald. Bijkomende testen met andere oliën en een aantal potentiële allergenen bleven negatief.

TREFWOORDEN

arganolie – allergische contactdermatitis – psoriasis – plantaardig

SUMMARY

Argan oil is used for cosmetic and dermatological purposes such as acne and psoriasis. In this case report an acute allergic contact dermatitis is described following the use of this product for psoriasis capitis. Patch tests were positive to undiluted arganoil, but the exact allergen has still not identified. Additional tests with different vegetable oils and potential allergens remained negative

KEYWORDS

arganoil – allergic contact dermatitis – psoriasis –vegetable

CORRESPONDENTIEADRES

Stefan Kerre

E-mail: dermatologieaarschot@gmail.com



Coloring the spots

Diagnosis, measurement instruments and treatment in vitiligo

J.E. Lommerts

Op 5 juni 2018 promoveerde Annelies Lommerts aan de Universiteit van Amsterdam. De titel van haar proefschrift was *Coloring the spots. Diagnosis, measurement instruments and treatment in vitiligo*. Haar promotoren waren prof. dr. M.A. de Rie en prof. dr. R.M. Luiten en haar co-promotoren waren dr. A. Wolkerstorfer en dr. M.W. Bekkenk.



Annelies Lommerts met haar bul.

COLORING THE SPOTS

Vitiligo is een verworven huidziekte die voorkomt bij ongeveer 1% van de algehele wereldbevolking. Het is een ontsierende auto-immuunhuidaandoening die wordt veroorzaakt door een selectieve destructie van melanocyten, waardoor er

depigmentaties ontstaan die de kwaliteit van leven ernstig kunnen verminderen. In dit proefschrift richten we ons op het beantwoorden van belangrijke vragen binnen het klinische proces van vitiligo. Het klinische proces van een patiënt met verdenking op vitiligo bestaat uit de diagnose, het meten en de behandeling van vitiligo. Het overkoepelende doel was de witte vlekken van vitiligo in te kleuren door de blinde vlekken in het vitiligo-onderzoek te verkleinen.

DIAGNOSE

Differentiële diagnose

Vitiligo wordt gekenmerkt door de herkenbare melkwitte scherp begrensde gedepigmenteerde maculae. Het stellen van de diagnose vitiligo is vaak eenvoudig, maar er is een aantal belangrijke differentiële diagnoses om te overwegen. De meest zorgwekkende differentiële diagnose is melanoom-geassocieerde leukoderma (MAL), een depigmentatiestoornis die spontaan kan optreden bij melanoompatiënten en soms nog voordat het melanoom is ontdekt. De verschillen in klinische presentatie tussen MAL en vitiligo zijn niet welomschreven. Veel dermatologen zijn zich niet bewust van de diagnose MAL en kunnen deze patiënten abusievelijk diagnosticeren en behandelen als non-segmentale vitiligo. Hierdoor wordt de diagnose van het onderliggende melanoom gemist met uitstel van adequate behandeling van het melanoom als gevolg.

In eerste instantie is gekeken naar de klinische presentatie van MAL-patiënten die gezien waren in het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP). Zeven patiënten die initieel waren gediagnosticeerd als non-segmentale vitiligo bleken MAL te hebben, wat resulteerde in een geschatte prevalentie van 0,15%. De geïdentificeerde gevallen bestonden uit oudere patiënten met lichte huidtypes en met een plotsteling ontstaan van snel progressieve atypische depigmentaties.

In het tweede onderzoek is er gekeken of experts de MAL kunnen onderscheiden van vitiligo. Hiertoe hebben experts geblindeerd de foto's van MAL en vitiligo geanalyseerd,

Aios dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

gevolgd door het beoordelen van de medische voorgeschiedenis. De experts misten driekwart van de MAL-gevallen en de gevallen die onjuist gediagnosticeerd waren als vitiligo, waarvan 80% ook nog eens werd aangeduid als zijnde typische vitiligo. De mediane leeftijd van ontstaan van de leukoderma was hoger in MAL, maar er werden geen andere onderscheidende eigenschappen gevonden.

Concluderend, de klinische presentatie van leukoderma in patiënten met melanoom lijkt op die van vitiligo. Dit geeft aan dat het bewustzijn en correct diagnosticeren van MAL, ook al komt het weinig voor, cruciaal is om de vertraging in melanoombehandeling te beperken. Clinici zouden zich ervan bewust moeten zijn dat depigmentatie in ogenschijnlijke vitiligopatiënten ook veroorzaakt kan worden door melanoomgeassocieerde vitiligo en dat een algehele huidinspectie moet worden uitgevoerd bij deze patiënten.

CLASSIFICATIE

Het classificeren van vitiligo is belangrijk voor de behandeling en de prognose van de ziekte. Twee subtypes van vitiligo worden onderscheiden, namelijk non-segmentale en segmentale vitiligo, waarvan verondersteld wordt dat de pathogenese verschillend is. Non-segmentale vitiligo is de meest voorkomende vorm en hierbij ontstaan er depigmentaties op frictieplekken en rondom lichaamsopeningen in een symmetrische bilaterale distributie. Bij segmentale vitiligo presenteert de depigmentatie zich volgens een unilaterale segmentale distributie. Maar soms presenteren patiënten zich met maar één kleine depigmentatie, dit wordt ook wel focale vitiligo genoemd. Volgens de meest recente consensus wordt focale vitiligo gedefinieerd als een niet-geclassificeerd type van vitiligo en kan een meer definitieve diagnose worden gesteld wanneer de laesies zich niet hebben ontwikkeld tot non-segmentale of segmentale vitiligo na een periode van 1-2 jaar. Daarentegen is de kans op progressie niet bekend wat kan leiden tot besluiteloosheid omtrent de behandeling en onzekerheid bij de patiënt. Voor dit proefschrift zijn patiënten met focale vitiligo geïnccludeerd die zich 5-10 jaar daarvoor voor het eerst presenteerden in het SNIP. Er werd in 23% van de gevallen progressie naar non-segmentale vitiligo gezien. Maar zelfs na een initiële stabiele fase van meer dan 2 jaar ontwikkelde 11,5% van de gevallen uiteindelijk nog non-segmentale vitiligo. Er werden geen prognostische factoren voor progressie gevonden. Uit dit proefschrift blijkt dat de meeste patiënten persisterende focale vitiligo hebben na het ontstaan van de ziekte en dat er geen klinische kenmerken zijn die eventuele progressie kunnen voorspellen.

MEETINSTRUMENTEN

Meten is de hoeksteen van medisch wetenschappelijk onderzoek en ook van de dagelijkse klinische praktijk. Desondanks zijn de meetinstrumenten die beschikbaar zijn voor vitiligo niet betrouwbaar genoeg en niet zorgvuldig genoeg onderzocht. In dit proefschrift worden twee nieuwe meetinstrumenten voor vitiligo geïntroduceerd: de *Vitiligo Extent Score* (VES, ingevuld door artsen) en de *Self Assessment Vitiligo Extent Score* (SA-VES, ingevuld door patiënten). Beide meetinstrumenten meten de hoeveelheid aangedane lichaamsoppervlakte en



door de waardes op twee verschillende momenten te vergelijken kan ook het percentage repigmentatie worden bepaald.

De meeteigenschappen van zowel VES als SA-VES werden onderzocht. De validiteit werd onderzocht door VES en SA-VES te vergelijken met de gouden standaard. Voor zowel VES als SA-VES bleek dat de correlaties met de gouden standaard hoog waren ($r \geq 0,9$ in de verschillende meetsessies). Daarnaast was de betrouwbaarheid van zowel VES als SA-VES hoog (intraclasscorrelaties van $\geq 0,9$). Door zowel de artsen als patiënten werden beide meetinstrumenten gekenmerkt als gemakkelijk in gebruik. Het beoordelen van de responsiviteit was gebaseerd op het testen van hypothesen, deze hypothesen werden onderzocht door de resultaten voor en na behandeling met zes maanden smalband UVB-lichttherapie te vergelijken. Van zowel VES als SA-VES werd $\geq 75\%$ van de hypothesen geverifieerd, wat hun responsiviteit bevestigde.

Samenvattend zijn zowel VES als SA-VES gemakkelijke, betrouwbare, valide en responsieve meetinstrumenten om de hoeveelheid aangedane lichaamsoppervlakte en repigmentatie in vitiligo te meten.

BEHANDELING

De keuze voor behandeling hangt af van de activiteit van de ziekte die deels samenhangt met het subtype van vitiligo.

Non-segmentale vitiligo is vaak een progressieve ziekte met periodes van activiteit en stabiliteit. De behandeling van dit subtype is gericht op het remmen van de ziekteactiviteit en stimuleren van repigmentatie. Dit wordt bewerkstelligd door behandeling met topische immunosuppressieve middelen soms gecombineerd met smalband UVB-lichttherapie. Daarentegen wordt segmentale vitiligo gezien als stabiele ziekte na de eerste fase met snelle uitbreiding en deze vorm van vitiligo wordt daardoor vaak effectief behandeld met autologe melanocytentransplantatie. Voor dit proefschrift is er onderzoek gedaan naar de langetermijneffecten van smalband UVB-lichttherapie op kinderleeftijd, autologe celsuspensietransplantatie en de combinatie van lichttherapie en autologe melanocytentransplantatie in vitiligo.

Lichttherapie op kinderleeftijd

Lichttherapie is een effectieve behandeloptie voor vitiligo op kinderleeftijd, echter ontbreken de langetermijndata omtrent de effectiviteit en veiligheid van deze behandeling. Voor dit proefschrift werden die mensen met non-segmentale vitiligo benaderd, die twintig jaar geleden als kind deelnamen aan een prospectief klinisch onderzoek. In dit eerdere onderzoek werden de deelnemers een jaar lang behandeld met smalband UVB-lichttherapie. Uit het proefschrift blijkt dat na twintig jaar follow-up het huidige aangedane lichaamsoppervlakte lager was dan voor inclusie in de eerste studie. Ook had een klein percentage van de patiënten geen additionele behandeling meer nodig na de eerste studie en deze patiënten hadden ook een lager aangedaan lichaamsoppervlakte dan de patiënten die wel additionele therapie hadden gekregen na de eerste studie. Dit zou kunnen betekenen dat in een klein aantal van de gevallen, de vitiligo niet gereactiveerd was of alleen langzaam vorderde na de eerste behandeling met lichttherapie. Geen van de patiënten rapporteerde het ontstaan van melanoom of niet-melanoom huidkanker. De resultaten uit dit proefschrift doen vermoeden dat lichttherapie een veilige en effectieve behandeloptie is voor vitiligo op kinderleeftijd en dat het in sommige gevallen eventueel het ziektebeloop zou kunnen veranderen.

Autologe celsuspensietransplantatie

Autologe celsuspensietransplantatie is een effectieve behandeling voor repigmentatie in stabiele vitiligo. Laserablatie van de volledige oppervlakte is een frequent gebruikte methode als voorbehandeling van de receptorplek, desondanks zijn de optimale laserinstellingen en ablatiediepte niet bekend. In dit proefschrift is er gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van minder invasieve voorbehandelingen van de receptorplek. In een gerandomiseerd, beoordelaargeblindeerd, gecontroleerd onderzoek zijn verschillende voorbehandelingen voor celsuspensietransplantatie vergeleken. In elke patiënt zijn drie CO₂-laservoorbehandelingen (diepe en superficiële volledigeoppervlakteablatie en fractionele ablatie) en een controleplek (geen voorbehandeling) gerandomiseerd toegewezen aan vier depigmentaties in patiënten met segmentale vitiligo en piebaldisme. Na zes maanden werd er meer repigmentatie gevonden na diepe en superficiële volledigeoppervlakteablatie, maar geen repigmentatie na fractionele ablatie. Resumerend is dus

superficiële volledigeoppervlakte-CO₂-laserablatie een effectieve voorbehandeling voor celsuspensietransplantatie, maar fractionele CO₂-laserablatie niet.

Lichttherapie en autologe melanocytentransplantatie

Vitiligo wordt frequent behandeld met de combinatie van lichttherapie en autologe melanocytentransplantatie. Desalniettemin is het additionele voordeel van lichttherapie onduidelijk en is het optimale type en regime van lichttherapie niet bekend. Voor dit proefschrift is een systematische review van de beschikbare literatuur verricht om te identificeren of lichttherapie de uitkomst na melanocytentransplantatie verbetert. Alle klinische onderzoeken die melanocytentransplantatie in combinatie met lichttherapie hadden onderzocht werden geïncludeerd (n = 39 studies). De algehele kwaliteit van de studies was matig tot slecht en er werd een hoge heterogeniteit tussen de studies gevonden. Ook werd er slechts beperkt bewijs gevonden dat lichttherapie de uitkomst van autologe melanocytentransplantatie in vitiligo verbetert. Er is onvoldoende bewijs om een specifieke lichttherapiemodaliteit of regime aan te bevelen. Meer studies zouden moeten worden uitgevoerd om het additionele voordeel van de verschillende lichttherapieën en het aangewezen moment van lichttherapie te onderzoeken.

TOEKOMSTPERSPECTIEF

Door recent fundamenteel onderzoek zijn er meer inzichten verkregen in de pathogenese van vitiligo. Deze inzichten kunnen mogelijk in de toekomst leiden tot meer doelgerichte behandeling van vitiligo. Bijvoorbeeld zou het blokkeren van de JAK/STAT-signaleringscascade kunnen leiden tot stoppen van de CD8⁺T-celwerving waardoor vervolgens de melanocytendestructie wordt gestaakt. Deze hypothese wordt ook gestaafd door recent klinisch onderzoek waarin de vitiligo-laesies van patiënten die behandeld werden met JAK-remmers stabiliseerden en repigmenteerden. Toekomstig onderzoek zal zich ook richten op gecombineerde behandelingen van deze doelgerichte behandelingen in combinatie met behandelingen die de repigmentatie bevorderen, zoals lichttherapie en melanocytentransplantatie. In het licht van deze nieuwe behandelopties zal er ook meer onderzoek gedaan moeten worden naar nieuwe meetinstrumenten om zo de resultaten van deze nieuwe behandelingen op een valide en betrouwbare manier te meten. De VES en SA-VES zullen hopelijk in toekomstig onderzoek gebruikt worden om repigmentatie te meten, maar voor andere belangrijke uitkomsten, zoals activiteit en bijwerkingen, zijn nog geen goede meetinstrumenten ontwikkeld. Toekomstig onderzoek zal zich moeten richten op het ontwikkelen van nieuwe meetinstrumenten en er zou consensus moeten worden bereikt omtrent welke meetinstrumenten te gebruiken in klinisch onderzoek.

CORRESPONDENTIEADRES

Annelies Lommerts

E-mail: j.e.lommerts@amc.uva.nl



Patient centred surgery in dermatology

X. Liu

Op 3 oktober 2018 promoveerde Xiaomeng Liu aan de Universiteit van Maastricht op het proefschrift *Patient centred surgery in dermatology*. Haar promotor was prof. dr. P.M. Steijlen en haar copromotoren waren dr. N.W.J. Kelleners-Smeets en dr. K. Mosterd.



Xiaomeng Liu ontvangt haar bul van haar promotor prof. dr. Peter Steijlen met op de achtergrond haar paranimfen Dave van der Zwaan (l) en Wim Roest.

Dermatochirurgie is een essentieel onderdeel van de dermatologie en behoort tot de dagelijkse bezigheden van dermatologen, mede door de stijgende incidentie van huidkanker. Naast dermatologen voeren ook plastisch chirurgen en huisartsen

veel dermatologische ingrepen uit. Ondanks de gangbaarheid van deze ingrepen, ontbreekt het aan eenduidige richtlijnen. Het eerste gedeelte van dit proefschrift gaat over complicaties van dermatochirurgie, zoals postoperatieve bloedingen en wondinfecties, met daarbij maatregelen die genomen kunnen worden om deze complicaties te voorkomen. In het tweede gedeelte ligt de nadruk op het meten en optimaliseren van de cosmetische resultaten na dermatochirurgie om de beste patiëntgerichte zorg te kunnen leveren.

HOOFDSTUK 1

Hoofdstuk 1 bevat een algemene introductie van dermatochirurgie, met nadruk op de veelvoorkomende complicaties en uitkomstmaten.

HOOFDSTUK 2

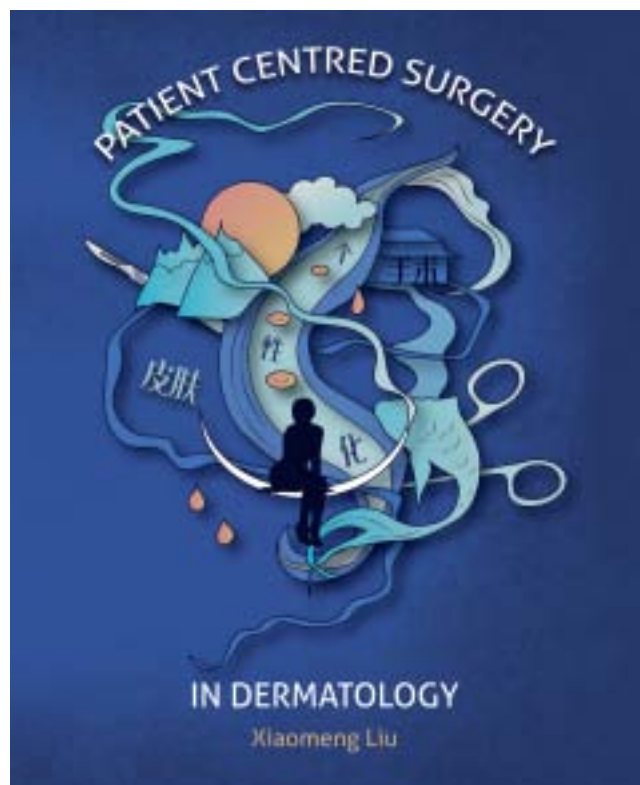
In hoofdstuk 2 worden onderzoeken besproken waarin aandacht werd besteed aan de twee meest voorkomende complicaties van dermatochirurgie: postoperatieve bloeding en wondinfectie. Paragraaf 2.1 betreft een retrospectieve studie waarin het risico op en de ernst van postoperatieve bloeding werden geëvalueerd, in patiënten die antistolling gebruikten en vervolgens Mohs micrografische chirurgie ondergingen. Het doel was om na te gaan in welke mate het tijdelijk staken van antistolling voorafgaand aan de ingreep de kans op een postoperatieve bloeding zou verminderen en in hoeverre er complicaties zouden optreden als gevolg van het staken van de antistolling. In 18 van de geïncludeerde 423 ingrepen (4,3%) trad een nabloeding op. Er werd geen levensbedreigende bloeding gezien. Bij vergelijking van patiënten die hun antistolling hadden gecontinueerd tijdens de operatie met patiënten die geen antistolling gebruikten voorafgaand aan de operatie (controlegroep) was het relatieve risico (RR) op een nabloeding 3,84 (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 1,13–12,98). Patiënten die hun antistolling tijdelijk hadden gestaakt, hadden een RR op nabloeding van 3,52 (95% BI 0,93–13,38) vergeleken met de controlegroep. Na het staken van antistolling kregen twee patiënten een vasculaire trombose. Vanwege de geringe daling in het RR op nabloeding na tijdelijk staken van antistolling en de geobserveerde kleine kans op trombose concluderen we dat, alleen bij hoge uitzondering het noodzakelijk is antistolling te staken voor dermatologische ingrepen.

Paragrafen 2.2 en 2.3 bevatten studies over risicofactoren voor postoperatieve wondinfecties na dermatologische chirurgie. In de eerste studie evalueerden we de associaties tussen de kans op wondinfectie en patiënt-, operatie- en tumorgebonden eigenschappen in alle patiënten die dermatochirurgie ondergingen in één jaar. Geen van de geïncludeerde patiënten gebruikte antibiotica in de studieperiode. In totaal werden 1977 ingrepen geïncludeerd, waarbij in 79 gevallen (4,0%) klinische symptomen van een wondinfectie optraden. In 38 gevallen (1,9%) werd dit bevestigd met een positieve kweek. Bij handhaving van de striktste definitie van een wondinfectie (klinische verdenking bevestigd met een positieve kweek), werd er een significant verhoogd risico op het optreden van een wondinfectie gevonden voor ingrepen die op het oor werden uitgevoerd (oddsratio [OR] 6,03, 95% BI 2,12–17,15), bij grote defecten (OR 1,08, 95% BI 1,03–1,14 per cm² toename oppervlakte), en bij wonden die gesloten werden met plastieken (OR 6,35, 95% BI 1,33–30,28) of secundaire granulatie (OR 3,01, 95% BI 1,11–8,13). Deze risicofactoren waren ook positief geassocieerd met de kans op puur een klinische verdenking op een infectie, ongeacht de uitslag van de wondkweek. De associaties waren echter minder sterk. Gebaseerd op deze bevindingen werd er een predictiemodel ontwikkeld en beschreven in paragraaf 2.3 om de kans op een wondinfectie in een individuele patiënt te voorspellen. Na interne validatie van het model bleek het model goed onderscheid te kunnen maken tussen patiënten met en zonder een wondinfectie (bevestigd met een positieve kweek) met een oppervlakte onder de *receiver operating characteristic* (ROC)-curve van 84,1%. Eenvoudige besliskundige modellen (*decision curve analysis*) lieten zien dat het predictiemodel van toegevoegde waarde is in de klinische praktijk, mits men bereid was om acht of meer patiënten te behandelen om één wondinfectie te voorkomen. Wanneer men niet bereid was om zoveel patiënten te behandelen om één wondinfectie te voorkomen, verdiende een strategie waarbij in principe nooit antibioticumprofylaxe wordt voorgeschreven de voorkeur. Het routinematig voorschrijven van antibiotica met het doel wondinfecties te voorkomen dient afgeraden te worden in de dermatochirurgie gezien de toenemende resistentievorming en potentiële bijwerkingen van antibiotica.

HOOFDSTUK 3

In hoofdstuk 3 ligt de nadruk op de uitkomst van dermatochirurgie. De aandacht gaat hierbij uit naar de beoordeling en mogelijke optimalisatie van cosmetische resultaten na dermatochirurgie. In paragraaf 3.1 worden de twee meest gebruikte schalen voor de beoordeling van littekens, namelijk de *Patient and Observer Scar Assessment Scale* (POSAS) en een eenvoudige vierpuntsschaal, met elkaar vergeleken. Vijftig patiënten met lineaire littekens in het gelaat werden geïncludeerd. Als maat voor de reproduceerbaarheid van beoordelingen van de cosmetische aspecten van de littekens werd de *intraclass correlation coefficient* (ICC) gebruikt.

De belangrijkste conclusie was dat de reproduceerbaarheid van zowel de beoordelingen van de algemene indruk op de POSAS-schaal als de eenvoudige vierpuntsschaal beter waren dan de totale score op de POSAS-schaal. Daarbij werd ook



gezien dat verschillende beoordelaars andere waarden hechten aan de verschillende karakteristieken van een litteken. Derhalve is een simpele optelsom van de subscores geen valide beoordelingsmethode van een litteken. Voor een volledige en betrouwbare beoordeling dienen alle scores als geheel gepresenteerd te worden. Paragraaf 3.2 beschrijft een multicenter, gerandomiseerde, enkelblinde trial waarin 142 volwassen patiënten werden gerandomiseerd naar transcutane (n = 73) versus intracutane (n = 69) hechtechniek na dermatochirurgie in het gelaat. Twaalf maanden postoperatief werd het cosmetisch resultaat beoordeeld door de patiënt en de arts. Tevens werd de kleur van het litteken met een colorimeter gemeten. Over het algemeen gaven patiënten hun littekens een betere beoordeling dan hun arts. In beide gerandomiseerde groepen waren de beoordelingen en metingen vergelijkbaar. In de groep met transcutane hechtingen werd iets minder vaak (hoewel statistisch niet significant) dysesthesie gezien wat ervoor zou kunnen pleiten dat dit de voorkeursmethode van hechten betreft.

HOOFDSTUK 4 EN 5

Ten slotte worden de resultaten en hun toepasbaarheid bediscussieerd in hoofdstuk 4 en biedt hoofdstuk 5 een samenvatting van alle studies.

Belangstellenden kunnen het proefschrift downloaden via <https://www.publicatie-online.nl/publicaties/xiaomeng-liu/>

CORRESPONDENTIEADRES

Xiaomeng Liu

E-mail: xlui@flevoziekenhuis.nl



Eenvoudige hulpmiddelen

H.J. Bovenschen

SCENARIO

Psoriasis capitis

We kennen allemaal de patiënt met psoriasis capitis, die goed reageert op betamethason/calcipotriolgel. Een deel van de patiënten zal in uw spreekkamer aangeven dat het geneesmiddel te vet is om vol te houden als onderhoudstherapie. Kussens en kussenslopen hebben met deze behandeling een beperkte houdbaarheid door indringen van de vette gel. Dit is vaak een reden voor therapieontrouw en ontevreden patiënten.

Seniele gluteale dermatose

Seniele gluteale dermatose, decubitus, maar ook chondrodermatitis nodularis helices, worden voornamelijk veroorzaakt door chronische druk en wrijving van buitenaf. Oudere bedlegerige patiënten of patiënten die de dag zittend in een stoel doorbrengen, zullen lastig te behandelen zijn als deze trigger niet wordt aangepakt. En kent u ook die patiënt die niet kan zitten vanwege de pijnlijke hemorroiden?

Inflammatoire gingiva

Inflammatoire gingiva-aandoeningen zoals orale lichen planus of mucous membrane pemphigoid zijn topicaal vaak lastig te behandelen door het ontbreken van adequate topicale medicatie die op de plaats blijft zitten waar het werkzaam moet zijn.

Alleenstaande patiënt met jeuk op de rug

Tot slot kennen we ook de (oudere) alleenstaande patiënt met jeuk op de rug, die deze niet zelfstandig in kan smeren en niet afhankelijk wil zijn van thuiszorg.

TIPS

Psoriasis capitis

Laat de patiënt overnacht behandelen met gebruik van een 'wegwerp douchemuts'. Deze zijn online te koop: 8 stuks voor slechts € 1,- (figuur 1A).

Seniele gluteale dermatose

Een eenvoudige oplossing hier is het gebruik van een 'opblaasbare zitring' of een 'donut zwemband', zoals getoond op de foto. Deze kan gebruikt worden voor drukontlasting: er kan op gezeten of gelegen worden, en deze kan ook gebruikt worden ter preventie van druk op het oor bij CDNH en bijvoorbeeld ter voorkoming van pijnklachten bij hemorroiden. Het is aan te raden om de band maar half op te blazen ter preventie van stuwing/oedeemvorming. Er zijn luxe geavanceerde exemplaren verkrijgbaar inclusief pompje, maar ook eenvoudige in alle kleuren en maten (figuur 1B).



Figuur 1A. Douchemuts, B. Donut zitring of 'zwemband', C. Mondbitje, D. Insmeershulp.

Inflammatoire gingiva

Laat de patiënt 's nachts behandelen met behulp van een mondbitje, zoals deze bijvoorbeeld ook gebruikt wordt tegen tandenknarsen en snurken. De zalf, zoals clobetasol-17 propionaatzalf of tacrolimuszalf, blijft zo langdurig op de plaats waar het moet werken (figuur 1C).

Alleenstaande patiënt met jeuk op de rug

Adviseer een 'insmeershulp apparaatje' voor de rug aan te schaffen. Deze bevat zelfs een reservoir met rollende masserende balletjes die de crème of zalf goed verdelen en uitsmeren. Patiënten vinden het zelfs prettig in gebruik (figuur 1D). Alle genoemde hulpmiddelen zijn online te bestellen na eenvoudig zoekwerk en kan zo op de gewenste situatie worden afgestemd.

CORRESPONDENTIEADRES

Jorn Bovenschen

E-mail: j.bovenschen@mmc.nl

Dermatoloog Máxima Medisch Centrum Eindhoven



Certolizumab pegol - Cimzia®

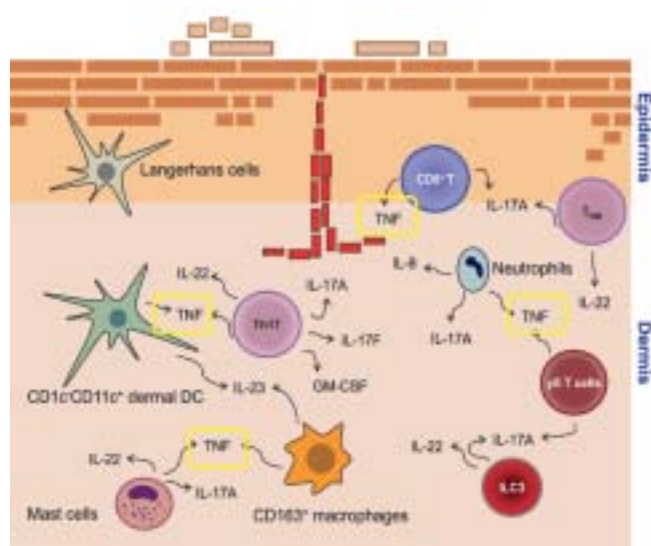
W.R. Veldkamp¹, M.B.A. van Doorn²

Certolizumab pegol (CZP) is een recombinant, gehumaniseerd antilichaam Fab' fragment dat is gericht tegen tumornecrosefactor-alfa (TNF- α). CZP wordt al langere tijd toegepast bij de behandeling van reumatoïde artritis, axiale spondylartritis en artritis psoriatica, maar is pas recent geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstige plaque psoriasis.

WERKINGSMECHANISME

CZP is een TNF- α -remmer die wordt geproduceerd door *Escherichia coli*. [1] CZP bindt aan circulerend en membraan-gebonden TNF- α via het Fab' (antigeenbindende) gedeelte van het molecuul. TNF- α is een belangrijk cytokine in de pathofysiologie van psoriasis; remming hiervan leidt uiteindelijk tot vermindering van de inflammatie en verbetering van de klinische symptomen (figuur 1).

De reeds bekende TNF- α -remmers zijn opgebouwd uit een Fc-staart en twee Fab'-armen van het immuuglobuline (adalimumab en infliximab) of een Fc-staart gefuseerd met een TNF- α -receptor (etanercept). CZP heeft daarentegen geen Fc-staart en is opgebouwd uit een enkel Fab'-gedeelte gekoppeld aan een polyethyleenglycol (PEG)-molecuul (figuur 2). Doordat CZP de Fc-staart mist, geeft het *in vitro* geen antilichaamafhankelijke cellulaire en complement-gemedieerde cytotoxiciteit. [2]

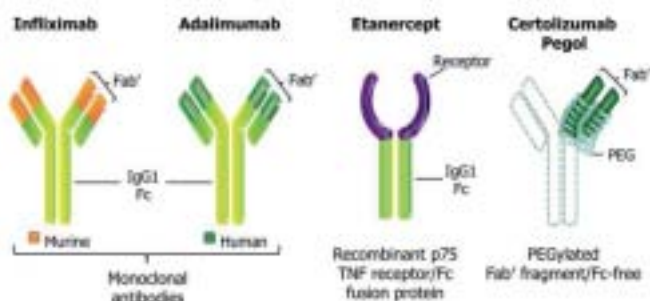


Figuur 1. Vereenvoudigde immunologie in een psoriasis plaque. Karakteristieke markers en cytokinen van T-cellen, dendritische cellen (DCs) en andere immuuncellen in psoriasis plaques. Aangepast van Eberle et al. 2016. [12]

Bovendien zorgt de afwezigheid van de Fc-staart ervoor dat CPZ niet kan binden aan de neonatale Fc-receptor. [3] Deze receptor is onder andere betrokken bij het actief transplacentair transport van IgG van moeder naar kind vanaf het tweede trimester. [4] Door Mariette et al. is in een kleine populatie (n=16) aangetoond dat er vrijwel geen transplacentair transport van CPZ naar de neonat plaatsvindt. [5] Ook werden in deze studie geen congenitale afwijkingen gevonden.

EFFECTIVITEIT

In een drietal klinische fase 3-studies is gekeken naar de effectiviteit van CZP bij matig tot ernstige plaque psoriasis (CIMPASI-1, CIMPASI-2 en CIMPACT). Alle studies includeerden patiënten met een PASI > 12, een BSA $\geq$ 10% en een *physician global assessment* (PGA)-score $\geq$ 3. Daarnaast mochten de patiënten niet eerder zijn behandeld met meer dan twee biologics, primair (binnen twaalf weken) gefaald hebben op een biologic, of secundair gefaald hebben op meer dan één biologic. De CIMPASI-studies hadden een dubbelblinde gerandomiseerde opzet en vergeleken CZP met placebo. De CIMPACT-studie had een gerandomiseerde, grotendeels dubbelblinde opzet, met als controles zowel placebo als etanercept.



Figuur 2. Moleculaire structuur TNF- α -remmers. De moleculaire structuur van de voor psoriasis vulgaris beschikbare TNF- α remmers. Aangepast van Weir et al. 2006. [13]

¹ Aios dermatologie, Radboud UMC, Nijmegen

² Dermatoloog/klinisch farmacoloog, Erasmus MC, Rotterdam

De CIMPASI-studies toonden gepooled 76,7% PASI 75, 45,9% PASI 90 en 56,8% PGAo/1 responders na 16 weken op certolizumab 200 mg/2 weken. Bij 400 mg/2 weken waren deze percentages 82,0% PASI 75, 52,2% PASI 90 en 65,3% PGAo/1. Deze klinische respons was voor alle uitkomstmaten statistisch significant in vergelijking met placebo. [6] In een eerdere fase 2-studie werden vrijwel dezelfde resultaten gerapporteerd. [7] Na 48 weken was er sprake van een PASI 75 bij 70,7% van de patiënten op 200 mg/2 weken en bij 83,6% van de patiënten op 400 mg/2 weken. De PGAo/1 werd respectievelijk gehaald in 61,0% en 68,9% van de patiënten. Opmerkelijk was hierbij dat de patiënten in de eerste studie minder positieve resultaten toonden dan de patiënten in de tweede studie met dezelfde opzet. [6]

De CIMPACT-studie toonde iets lagere getallen op week 16, namelijk 68,2% PASI 75, 39,8% PASI 90 en 48,3% PGAo/1 responders na 16 weken CZP 200 mg/2 weken. Bij 400 mg/2 weken waren deze percentages 76,3% PASI 75, 72,3% PASI 90 en 40,7% PGAo/1. Deze klinische respons was statistisch significant ten opzichte van placebo. Na 12 weken is er tevens een vergelijking gemaakt met etanercept 50 mg 2x per week ten aanzien van PASI 75-scores; CZP 200 mg/2 weken is non inferior aan etanercept en CZP 400 mg/2 weken lijkt superieur aan etanercept. [8] Lebwohl et al. hebben na week 16 tevens een groep van 44 patiënten met behaalde PASI 75-respons van 200 mg/2 weken naar 400 mg/4 weken laten overstappen. Na 48 weken behaalde 88,6% van deze groep nog een PASI 75 ten opzichte van 79,5% die op 200 mg/2 weken bleef staan. Ook de PGAo/1 van de 400 mg/4 weken-groep was na 48 weken hoger dan die van de 200 mg/2 weken-groep (respectievelijk 70,5% vs 61,4%), en hetzelfde gold voor de PASI 90 na 48 weken (respectievelijk 68,2% vs 61,4%).

Dosering op lichaamsgewicht

De klaring van CZP neemt af naarmate het lichaamsgewicht afneemt; hetgeen een hogere systemische blootstelling oplevert bij een lager gewicht. [1] Op basis van een post-hoc analyse lijkt stratificatie op basis van gewicht (≥ 90 kg of < 90 kg) mogelijk zinnig; patiënten met een laag lichaamsgewicht in combinatie met lage ziekteactiviteit zullen met 200 mg/2 weken naar alle waarschijnlijk voldoende effect bereiken. [9]

Effect op nagelafwijkingen

In een studie die zich primair heeft gefocust op het effect van CZP bij artritis psoriatica, werd tevens gekeken naar de invloed van het middel op psoriatische nagelafwijkingen (73,3% had baseline nagelafwijkingen). De *Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI)-verandering na 24 weken was -1,6 bij patiënten met een CZP 200 mg/2 weken (baseline $3,1 \pm 1,8$) en -2,0 met CZP 400 mg/4 weken (baseline $3,4 \pm 2,2$) ten opzichte van -1,1 in de placebogroep (baseline $3,4 \pm 2,2$) ($p = 0,003$ en $p < 0,001$, respectievelijk). [10]

VEILIGHEID

Het bijwerkingenprofiel van etanercept of placebo lijkt bij CZP niet veel te verschillen; het percentage patiënten dat bijwerkingen ervaart is namelijk 46,4% in de etanerceptgroep versus 47,3% (200 mg/2 weken) en 49,1% (400 mg/2 weken) in de CZP-

groep, en 56,1% in de placebogroep na 12 weken behandeling. [8] De CIMPASI-trials ondersteunen deze getallen. [6] De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren bij zowel etanercept als CZP nasofaryngitis en bovensteluchtweginfecties. [6,8]

IMMUNOGENICITEIT

In de bovengenoemde fase 3-studies had na 48 weken 8,3% (22/265) en 19,2% (54/281) van de patiënten op respectievelijk CZP 400 mg/2 weken en 200 mg/2 weken specifieke antistoffen. In de CIMPASI-1- en CIMPASI-2-studie waren 60 patiënten antilichaampositief, waarvan 27 werden hertest op neutraliserende antilichamen, die bij alle geteste monsters aanwezig waren. Antistoffen tegen CZP waren geassocieerd met een lagere plasmaconcentratie van CZP en in sommige gevallen ook verminderde effectiviteit. [1, niet genoemd in studies zelf]

ERVARINGEN UIT DE PRAKTIJK

Gezien de recente registratie van CZP is er in Nederland onder dermatologen nog relatief weinig ervaring met dit middel. De aanbevolen startdosis is 400 mg (2 subcutane injecties van ieder 200 mg) in week 0, 2 en 4, waarna 200 mg/2 weken als onderhoudsdosering. Een dosering van 400 mg om de 2 weken kan (tijdelijk) worden overwogen bij patiënten die onvoldoende reageren. [1]

Door reumatologen wordt CZP al langere tijd voorgeschreven. Een groep reumatologen heeft in 2017 een kleine *daily practice*-studie verricht naar het effect op psoriasis bij patiënten met artritis psoriatica. In een groep van 32 patiënten waren er geen duidelijk geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen en ook bij de relatief lage uitgangs-PASI ($4,4 \pm 4,7$ en $5,1 \pm 5,7$ bij respectievelijk de groep die ten minste 12 weken ($n = 32$) en de groep die 24 weken ($n = 12$) werd behandeld was er een evidente daling in PASI-score (respectievelijk naar $2,3 \pm 3,7$ na 12 weken, en $0,8 \pm 1,2$ na 24 weken). [11]

PLAATSBEPALING

De kortetermijneffectiviteit van CZP is vergelijkbaar met die van etanercept, waarbij CZP 400 mg/2 weken iets effectiever lijkt. Er zijn geen direct vergelijkende studies met de andere TNF- α -remmers of andere biologics verricht.

CZP is reeds geregistreerd voor artritis psoriatica, zodat bij psoriasispatiënten met artritis psoriatica ook verbetering van de gewrichtsklachten kan worden verwacht. Ook kan behandeling met CZP leiden tot verbetering van psoriatische nagelafwijkingen.

Zoals gezegd zijn er geen directe vergelijkende studies met de twee andere TNF- α -remmers, adalimumab en infliximab verricht. Op basis van onderstaande keuzematrix (tabel 1) valt echter op dat er voor beide middelen wel acceptabele langetermijn (veiligheids) data in psoriasis beschikbaar zijn en dat de toedieningsfrequentie en effectiviteit niet ongunstiger zijn dan die van CZP. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de *drug survival* van CZP in plaque psoriasis. Tot slot lijkt dit middel in het bijzonder geschikt voor vrouwen met een actieve zwangerschapswens, dan wel als behandeling tijdens een bestaande zwangerschap gezien het vrijwel afwezige transplacentaire transport naar de foetus.

Tabel 1. Verkorte keuzematrix TNF- α -remmers (naar Richtlijn Psoriasis 2017 NVDV). [14]

Systemische therapie	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Certolizumab pegol	
Inductieperiode: 16 weken				200 mg	400 mg
$\geq$ PASI 75-respons	70% *	46% *	79% *	67-81%	75-83%
$\geq$ PASI 90-respons	46% *	21% *	53% *	36-53%	43-72%
Volledige remissie (PGA 0, PASI 100)	19% *	9% *	26% *	-	-
PGA 0/1 (clear /almost clear)	62% *	42% *	81% *	32-67%	41-72%
% patiënten met ten minste één ernstige bijwerking	2% *	2% *	3% *	0,6-2,2%	2,4-5,7%
% patiënten dat uitvalt uit de studie vanwege bijwerking	2% *	2% *	3% *	0,6-8,4%	0,6-6,2%
Lange termijn: 24 weken					
$\geq$ PASI 75-respons	70% *	55% *	82% *	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
$\geq$ PASI 90-respons	49% *	31% *	58% *	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
PGA 0/1 (clear/almost clear)	61% *	50% *	75% *	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
% patiënten met ten minste één ernstige bijwerking	3% *	4% *	6% *	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
TOA: tijd in weken tot 25% patiënten PASI 75-respons bereikt	4,7 weken *	6,6 weken (2 x 50 mg /week) * 9,5 weken (1 x 50 mg/week) *	3,8 weken (5 mg /kg) *	4-6,3 weken	7-7,3 weken
Antistofvorming: Proportie patiënten met antistoffen	8,8-49%	0-18,3%	5,4-43,6%	18%	25%
Antistofvorming: Effect op kliniek deels neutraliserend (neutraliserend of niet-neutraliserend)	ja (neutraliserend)	nee (niet neutraliserend)	ja (neutraliserend)	ja, deels neutraliserend	
Teratogeniteit bij zwangerschap	Niet teratogeen	Niet teratogeen	Niet teratogeen	Niet teratogeen	
Advies bij kinderwens	Staken behandeling. Anticonceptie wordt geadviseerd tot 5 maanden na staken.	Staken behandeling. Anticonceptie wordt geadviseerd tot 3 weken na staken. Voor vrouwen met een kinderwens met een ernstige psoriasis, waarbij een biologic geïndiceerd is en de voordelen opwegen tegen de nadelen, zou eventueel overwogen kunnen worden om te starten met etanercept.	Staken behandeling. Anticonceptie wordt geadviseerd tot 6 maanden na staken.	Behandeling kan worden gecontinueerd.	
Gebruiksgemak (toedieningsvorm)	Subcutaan, 1 keer per 2 weken	Subcutaan, 1 of 2 keer per week (afhankelijk van dosering)	Infuus op week 0,2 en 6 en daarna gemiddeld om de 8 weken	Subcutaan. 400 mg in week 0, 2 en 4, waarna 200 mg/2 weken.	Subcutaan. 400 mg in week 0, 2 en 4, waarna 400 mg/2 weken
Kosten medicatie eerste jaar (inclusief oplaaddosering volgens label)	40 mg/2 weken: € 16.310 **	50 mg/week: € 12.888 2 x 50 /week: € 25.775	Op basis van een patiënt van 80 kg: € 19.089	Op basis van 200 mg/2 weken op € 14.272	Op basis van 400 mg/2 weken op € 25.590

* Berekend op basis van GRADE-systeem. ** Recent is de prijs sterk verlaagd.

Samenvattend is CZP qua effectiviteit en veiligheid vergelijkbaar met de reeds beschikbare TNF- α -remmers voor psoriasis vulgaris, met de kanttekening dat er voor deze indicatie nog geen langetermijn (veiligheids) data beschikbaar zijn. Het lijkt een geschikte behandeling voor vrouwelijke psoriasispatiënten met een actieve zwangerschapswens of bestaande zwangerschap die in aanmerking komen voor behandeling met een biologic.

LITERATUUR

1. SmPC Cimzia. Summary of product characteristics. Brussels: UCB Pharma S.A., September 2018; Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_nl.pdf
2. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1323-32.
3. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T, et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *J Repr Immunol* 2016;116:7-12.
4. Simister N. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003;21:3365-9.
5. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017;77(2):228-33.
6. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *JAAD*. 2018;79(2):302-14.
7. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol* 2012;167:180-90.
8. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled studie (CIMPACT). *JAAD*. 2018;79(2):266-76.
9. CIMZIA® [prescribing information], Smyrna, GA: UCB Inc., 2018.
10. Mease JP, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):48-55.
11. Dattola A, Cannizzaro MV, Mazzeo et al. Certolizumab pegol in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: preliminary real-life data. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7(4):485-92.
12. Eberle FC, Brück J, Holstein J, et al. Recent advances in understanding psoriasis [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research*. 2016;5(F1000 Faculty Rev):770.
13. Weir N, Athwal D, Brown D, et al. A new generation of high-affinity humanized PEGylated Fab' fragment anti-tumor necrosis factor-(alpha) monoclonal antibodies. *Therapy* 2006;3:535-45.
14. Multidisciplinaire evidencebased richtlijn Psoriasis 2017 (NVDV).

SAMENVATTING

Certolizumab pegol (CZP) is een tumornecrosefactor-alfa (TNF- α)-remmer die recent werd geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen. De moleculaire opbouw van CZP verschilt van de andere TNF- α -remmers waarbij het Fc-gedeelte, onder andere belangrijk voor het transplacentaire transport van immunoglobulinen (en hierop gebaseerde biologics) ontbreekt. Deze eigenschap maakt CZP een belangrijke toevoeging aan het huidige behandelarsenaal, met name voor de vrouwelijke patiënten met actieve zwangerschap (wens), daar het de placenta vrijwel niet kan passeren en dus niet in de foetale circulatie terecht zal komen.

TREFWOORDEN

certolizumab pegol – biologics – psoriasis – TNF-alfa remmer - zwangerschap

SUMMARY

Certolizumab pegol (CZP) is a tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)-inhibitor recently registered for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults. The molecular structure of CZP differs from that of other TNF- α -inhibitors because the Fc- fragment is missing, which, among other things is important for the transplacental transport of immunoglobulins (and the basis for these biologics). This quality makes CZP an important addition to the current treatment arsenal, especially for pregnant female patients (or a pregnancy wish) as it hardly passes through the placenta and will therefore not enter the fetal circulation.

KEYWORDS

certolizumab pegol – biologics – psoriasis – TNF-alpha inhibitor - pregnancy

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Martijn van Doorn

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



Late onset acne paraneoplastica

R.I.F. van der Waal¹, H.P. van den Berg²

Een 28-jarige man presenteerde zich wegens enkele maanden bestaande acnelaesies vooral verspreid op de rughuid (figuur 1). Medisch relevante voorgeschiedenis was blanco. Patiënt gebruikte geen medicatie of anabole steroïden. Systemische behandeling met doxycycline per os had onvoldoende klinische verbetering gesorteerd, zodat in overleg met patiënt isotretinoïne als vervolgstap werd overwogen.



Figuur 1. Comedonen op linkerbovenarm en rug.



Figuur 3. Geen acne meer na tumorbehandeling.



Figuur 2. Echo scrotum met afwijkingen in linkertestis.

Genderneutraal laboratoriumonderzoek via HiX toonde echter een β -HCG 3571 IU/l, zodat analyse hiervan werd gestart. Gedacht werd aan kiemceltumor, waarbij α -foetoproteïne (α -FP) verhoogd bleek (16, N < 7 ng/ml) bij normaal LD (179, N < 250 U/l), maar lichamelijk onderzoek leverde geen bijzonderheden op.

Echo scrotum liet beiderzijds verkalkingen zien met links grove verkalkingen en kleiner testisvolume die centraal goed afgrensbare deels cysteuze, deels solide laesie toonde met een diameter van 9 mm (figuur 2). Voorts cysten in de rechter-epididymis. De diagnose kiemceltumor werd gesteld.

Disseminatieonderzoek met CT-thorax/abdomen toonde lymfekliermetastasen mediaal van de linkernier, doch geen metastasen op afstand.

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie & Interne Geneeskunde, Tergooi MC, Hilversum/Blaricum

² Internist-oncoloog, afdeling Dermatologie & Interne Geneeskunde, Tergooi MC, Hilversum/Blaricum

Na cryopreservatie van semen werd radicale inguinale orchidectomie links verricht gecombineerd met testisbiopsie rechts. Alleen links bleek sprake van non-seminoom (*yolk sak tumor*). Chemotherapie met bleomycine-etoposide-cisplatine (BEP) volgde in verband met de lymfekliermetastase.

Acne van patiënt nam tijdens deze behandeling sterk af en behoeft geen behandeling meer (figuur 3). Bij oncologische controle met beeldvormende diagnostiek bleek seminoom noch metastase meer aanwezig.

BESPREKING

Late onset acne is een vorm van acne tarda waarbij acne pas na het 25e levensjaar optreedt. De prevalentie van acne tarda is 3% onder mannen en 11-12% onder vrouwen. Deze prevalentie neemt sterk af na het 45e levensjaar. Reguliere antibiotica zijn vaak matig effectief maar isotretinoïne wel.

Verhoogde hoeveelheid androgenen, in bloed of lokaal geproduceerd, en familiale predispositie (verhoogde gevoeligheid doelorgaan) spelen een rol in het ontstaan van acne. Testosteron wordt door het enzym 5- α -reductase in de huid omgezet in het meer androgene 5- α -dihydrotestosteron. Talgproductie neemt door dit versterkte androgene signaal toe.

Late onset acne kan worden veroorzaakt door medicatie, inclusief hormoonafgevend IUD of subcutaan, polycysteus

ovariumsyndroom (PCO), adrenogenitaal syndroom, tumor van ovarium of bijnier, M. Cushing, bijnierschorshyperplasie of hyperprolactinemie. Late onset acne bij mannen is echter nog niet beschreven bij testiscarcinoom. Gezien het late ontstaan van de acne bij beschreven patiënt en de regressie van acne onder behandeling van de onderliggende maligniteit, is dit naar onze informatie de eerste in de literatuur gerapporteerde casus van paraneoplastische late onset acne bij een man.

Bij late onset acne bij mannen wordt dan ook aanbevolen de β -HCG-bepaling standaard mee te bepalen alvorens isotretinoïne wordt gestart.

DIAGNOSE

Late onset acne als paraneoplastische manifestatie van kiemceltumor van de testis.

Dankwoord: We zijn radioloog dr. H.W.M. Kayser bijzonder erkentelijk voor het radiologiebeeld.

CORRESPONDENTIEADRES

Rutger van der Waal

E-mail: rvanderwaal@tergooi.nl

Oproep

Ben je net gepromoveerd of ga je binnenkort promoveren, dan publiceren wij graag een samenvatting van je proefschrift in het NTvDV. Neem voor informatie contact op met Laura Fritschy via

l.fritschy@nvdv.nl



Purpura annularis teleangiectodes van Majocchi

W. Touwslager¹, C. Wetzels², T. Brinkhuizen³

Op onze polikliniek presenteerde zich een 28-jarige vrouw met een sinds zes maanden bestaande rode huiduitslag die zonder evidente aanleiding was ontstaan. Haar klachten waren alleen van cosmetische aard. De door de huisarts gestarte behandeling met triamcinolonacetonide 0,1% crème gaf volledige genezing van de afwijkingen, maar er bleven nieuwe plekken bij komen.

Wij zagen op de romp, nates en bovenbenen meerdere lenticulair tot nummulair grote, vrij scherp begrensde annulaire, niet-wegdrukbaar, licht erythemateuze tot bruine maculae met petechiën. Deels werd ook centrale opheldering gezien (figuur 1).

Ter bevestiging van onze klinische diagnose van een gepigmenteerde purpurische dermatose (PPD) werd een biopsie afgenomen. In het preparaat werd in de oppervlakkige dermis veel extravasatie van erythrocyten gezien, met ook erythrocyten in de epidermis. Er was een matig perivascular, niet-atypisch lymfocytair ontstekingsinfiltraat waarbij lymfocyten tevens overgrijpen op basale keratinocyten met plaatselijk vacuolaire degeneratie (figuur 2).

Dit bevestigde onze klinische diagnose van een gepigmenteerde purpurische dermatose, waarbij het klinisch beeld het best past bij een purpura annularis teleangiectodes van Majocchi.

BESPREKING

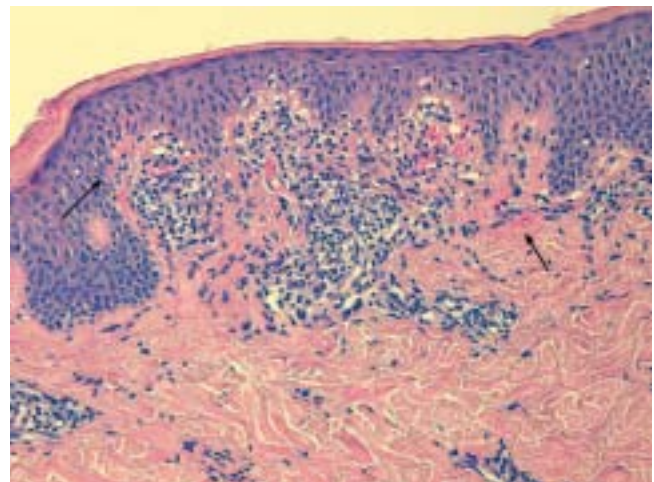
Purpura annularis teleangiectodes van Majocchi is een vrij zeldzame variant van PPD die vooral wordt gezien bij vrouwelijke adolescenten. De annulaire afwijkingen van 1-3 cm groot worden meestal op de romp en onderste extremiteiten gezien. Behandeling met corticosteroïden is vaak effectief, bij uitgebreide afwijkingen kan lichttherapie met UVB TLo1 worden overwogen. Wij behandelde de patiënte met triamcinolonacetonide 0,1% crème 1dd in puls waarbij na zes weken goede verbetering werd gezien.

DIAGNOSE

Purpura annularis teleangiectodes van Majocchi.



Figuur 1. Annulaire niet-wegdrukbaar licht erythemateuze tot bruine maculae met petechiën op de nates en onderrug.



Figuur 2. Uitgesproken extravasatie van erythrocyten is zichtbaar bij de pijlen.

CORRESPONDENTIEADRES

Wouter Touwslager

E-mail: wouter.touwslager@mumc.nl

¹ Aios dermatologie, MUMC+, Maastricht en Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

² Patholoog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC+, Maastricht en Catharina Ziekenhuis, Eindhoven



De magie van moedervlekken

F. Meulenberg | Fotografie: Natascha Kwee, studente geneeskunde Leiden en fotograaf

Het alledaagse kan iets magisch uitstralen. Neem een doodgewone moedervlek: "Op de rechterwang van mijn zus zit een bruine moedervlek ter grootte van een stuiver. Die vlek is magisch. Mannen komen naar haar toe en worden verliefd op alles rond de vlek, die eigenlijk het met honing gevulde hart van een bloem is," aldus Manon Uphoff in het verhaal *Brand*. [1] Deze moedervlek, later veranderend van grootte en kleur als "een diertje dat van haar wang af wilde kruipen", blijkt inderdaad een probaat lokmiddel voor het andere geslacht. Echter geen goed selectie criterium want, evenmin als de borsten van de zus die "volmaakt" zijn; ze kiest uit de parade van gespierde, donkerharige, blonde, lange, korte, bebrilde en besnorde en naar haar lijf hongerende mannen, de drinkers, de snuivers, de verknipten.

Soms gedooft god – of diens aardse waarnemer – een klein leesmirakel. Lezend in het tweede boek van zangeres-kunstenaar Patti Smith stuitte ik op deze zin: "De opwindvogel had een oud, terugkerend verlangen bij me gewekt (...) om bij zee te wonen met mijn eigen overwoekerde tuin." [2] Waar het om gaat, is niet dat ik aan zee woon met somtijds overwoekerde tuin, maar het woord 'opwindvogel' dat voor mijn gevoel enkel naar één boek kon verwijzen. Enkele pagina's later lost Smith die verwachting in. Op het vliegveld van Houston laat ze haar vaste boek annex reisgezel achter: "Geheel per ongeluk had ik het touw losgelaten dat me verbond met Murakami's put, het braakliggende terrein en het vogelstandbeeld." [2] Het verlies van Haruki Murakami's roman *De opwindvogelkronieken* stemt haar treurig: "Een volgekliederde paperback onder de koffie- en olijfolievlekken, mijn reisgezel en de mascotte van mijn weer oplevende energie". Voor iedere veellezers is dit verlies invoelbaar.

VLEKVERSCIJNING

Bij verschijning van de Nederlandse vertaling, in 2003, las ik Murakami's roman *De opwindvogelkronieken*. Een vaste reisgezel werd het nimmer, met zijn bijna 900 pagina's en een gewicht van anderhalve kilo. Veertien jaar later herlas ik het boek en ging ik opnieuw voor de bijl. Waar het boek over gaat? Vermoedelijk over de onmogelijkheid een medemens geheel te doorgronden. De volstrekt kleurloze hoofdpersoon, de jongeman Toru Okada, raakt om te beginnen van alles kwijt: werk, poes en partner. Dit existentiële vacuüm wordt langzaam opgevuld met nieuwe gezichten, zoals het nuchtere buurmeisje May Kasahara en de helderziende gezusters Malta en Kreta Kanō (die een zoon baart, genaamd Corsica Kanō, tsja), later gevolgd door de oudere dame Nootmuskat en haar stomme zoon Kaneel. Toru kan ook nog eens door muren wandelen, en heeft een bovenmatige interesse voor het geluid van de opwindvogel (zo genoemd omdat hij een oorverdovend geluid maakt, alsof hij de "veren van de wereld opwindt"). Kortom, weinig is te dol voor Murakami om het metafysische

(of het magische, zoals Uphoff het noemt) tastbaar te maken. Als Toru een paar dagen en nachten verblijft op de bodem van een diepe, droge waterput, voelt hij opeens zijn wang gloeien. Enkele dagen later besluit hij zijn baard af te scheren:

Toen ik klaar was met mijn rechterwang, keek ik onwillekeurig in de spiegel, en toen stakte de adem me opeens in de keel. Op mijn rechterwang had ik iets dat eruitzag als een zwartblauwe plek. Eerst dacht ik dat er vuil op mijn gezicht zat, dus ik veegde de laatste sporen scheercrème eraf, waste het zorgvuldig met zeep en wreef de plek met een handdoek, maar de vlek zat er nog steeds. Het zag er zelfs niet naar uit alsof hij te verwijderen was, want hij leek diep in de huid te zijn geëts. Ik haalde er een vinger over. (...). Het was net een moedervlek. Op dezelfde plek waar ik in de put dat hete gevoel had gehad, had ik nu een moedervlek. [3]

Peinzend over de oorzaak denkt hij eerst aan een allergie, raakt kortstondig in paniek, en berust vervolgens bij de gedachte dat de vlek even snel kan verdwijnen als deze verscheen. Als hij een dag later weer in de spiegel kijkt, is de vlek er nog steeds. Laconiek: "Het lag niet aan de spiegel." Als hij overpeinst een dermatoloog te raadplegen, ziet waarzegster Kreta Kanō daar geen aanleiding toe, al is ze wel bereid boodschappen voor hem te doen als Toru, vanwege die vlek, zich niet buitenshuis durft te begeven. Haar oudere zus Malta neemt drastischer maatregelen en kust de moedervlek met haar zachte lippen. Toru ervaart een diepe prikkelende sensatie maar de moedervlek blijkt kusunverschillig. En als buurmeisje May Kasahara de hele vlek langzaam en zorgvuldig likt, helpt dat evenmin. De moedervlek is tevens likbestendig.

DIEPERE BETEKENIS

Hij kan niet eindeloos binnenblijven. Dan doet een praktisch probleem op: een nieuw paspoort vereist een nieuwe pasfoto. Gelukkig heeft de fotograaf wit poeder bij de hand om de vlek te maskeren. Gaandeweg leert hij omgaan met de vlek:



“Nu er wat tijd overheen is gegaan, kan het me eigenlijk niet zoveel meer schelen. Zo bijzonder lelijk vind ik hem niet eens, maar waarom, dat weet ik weer niet.” Al is er een moment dat hij denkt dat de vlek koortsig is en warm aanvoelt. Aanvankelijk stelt een blik in de spiegel hem gerust: “Ik keek naar mezelf aan de andere kant van de spiegel, en mijn zelf aan de andere kant van de spiegel keek zwijgend terug” (een typerende Murakami-zin), om nadien het idee te krijgen dat de vlek leeft en hem iets wil vertellen. Buurmeisje May Kasahara oppert het idee dat de vlek een speciaal teken is, zonder dat ze “de diepere betekenis” kan benoemen.

Dan doemt weer een andere vrouw op: een anonieme vrouw die beweert Toru te kennen – haar stem herkent hij echter niet – die hem op gezette tijden belt om hem te verleiden tot telefoonseks. Zij is ook de vrouw die Toru helpt door wanden en putmuren te lopen om in een obscuur hotel te komen. Zij begint – net als voorheen buurmeisje May Kasahara – de vlek te strelen, likken en zuigen. Anders dan het tienermeisje heeft ze veel meer ervaring. En Toru? “Ik wilde geen erectie, dat leek me al te zinloos, maar tegenhouden kon ik het niet.”

De oplossing komt als Toru in het obscure hotel in die parallelle wereld door sinister volk wordt aangevallen met een mes. Wonderlijk genoeg snijdt dat mes de moedervlek weg, met uiterste precisie.

Maar niets verbaast de lezer in de romanwereld van Murakami. Zijn beeldingskracht gaat onze ratio vaak te boven, waar ons gevoel al die onbegrijpelijkheid wel degelijk herkent. De schrijver ervaart de menselijke persoonlijkheid als een mengsel van twee verschillende werelden: “De meesten van ons bewonen deze twee werelden, met één been in het ene of het andere, en allemaal leven we op de grens. Dat is mijn definitie van een mensenleven.” [3]

LEUTEREN ALS ROEPING

In het bovenstaande doe ik *De opwindvogelkronieken* in het geheel geen recht. Hoewel de moedervlek ongelooflijk vaak gesprekstof is, is de roman vele malen rijker. Murakami is een bijzonder geval: *you either like him or you hate him*. Ik geef toe: het kan zomaar gebeuren dat de lezer 100 pagina's leest zonder dat er één heel bijzondere zin voorbijkomt. Bij herlezing viel mij pas op hoezeer Murakami ... leutert. Zelfs oneindig leutert. En dat ook zijn personages leuteren, alsof het hun dagtaak is. Maar het is wel proza dat je meezuigt en verleidt, dat de lezer in trance brengt. Dat blijkt vooral in zijn doorbraakroman *Norwegian Wood* (inderdaad, naar het liedje van de Beatles). Die roman gaat tientallen pagina's door, zo niet nog langer, zonder dat er ook maar iets belangwekkends gebeurt, maar de lezer, althans deze lezer, is allang weggezonden in het Murakami-moeras, aangestoken als hij is door de “woorden-ziekte” van de jonge Naoko in die roman. [4]

INTIMITEIT

Een moedervlek heeft per definitie iets intiems, dat zit al besloten in die naamgeving. Een intimiteit die de vorm kan aannemen van nostalgie, zoals in het debuut van Maria Vlaar, waarin meisje Florence terug wil naar vroeger, haar prille jeugd, toen moeder Margot de moedervlekken op haar rug telde, in een tentje op Texel. [5] Het kussen of likken van

“Twee kleine moedervlekjes zaten als een tweeling aan de achterkant van haar schouderbladen.”

moedervlekken is een sensuele daad, eerder al door Philip Roth beschreven in *Een stervend dier*: “Ik begon te overdrijven. Kuste de moedervlek. Betastte hem. Speelde ermee. Deed aardig. (...) Niet terug te deinken voor mogelijke onvolkomenheden des vlezes.” [6]

Murakami is trouw aan zijn thema's want moedervlekken strooit hij moeiteloos als graffiti door zijn oeuvre: “Twee kleine moedervlekjes zaten als een tweeling aan de achterkant van haar schouderbladen.” [7] Elders: “Met zijn lange vingers bleef hij de hele tijd teder over haar haar strelen. Het viel hem op dat ze een moedervlek had op haar rechteroor,” een moedervlek die hij nadien streeft. [8]

Murakami presenteert de meest onwaarschijnlijke zaken als vanzelfsprekend, zonder een sluitende verklaring te geven voor de gebeurtenissen. Zo blijft de “diepere betekenis” van Toru's moedervlek uiteindelijk ongewis. Dat mag de lezer zelf uitzoeken.

Zo een roman bewijskracht heeft, is die in dit geval marginaal: al lijkt het duidelijk dat dermatologen voor de behandeling van moedervlekken hun therapeutisch arsenaal niet hoeven uit te breiden met het strelen, likken of zoemen van een moedervlek. Het romangenot zit elders: Murakami leert je lezen over de randen van de taal en de wereld heen.

LITERATUUR

1. Uphoff M. Brand. In: *Alle verhalen*. Podium, Amsterdam 2003:27-39.
2. Smith P. M-Train. *De Geus*, Breda 2015:141,145 [vertaling: Ton Heuvelmans].
3. Murakami H. *De opwindvogelkronieken*. Atlas, Amsterdam 2003 [vertaling: Jacques Westerhoven].
4. Murakami H. *Norwegian Wood*. Atlas, Amsterdam 2007:37 [vertaling: Elbrich Fennema].
5. Vlaar M. *Diepe aarde*. De Arbeiderspers, Amsterdam 2018.
6. Roth Ph. *Een stervend dier*. Meulenhoff, Amsterdam 2001:143 [vertaling: Ko Kooman].
7. Murakami H. *Krab*. In: *Blinde wilg, slapende vrouw*. Atlas, Amsterdam 2009:244 [vertaling: Elbrich Fennema].
8. Murakami H. *Een toevalsreiziger*. In: *Blinde wilg, slapende vrouw*. Atlas, Amsterdam 2009:284,91-2 [vertaling: Elbrich Fennema].

CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg

E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl



Melanoomdetectie van patiënten met multipele atypische naevi naevocellulares*

R.E.J. Roach^{1**}, D.J.W. Rauwerdink^{2**}, M. Etty³, N.A. Kukutsch⁴, R. van Doorn⁴

HUIDIGE RICHTLIJNEN

Patiënten met multipele atypische naevi naevocellulares (AN) hebben een tot zes keer verhoogd risico op ontwikkeling van melanoom. [1,2] Een eenduidig beleid in verschillende westerse landen wat betreft dermatologische controle ontbreekt. De Nederlandse richtlijn *Melanoom* stelt dat patiënten met vijf of meer AN jaarlijks gecontroleerd zouden moeten worden. [3] Over de werkelijke toegevoegde waarde van jaarlijkse dermatologische screening bij patiënten met AN bestaat echter onduidelijkheid. Een enquête onder dermatologen in de VS leerde dat 59% een jaarlijkse screening adviseert. [4] De huidige richtlijn in het Verenigd Koninkrijk beveelt uitsluitend zelfcontrole van de huid aan. [5] Op de afdeling Dermatologie van het LUMC wordt de richtlijn *Melanoom* gevolgd en worden patiënten met vijf of meer klinische AN of meer dan honderd naevi naevocellulares jaarlijks gecontroleerd met educatie ten aanzien van zelfcontrole van de huid. Daarnaast worden deze patiënten voor extra controles gezien indien zij verdachte veranderingen opmerken.

MELANOOMINCIDENTIE

In deze studie werd de incidentie van melanoom onderzocht bij AN-patiënten die in de periode van 2011 tot 2016 het spreekuur voor AN op de afdeling Dermatologie van het LUMC bezochten. In deze periode bezochten 1131 patiënten (641 vrouwen en 493 mannen; gemiddelde leeftijd 41 jaar) de polikliniek voor periodieke controle. Deze controle bestond uit volledige huidinspectie met behulp van een dermatoscoop en bij een subgroep patiënten (met zeer veel AN of met veel moeilijk beoordeelbare naevi) werd *total body* fotografie uitgevoerd. Patiënten met familiair melanoom en recent ontdekt melanoom werden geëxcludeerd omdat zij, naast hun AN, al een andere reden hadden om periodiek gecontroleerd te worden. Gedurende de follow-upperiode werd de diagnose melanoom vastgesteld bij 39 patiënten (17 vrouwen en 22 mannen; gemiddelde leeftijd 48 jaar). De incidentie van melanoom was 1,1% per follow-upjaar. 9 patiënten ontwikkelden multipele melanomen, hetgeen resulteerde in een totaal aantal van

56 melanomen, waarvan 46 invasief en 10 in situ (tabel 1). De mediane breslowdikte van de invasieve melanomen was 0,67 mm (range 0,2-2,7 mm). Het merendeel van de melanomen had superficieel spreidende groeiwijze (87%). In 79% van de gevallen werd het melanoom ontdekt door de dermatoloog, in 18% van de gevallen had de patiënt de naevoïde afwijking zelf opgemerkt als verdacht en in 4% was deze door de huisarts gedetecteerd. In totaal werden 1550 laesies geëxideerd. Een deel hiervan betrof echter non-melanoma huidkanker ofwel een excisie om cosmetische redenen.

ONTSTAANSWIJZE VAN HET MELANOOM

Op basis van de afgenomen anamnese, klinische fotografie en histopathologisch onderzoek kon bij 22 patiënten een conclusie worden getrokken over de ontstaanswijze van het melanoom. Bij 6 patiënten (28%) ontstond het melanoom uit normale huid (de novo) en bij 16 patiënten (72%) was het

Tabel 1. Kenmerken van melanomen gediagnosticeerd bij AN-patiënten tijdens periodieke controle.

Aantal patiënten		39
Leeftijd	Gemiddelde (range)	48 (22-58)
Geslacht	Vrouw	17 (55%)
	Man	22 (45%)
Aantal gevallen		56*
Detectie melanoom door	Dermatoloog	30 (79%)
	Huisarts	2 (4%)
	Patiënt	7 (18%)
Type	In situ	10
	Superficieel spreidend	40
	Nodulair	3
	Lentigo-malignamelanoom	2
	Acrolentiginous	1
Breslowdikte	Mediaan (mm)	0,67
Lokalisatie	Hoofd en nek	1
	Romp	23
	Bovenste extremiteit	18
	Onderste extremiteit	18

* Bij 9 patiënten werden multipele melanomen gediagnosticeerd.

* De resultaten van deze studie zijn eerder verschenen als letter in het *British Journal of Dermatology*. Br J Derm 2018; doi: 10.1111/bjd.16708.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

² Coassistent, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

³ Systeemontwikkelaar, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

** Beide auteurs hebben een gelijke bijdrage geleverd

Tabel 2. Klinische risicofactoren voor het ontwikkelen van melanoom.

		Totaal n= 410	Melanoom n= 85	Geen melanoom n= 325	OR (BI 95%)	OR (BI 95%) gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht
Geslacht	Vrouw	241	45	196	Referentie	
	Man	168	40	128	1,4 (0,8-2,2)	
> 100 banale naevi	Nee	131	22	109	Referentie	Referentie
	Ja	258	57	201	1,3 (0,8-2,4)	1,2 (0,7-2,2)
≥ 5 atypische naevi	Nee	149	30	119	Referentie	Referentie
	Ja	225	46	179	1,0 (0,6-1,7)	1,0 (0,6-1,8)
Huidtype	I	47	9	38	1,3 (0,5-3,8)	1,9 (0,6-5,8)
	II	300	64	236	1,4 (0,6-3,1)	1,7 (0,7-3,9)
	III-V	54	8	46	Referentie	Referentie
Oogkleur	Blauw	244	60	184	1,8 (1,1-3,1)	1,7 (1,0-3,0)
	Anders	150	22	128	Referentie	Referentie
Haarkleur	Rood of blond	20	6	14	2,2 (1,1-4,4)	2,8 (1,3-6,1)
	Bruin of zwart	375	75	300	Referentie	Referentie
Zonnebaden	Nooit	160	33	127	Referentie	Referentie
	Ooit	117	31	86	1,1 (0,7-1,9)	1,5 (0,9-2,7)
Zonnebankgebruik	Nooit	302	72	230	Referentie	Referentie
	Ooit	20	3	17	0,5 (0,2-1,3)	0,6 (0,3-1,3)
Blaarverbrandingen < 20 jaar	Nee	318	59	259	Referentie	Referentie
	Ja	80	19	61	1,7 (1,1-2,7)	1,6 (1,0-2,5)
Solaire lentigines	0-40	288	45	243	Referentie	Referentie
	40-100	77	29	72	2,0 (1,4-3,1)	1,8 (1,2-2,8)
	≥ 100	25	14	11	4,0 (1,7-9,7)	3,1 (1,2-7,8)
Actinische keratosen	0	353	64	289	Referentie	Referentie
	≥ 1	22	11	11	4,5 (1,8-10,7)	1,2 (0,4-3,5)

melanoom ontstaan uit een pre-existente naevus naevoculularis. In de algemene populatie is gevonden dat een veel lager percentage (29%) melanomen ontstaat uit een pre-existente moedervlek. [6]

KLINISCHE KARAKTERISTIEKEN

Een aanvullende analyse van risicofactoren binnen de groep van AN-patiënten werd verricht om meer inzicht te verkrijgen in welke groep patiënten het meeste baat zou hebben bij jaarlijkse controle door een dermatoloog. In een cohort van 410 AN-patiënten werden bij controlebezoek gedetailleerde patiëntkarakteristieken vastgelegd. Vervolgens werd nagegaan welke kenmerken vaker voorkwamen bij patiënten die later melanoom hadden ontwikkeld versus de patiënten die geen melanoom kregen.

Voor iedere risicofactor op het ontwikkelen van melanoom werd de oddsratio (OR) bepaald, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. De analyse toonde dat het risico op het ontwikkelen van melanoom het hoogst was bij patiënten met rood of blond haar (OR 1,9), meer dan 100 lentigines solares (OR 3,4) en blaarverbrandingen tijdens de jeugd (OR 1,6) (tabel 2). Opvallend was dat er geen verhoogd risico op melanoom werd gevonden bij patiënten die aangaven te zonnebaden of gebruik te maken van de zonnebank. Mogelijk heeft dit te maken met de vraagstelling 'ooit/nooit'. Door deze brede antwoordcategorieën is het mogelijk dat patiënten die slechts enkele keren onder de zonnebank zijn geweest of slechts sporadisch in de zon zitten, toch in de blootgestelde groep zijn ingedeeld.

CONCLUSIE

Patiënten met multiple AN hebben een verhoogd risico op

het ontwikkelen van melanomen en periodieke dermatologische controle draagt bij aan het vroeger diagnosticeren van melanoom bij deze patiëntengroep. De meeste melanoomdiagnoses werden immers vastgesteld door de dermatoloog tijdens jaarlijkse controle zonder dat patiënten de plekken zelf als verdacht hadden opgemerkt.

Aangezien patiënten met rood of blond haar, veel lentigines solares of een voorgeschiedenis van ernstige zonverbranding gedurende de jeugd het hoogste risico hebben op het ontwikkelen van melanoom, lijkt jaarlijkse controle in het bijzonder bij deze subgroep van patiënten met AN van belang. Er is grootschalig, prospectief onderzoek nodig om de gezondheidswinst en kosteneffectiviteit van jaarlijkse dermatologische controle van patiënten met multiple AN verder te onderbouwen.

LITERATUUR

1. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41:28-44.
2. de Snoo FA, Kroon MW, Bergman W, et al. From sporadic atypical nevi to familial melanoma: risk analysis for melanoma in sporadic atypical nevus patients. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:748-52.

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

CORRESPONDENTIEADRES

Rachel Roach

E-mail: r.e.j.roach@lumc.nl



Thuy-My Le



Waar bent u werkzaam?

"Sinds 2015 werkzaam als dermatoloog in het UMC Utrecht."

Wat wilde u vroeger als kind worden?

"Als kleuter wist ik al zeker dat ik arts wilde worden. Ik heb nooit iets anders willen worden, eigenlijk dus heel saai."

Wat was uw eerste baantje?

"Toen ik op de middelbare school zat, gaf ik bijles aan leerlingen van de middelbare school. Blijkbaar was ik hier succesvol in, want ik had heel veel bijleskinderen en ook een van de middelbareschoolleerlingen vertrouwde zijn kind voor bijles aan mij toe. Mooie bijkomstigheid was dat ik met het geven van bijles op deze Gooische school een aardig zakcentje verdiende (veel meer dan bijvoorbeeld met vakken vullen)."

Was dermatologie een jeugdliefde of een latere liefde?

"Een latere liefde. Ik wilde altijd cardioloog of thoraxchirurg worden, maar kwam er gaandeweg de geneeskundeopleiding achter dat dit toch niet was waar ik blij van werd. Waar ik wel heel blij van werd, was mijn coschap dermatologie, daar vielen alle puzzelstukjes ineen. Ik denk dat voor velen dermatologie een latere liefde is, omdat er in het geneeskundecurriculum maar zeer weinig tijd besteed wordt aan de dermatologie. Heel erg jammer voor zo'n belangrijk en mooi vak."

Hoe typeert u zichzelf in vier woorden?

"Behulpzaam, perfectionistisch, trouw en ongeduldig."

Wat is uw passie of wat zijn uw passies?

"Koken, lezen, piano spelen, leuke dingen doen met mijn man en kinderen. Natuurlijk heb ik ook veel passie voor mijn werk, zowel de patiëntenzorg als het wetenschappelijk onderzoek."

Waarvoor mogen ze u 's nachts wakker maken?

"Nergens voor. Ik heb van nature maar zeer weinig slaap nodig, maar als ik dan slaap, wil ik door niks of niemand gestoord

worden (helaas is de realiteit met drie jonge kinderen anders)."

Waarom hebt u ervoor gekozen om redacteur van het NTvDV te worden?

"Ik heb redacteur zijn altijd leuk gevonden. Het begon op de middelbare school waar ik redacteur was van de middelbare-schoolkrant. Tijdens de geneeskundeopleiding was ik redacteur bij de studenteneditie van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en daarnaast lid van de editorial board van de studenteneditie van het *BMJ*. En nu dus het NTvDV."

Op welke publicatie bent u het meest trots en waarom?

"Op een artikel dat ik in een groot Europees consortium heb geschreven: *Kiwifruit allergy across Europe: Clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwifruit allergens*.

Kiwiallergie behoort tot de meest voorkomende oorzaak van voedselallergie en in tegenstelling tot veel andere fruitsoorten, geeft het veel ernstigere klachten. In dit onderzoek vonden we dat een bepaalde component in het bloed gerelateerd is aan ernst en tevens dat een combinatie van componenten een betere voorspeller is voor het hebben van een allergie."

Heeft u een specifiek aandachtsgebied binnen de dermatologie?

"Ja, de allergologie en dan met name de voedselallergie. Op dit onderwerp ben ik ook gepromoveerd. Het leuke van de allergologie is dat het heel uitdagend is en zeker voor de type I-allergie veel nieuwe ontwikkelingen kent. Allergie is tegenwoordig erg 'hot', heel veel mensen denken een allergie te hebben (> 25% van de Nederlandse bevolking). Zeker patiënten met huidklachten vragen zich vaak af of hun klachten niet veroorzaakt worden door een allergie."

Wat is uw favoriete muziek?

"Ik hou van heel veel soorten muziek, zoals popmuziek, Nederlandstalige muziek, klassieke muziek, en ga zo maar door. Maar tegenwoordig zijn het ook vaak kinderliedjes die bij ons thuis door de luidsprekers schallen."

Wat is uw favoriete kleur?

"Roze! Dat kan ook niet anders met drie dochters, haha."

Hebt u een motto?

"Doe wat je zegt en zeg wat je doet."

Wat doet u als vrienden of bekenden een gek plekje op hun huid aan u laten zien?

"Dan beoordeel ik dat. Als ik denk dat er actie nodig is, dan verwijst ik ze naar de huisarts."

Wat is uw favoriete vakantiebestemming?

"Sinds vorig jaar is dat Texel. Prachtige gevarieerde natuur, veel te doen, lekker dichtbij, je kunt er heerlijk uitwaaien en bovenal de kinderen vinden het er geweldig. Ik begrijp heel goed dat de *Lonely planet* Texel in de top 10 van Europese bestemmingen heeft gezet en dat de *New York Times* Texel noemt als een van de hotspots die je in 2019 gezien moet hebben."

Met welke vraag worstelt u?

"Hoe we in de beperkte consulttijd die we hebben, de beste zorg kunnen leveren aan patiënten. Daarnaast vraag ik me ook af hoe we maatschappelijk gezien de zorg in de toekomst betaalbaar kunnen houden."



Prof. dr. Marcel F. Jonkman (1957-2019)

B. Horváth¹, M.C. Bolling², J.B. Terra³ | Fotografie: Marjolein Annegarn; www.garn.nl

“Er is geluk en er is willekeur. Je moet niet de pretentie hebben dat je alles kunt veranderen.”

Marcel Jonkman overleed op 14 januari 2019 nadat hij vijf maanden eerder de infauste prognose kreeg van gemetastaseerd pancreascarcinoom. Marcel heeft zich ruim dertig jaar met tomeloze energie en inzet geprofileerd als arts, dermatoloog, collega, wetenschapper, docent, opleider, hoogleraar en afdelingshoofd op de afdeling dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Hij was een denker, een vernieuwer, maar zeker ook een doener.

Marcel behaalde zijn artsexamen aan de Rijksuniversiteit Groningen in 1984. Hij promoveerde in 1989 op het onderwerp *Epidermal wound healing between moist and dry*. Tussen 1989 en 1993 volgde hij de opleiding tot dermatoloog aan de afdeling dermatologie van het UMCG onder leiding van professor Nater, waarna hij in 1993 toetrad tot de staf.

Zijn naam is onlosmakelijk verbonden met blaarziekten, zowel in Nederland als internationaal. Deze interesse was reeds in 1989 gewekt door de eerste patiënten die hij op de polikliniek zag met een ernstige vorm van de erfelijke blaarziekte epidermolysis bullosa (EB). In 1995 beschreef hij dat deficiëntie van BP180 de oorzaak is van een vorm van junctionele EB. In diezelfde tijd deed Marcel een bijzondere bevinding die een belangrijke mijlpaal van zijn carrière werd: sommige patiënten met EB hadden stukken huid waar zich nooit blaren vormden. De moleculaire achtergrond achterhaalde hij in 1996 op het lab van professor Uitto in Philadelphia. Dit fenomeen werd revertant mozaïcisme genoemd. Het onderzoek mondde uit in zijn meest geciteerde publicatie in *Cell*. Ook op het gebied van autoimmuunblaarziekten verrichtte Marcel toonaangevend onderzoek en tilde hij de patiëntenzorg naar excellent niveau. In Nederland gaf Marcel de wetenschap een boost door op 29 januari 1999 de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie (NVED) mede op te richten.

CAROUSSEL

Marcel had altijd oog en aandacht voor de patiënten. Hij zette in het UMCG het multidisciplinaire EB-team op, bestaande uit 19 specialisten en een verpleegkundig specialist. Hij bedacht een uniek carousselsprekkuur waar de familie van een

EB-patiënt centraal staat en plaatsneemt in de polikamer; de artsen draaien vervolgens als in een carrousel langs de familie.

In de jaren '90 werd onder zijn leiding het Centrum voor Blaarziekten opgericht, het enige expertisecentrum in Nederland op het gebied van patiëntenzorg en wetenschap van blaarziekten. Inmiddels is het centrum zowel landelijk door de NFU, als Europees (European Reference Network, ERN) erkend. Marcel onderhield goede contacten met de patiëntenverenigingen. Zijn doortastendheid, duidelijke visie, en de kracht om dit kort en bondig over te brengen, vond alom waardering. Ook fysiek zette hij zich graag in voor patiënten: hij deed volop mee om kilometers te stappen om geld binnen te halen voor stichting Vlinderkind (EB).

Marcel schuwde geen zwaar beladen onderwerpen en zette zich 100% in voor de zaken waar hij achter stond; zo maakte hij zich sterk voor de mogelijkheid tot actieve levensbeëindiging bij jonge kinderen met uitzichtloos en ondraaglijk lijden, zoals bij bepaalde ernstige varianten van EB.

Zijn oratie als hoogleraar, in het bijzonder in de Blaarziekten, vond plaats in 2002, met als titel *Verbroken Contacten*. In 2003 werd Marcel hoofd van de afdeling dermatologie in het UMCG. Marcel kenmerkte zich door altijd snel en op hoog niveau resultaat te leveren. Zesentwintig onderzoekers heeft hij laten promoveren, van wie vijf cum laude. Hij heeft ruim 500 wetenschappelijk artikelen gepubliceerd, met een H-index van 41. In 2016 verscheen een boek van zijn hand genaamd *Auto-immune Bullous Disease Study Guide*, voor Nederlandse en internationale dermatologen.

Een belangrijk professioneel doel voor Marcel was het vinden van een curatieve behandeling voor patiënten met EB. Na het falen van gereduceerde toxiciteit stamceltherapie voor kinderen met ernstige dystrofische EB bleef hij geloven in de toekomstige genezing van EB. Mede daarom heeft hij Philae Pharmaceuticals opgericht. Hij is de bedenker van Skinlander, een molecuul dat met hoge efficiëntie RNA modifierende moleculen gericht naar de huid en mucosacellen moet brengen.

¹ Dermatoloog en waarnemend afdelingshoofd, afdeling Dermatologie, UMC Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Groningen

³ Dermatoloog, Isala Dermatologisch Centrum, Zwolle



VERNIEUWER

Marcel was ook voor de opleiding dermatologie in Nederland een vernieuwer. Tijdens zijn opleiderschap (2004-2012) introduceerde hij de “video on the job” training voor dermatologen in opleiding, en richtte hij de COCOM op, het landelijk cursorsch onderwijs.

Naast het professionele aspect had hij ook aandacht voor het sociale aspect binnen de afdeling; skireizen, wadlopen en verschillende gezamenlijke activiteiten met de hele afdeling werden georganiseerd en participeerde hij actief in mee.

Uiteindelijk stond voor Marcel zijn familie centraal. Als hij over ze sprak, ontstond er altijd een trotse gloed in zijn ogen. De verre reizen met Gerrie, de gezamenlijke sabbatical in 2012 naar Indonesië, Nieuw-Zeeland en Nepal, maar ook de zeiltochten en skireizen met de kinderen en de simpele wandelingen op de hei gaven hem veel levensgeluk.

Marcel Jonkman was een bijzonder inspirerende persoon. Zijn kennis, innovatieve ideeën, gedrevenheid en doortastendheid zijn voor velen een voorbeeld.

“Er is geluk en er is willekeur. Je moet niet de pretentie hebben dat je alles kunt veranderen.” Deze woorden sprak Marcel Jonkman enkele maanden geleden uit, nadat hij op dinsdag 21 augustus vrijwel uit het niets te horen kreeg dat hij ernstig ziek was en dat hij wist dat hij deze strijd niet meer kon overwinnen. Wij, en alle medewerkers van de afdeling dermatologie van het UMCG, zullen hem missen. Met instemming citeren wij de woorden van liedjesmaker Bram Vermeulen, woorden die Marcel bijzonder aanspraken, omdat een mens de stroom van een rivier niet kan tegenhouden: “Ik heb een steen verlegd, in een rivier op aarde. Het water gaat er anders dan voorheen. De stroom van een rivier hou je niet tegen. Het water vindt er altijd een weg omheen...”

CORRESPONDENTIEADRES

Barbara Horváth

E-mail: b.horvath@umcg.nl



Lichttherapie bij dermatosen ter discussie

C. van Hees

Verzekeraar Zilveren Kruis (ZK) stelt in haar inkoopgids om uiteenlopende indicaties voor lichttherapie niet langer te vergoeden. De reden hiervoor is dat ZK onvoldoende bewijs in de medische literatuur kan vinden voor de effectiviteit van deze behandeling bij veel dermatosen. ZK voelt zich daarbij gesterkt door aanzienlijke praktijkverschillen tussen dermatologen. Een delegatie van de NVDV heeft vervolgens hierover een gesprek gehad met vertegenwoordigers van ZK, om de standpunten en verschillen van mening over en weer te vernemen.

Er viel meteen een resultaat te boeken, mede dankzij een interventie van een dermatoloog. Met betrekking tot patiënten met uremische jeuk past ZK de omschrijving aan. Dat geldt ook voor patiënten met mycosis fungoides. Het probleem dat door de actie van ZK ontstaat, reikt echt diepgaander. Om die reden schreef de NVDV een brief aan ZK. Graag deel ik hier met u de kern van deze brief.

Heterogene groep patiënten

Tijdens het overleg kwam ter sprake dat van ongeveer de helft van alle behandelingen niet onomstotelijk vaststaat dat het patiënten ten goede komt. ZK stelt kort door de bocht geformuleerd eigenlijk dat zij alles wat niet via klinische trials voldoende is onderbouwd, in principe niet meer wil vergoeden. Zij interpreteert hiermee de stand van wetenschap en praktijk (SW&P) wel heel eenzijdig.

De NVDV betoogde daarop dat dermatologie een vakgebied is met een zeer heterogene groep patiënten met uiteenlopende ziekten met daarbinnen varianten van ziekten van huid, slijmvliezen en huidadnexen (bijvoorbeeld cutane lichen planus, lichen planus oris, lichen planus van de nagels, genitale lichen planus, lichen planopilaris, lichen planus hypertrophicus). Veel van de behandelingen lijken alleen gebaseerd op empirie, maar zijn gebaseerd op een duidelijke rationale.

Een voorbeeld is het gebruik van corticosteroïden bij inflammatoire huidziekten. Die zijn niet voor iedere aparte dermatose in trialverband bewezen, laat staan voor subgroepen als zwangere en kinderen. Veel geneesmiddelen in ons vakgebied zijn om die reden dan ook off-label toepassingen. Ook is het zo dat bij behandelingen waarbij het immuunsysteem een rol speelt, het effect van de behandeling per individu groot kan zijn, maar per groep klein. Dat komt omdat het aantal respondenten op een behandeling soms gering is. Als bijvoorbeeld minder dan 20% van de patiënten goed reageert, is dat in een RCT moeilijk aan te tonen. Toch bestaat er over veel van deze categorieën behandelingen internationale consensus. Het zou onjuist zijn om hier geen waarde aan te verbinden. Indien alle off-label

behandelingen niet meer vergoed zouden worden is er bovendien een groot risico op verschuiving naar de nieuwe -veel duurdere- systemische therapie die met RCT's zijn bewezen. Dit zal de kosten in de zorg geen goed doen.

Onvoldoende oog voor de praktijk

Het grote bezwaar tegen de manier waarop ZK in navolging van het Zorginstituut het SW&P-principe hanteert, is het geen of onvoldoende oog hebben voor de P van praktijk. Daar waar evidence ontbreekt - lees onvoldoende goede trials voorhanden zijn - trekken Zorginstituut en verzekeraars de conclusie dat de behandeling niet effectief is. De 'praktijk' is op die manier geheel verdwenen. De aanname dat een therapie waarvoor onvoldoende bewijs is geleverd (waarvan men dan vaak kort door de bocht zegt dat het niet bewezen is), niet effectief is, is onjuist. Het is ondoenlijk gebleken om bij elke afzonderlijke ziekte, voor elke afzonderlijke patiëntengroep, elke behandeling in verschillende doseringen en toedieningswijzen in trials te bewijzen. Om orde te scheppen in de vele verschillende behandelingsmogelijkheden van veel voorkomende huidziekten, en voor de beroepsgroep behandelingen te standaardiseren, ontwikkelt de NVDV al bijna dertig jaar richtlijnen en leidraden. In de richtlijnen van de NVDV wordt met deze tekortkomingen van evidence based medicine rekening gehouden en wordt plaats ingeruimd voor de praktijk. De richtlijnen komen heel zorgvuldig tot stand, en ook de verzekeraars wordt gevraagd te participeren. Op deze manier is de afgelopen jaren afscheid genomen van veel onnodige behandelingen. De richtlijnen zouden het uitgangspunt moeten zijn wanneer over effectiviteit van behandelingen wordt geoordeeld en over wat wel en niet voor vergoeding in aanmerking komt.

Daarnaast heeft de NVDV een kennisagenda opgesteld met als doel zorgevaluatie, en is zij een consortium aan het inrichten om zorgevaluatieonderzoek te gaan verrichten. Hiermee zal de praktijk voor een deel van de behandelingen die wij doen alsnog getoetst worden.

Praktijkvariatie

ZK ziet hier en daar grote praktijkvariatie in de dermatologie. Praktijkvariatie is er per definitie, maar als de verschillen groot zijn, is dat een reden om hier verder onderzoek naar te doen en dat is wat zorgverzekeraars ook doen. Vanwege een grote praktijkvariatie per definitie een behandeling niet meer vergoeden, is echter het kind met het badwater weggooien. ZK heeft aangegeven nader onderzoek te doen in praktijken waar de extremen zich voordoen, corrigerend op te treden en waar nodig declaraties terug te laten betalen. De NVDV is bereid om samen met ZK onverklaarbare praktijkvariatie terug te dringen.

De NVDV wil behandelingen stimuleren op basis van de toegevoegde waarde voor de patiënt en niet op geleide van een financiële prikkel. Mutatis mutandis gaan wij ervan uit dat ook

de verzekeraar dit principe huldigt en niet alleen vanwege de kosten bepaalde behandelingen onbereikbaar maakt voor haar verzekerden.

Hoe dit overleg met ZK uiteindelijk afloopt, is moeilijk te zeggen. In ieder geval is een kopie van de brief gegaan naar de koepel van de verzekeraars (Zorgverzekeraars Nederland), alsook naar het Zorginstituut en het ministerie van VWS. Mochten er leden zijn die andere (on)aangename ervaringen hebben met vergoedingen door regionale zorgverzekeraars, dan horen wij dat graag.

CORRESPONDENTIEADRES

Colette van Hees

E-mail: c.vanhees@erasmusmc.nl

KORTE BERICHTEN



Vergoeding Psorinovo

Helaas vergoedt De Friesland, een onderdeel van Achmea, Psorinovo niet langer. Echter, de onderhandelingen over het al dan niet vergoeden van deze therapie is niet aan de NVDV (het is voor ons onmogelijk om te gaan onderhandelen met alle verzekeraars over – in aanleg – tientallen vormen van behandeling). Dat is de verantwoordelijkheid van de regionale dermatologen/vakgroepen. We hopen op uw begrip in deze. De NVDV zorgt wél voor de basis om deze onderhandelingen te voeren, in de vorm van evidence based richtlijnen. Zo is er voor Psorinovo een duidelijke plek in onze NVDV-richtlijn Psoriasis. Naar wij menen, zou dit voldoende moeten zijn om

de contractonderhandelingen met verzekeraars tot een goed einde te kunnen brengen.

De NVDV pleit voor het handhaven van Psorinovo binnen het behandelarsenaal van dermatologen. Ook na de introductie van het geregistreerde middel Skilarence, omdat alle medicatie nu eenmaal bijwerkingen kan hebben, waardoor het erg nuttig en prettig is een alternatief bij de hand te hebben. Het bestuur houdt de vinger aan de pols. U kunt patiënten adviseren de vergoedingskwestie zelf met hun verzekeraar op te nemen.



Jaargangen NTvDV gezocht

Het bureau van de NVDV bewaart veel. Dat is van belang, onder andere voor de geschiedschrijving van de dermatologie. Wat wij echter niet in ons bezit hebben, zijn alle jaargangen van ons tijdschrift, het NTvDV. Mocht één van onze leden alle jaargangen compleet hebben, dan zouden we die graag willen hebben voor ons archief. Wie alle jaargangen als gift wil schenken aan de NVDV, kan dat melden via ons secretariaat: secretariaat@nvdv.nl.





Commissie Patiëntenvoorlichting: kennismaking

I. van Wessel¹, G. Piskin²

Hoe vaak zoekt u naar betrouwbare informatie over een huidaandoening die voor uw patiënt begrijpelijk is? Wanneer u deze informatie heeft gevonden, maakt u zich dan zorgen over advertenties die mee gedrukt worden of op de website blijven knipperen om de aandacht van uw patiënt of uzelf te kunnen trekken? Of vindt u het vervelend dat sommige informatie alleen in het Engels te vinden is? Er zijn ongelooflijk veel Nederlandse en buitenlandse websites met patiënteninformatie. Hoe een weg te vinden in deze jungle van informatie?



De Commissie Patiëntenvoorlichting, met van links naar rechts: Gineke Benner, Liselot Vink, Yoony Gent, Ilse Koelemij, Ingrid van Wessel (voorzitter met zwangerschapsverlof), dr. Gamze Piskin (voorzitter ad interim), Lenny Jacobs-Sibelt (inmiddels geen lid meer van de commissie) en Björn Scholten.

Er is een zeer informatieve en betrouwbare website met folders geschreven door uw collega's in begrijpelijke taal zonder wetenschappelijke opsommingen: de website van de NVDV. Bijkomend voordeel: niemand wordt blootgesteld aan advertenties bij gebruik van de NVDV-folders.

GESCHIEDENIS

De Commissie Patiëntenvoorlichting die verantwoordelijk is

voor de folders kent een lange geschiedenis. De geboortewieg van de patiëntenfolders van de NVDV stond in Florence in 1985. De ouders waren drie mannelijke dermatologen: Willem van Vloten, destijds voorzitter van het bestuur van de NVDV, wijlen kinderdermatoloog Arnold Oranje en dermatoloog-richtlijnmaker Jannes van Everdingen. Ruim tien jaar lang verzorgden zij alle folderteksten, met ondersteuning van de farmaceutische industrie voor het drukwerk en de verspreiding

¹ Dermatoloog, Dermatologisch Centrum Amstel en Vechtstreek, Maarssen, voorzitter Commissie Patiëntenvoorlichting

² Dermatoloog, BovenIJ Ziekenhuis, Amsterdam en voorzitter ad interim Commissie Patiëntenvoorlichting

van de folders. Daarmee was de NVDV één van de eerste wetenschappelijke verenigingen die serieus werk maakte van patiëntenvoorlichting. Inmiddels heeft de NVDV ervoor gekozen voortaan alles geheel zelfstandig en in eigen beheer uit te voeren.

De keuze om begrijpelijke folders zonder advertenties te maken voor patiënten levert enkele praktische problemen op. Met een paar commissieleden die in hun vrije tijd folders schrijven, is het niet haalbaar om folders te maken voor al die duizenden huidaandoeningen. Bovendien moeten alle bestaande folders voortdurende up-to-date blijven. Ondanks een recente uitbreiding van het aantal commissieleden realiseren wij ons terdege dat er meer input nodig is om bovenstaande ambitieuze doelstellingen waar te maken.

WENSENLIJSTJE

Eén van de grote wensen van de Commissie Patiëntenvoorlichting is het betrekken van meer dermatologen en vooral aios bij het maken van folders. Wij, als dermatologen, NVDV-leden en gebruikers van de folders, zijn de beste bron waaruit de meest betrouwbare folders kunnen ontstaan. Daarnaast is folders schrijven, in onze ogen, een goede manier voor aios om zich te verdiepen in huidziekten en om te leren denken vanuit

het oogpunt van een patiënt. Het brengt aios daarnaast in contact met de andere NVDV-leden en dat is goed voor hun netwerk.

Onlangs plaatste de commissie een oproep op de D-page om vooral jonge collega's en aios te enthousiasmeren folders te maken voor de NVDV-website. Hierop liet Mary-Ann El Sharouni, aios dermatologie UMC Utrecht, weten bereid te zijn diverse folders te schrijven over pigmentlaesies. Haar reactie gaf ons de hoop dat we op het juiste pad zijn om onze foldercollectie uit te breiden dankzij de medewerking van jonge enthousiaste collega's. Zoals de vermaarde Loesje zegt: "Waarom moeilijk doen als het samen kan."

Gezocht! Ter vervanging van commissielid Lenny Jacobs zoeken we met spoed een vervanger.
Mail ons als u interesse heeft.

CORRESPONDENTIEADRES

Miranda Staartjes

E-mail: m.staartjes@nvdv.nl



Cursus *Klinisch kijken naar Kunst* scherpt observatievermogen aan

F. Meulenberg

Samen met het museum Het Mauritshuis in Den Haag ontwikkelde dermatoloog Marianne Crijns, met steun van de NVDV, speciaal voor dermatologen een cursus *Klinisch kijken naar kunst*. Een vraaggesprek over de achtergronden en de doelstelling van deze cursus.

Waar komt je belangstelling voor kunst vandaan?

"Kunst is mij met de paplepel ingegoten. Als kind ging ik met mijn vader en moeder vaak op zondagmiddag naar een galerie of tentoonstelling. Toentertijd vond ik dit natuurlijk niet altijd leuk, maar een bevriende galeriehoudster zette mij dan vaak aan het tekenen of verzor klusjes zodat mijn ouders wat langer in haar galerie konden doorbrengen." Ze vult aan. "Mijn vader verzamelde moderne kunst. Mijn focus op oudere stromingen is geboren door mijn hobby en mijn samenwerking met Rieke van Leeuwen, kunsthistorica en medeauteur van mijn boek *Huidziekten in de beeldende kunst* (destijds was zij conservator bij het Mauritshuis) omdat op oudere kunstwerken vaak (huid)ziekten zijn afgebeeld."

Welke liefde kwam het eerst: die voor de kunst of die voor dermatologie?

"Belangstelling voor kunst was er dus al heel vroeg, dat ik dermatoloog wilde worden wist ik eigenlijk pas na mijn coschappen dermatologie. Mijn promotieonderzoek tijdens de opleiding dermatologie liep zelfs vertraging op door mijn hobby, omdat ik mijn kunstboek graag als eerste af wilde hebben. Dat boek verscheen in 1991."

Kunnen we nog een nieuw boek verwachten, en zo ja wanneer?

"Ik heb al vaak geprobeerd om met mijn opgebouwde verzameling een nieuw boek uit te geven. De afbeeldingen moeten worden vergoed aan het museum of aan de kunstenaar en hierdoor lopen de kosten voor een boek al snel zeer hoog op. In dit tijdschrift verzorg ik samen met Johan Toonstra de rubriek 'Dermatologie in de kunst'. Als we voldoende artikelen hebben (momenteel zijn er al veertien) hoop ik dat nog in boekvorm te kunnen uitgeven."

MINDFULNESS

Wat heeft kunst jou als dermatoloog gebracht/geleerd?

"Het beroep van dermatoloog is erg enerverend en houdt mij dagelijks volop bezig. Daarnaast zijn kunst kijken en er veel over lezen voor mij enorm mindful. Na een museumbezoek ben ik weer helemaal opgeladen."

Wanneer/hoe is het idee geboren om een cursus op te zetten om de klinische blik aan te scherpen door kijken naar kunst?

"Van het een kwam het ander. Mijn belangstelling voor het onderwerp is gewekt tijdens een lezing over 'filosofie van het kijken: kunst in een ander perspectief' naar aanleiding van een boek van Mieke Boon en Henk Steenhuis. [1] Ze lieten een afbeelding zien die mij enorm verraste, omdat ik ontdekte met hoeveel vooroordelen we zaken kunnen waarnemen in het dagelijks leven. Van dit boek en ook het boek van Amy Herman *De kunst van het observeren* heb ik enorm veel opgestoken." [2] Het viel haar bovendien op dat een niet-dermatologische blik maakt dat mensen bepaalde details niet zagen, die voor haar als dermatoloog evident waren, vanwege haar kijkexpertise voor details in kunst. Crijns beseftte: "Door training is dit proces dus te verbeteren! Omdat in ons 'kijkvak' observeren enorm belangrijk is, wilde ik deze methode op dermatologen overdragen." Ze ging oefenen en proefdraaien met verschillende groepen. Zij ontmoette overal enthousiasme maar ook "dat na het volgen van de cursus het aantal verrassende observaties van details van de deelnemers toenam. We hebben dit opgeschreven in het artikel *Kunst kijken, verbetert het observatievermogen*. [3] Nu zijn we bezig deze methode te professionaliseren voor alle dermatologen (i.o.) en artsen. Dit kwam nadat ik contact legde met de directeur van het Mauritshuis, Emilie Gordenker. Hier is een team met Femke Hameetman, hoofd educatie van het Mauritshuis uit voortgekomen. In 2019 willen we starten met dermatologen (i.o.) en de daaropvolgende jaren, bij voldoende inschrijvingen, met artsen in het algemeen."

METHODE VAN OBSERVEREN

Hoe de cursus in elkaar zit? "De rondleiding start met uitleg en instructies. Daarna gaat men in groepjes volgens PROVOKE vier schilderijen analyseren, zonder informatie vooraf over deze kunstafbeeldingen en zonder iPhone mee. In het tweede deel van de sessie gaan de groepen opnieuw langs de schilderijen met een ervaren rondleider van het Mauritshuis die dan vertelt wat men allemaal had kunnen detecteren inclusief uitleg over de symboliek achter de schilderijen."



'Een moeder die het haar van haar kind kamt', bekend als 'De luizenjacht' van Gerard ter Borch (collectie Mauritshuis, Den Haag).

“We zijn bezig met het bouwen van een app. We willen hiervoor te zijner tijd ook accreditatie aanvragen.”

Julie hebben gekozen voor PROVOKE. Waarom?

“In het *British Journal of Dermatology* stond een evaluatieonderzoek naar het effect van beeldende kunst op de observatieve vaardigheden van dermatologen in opleiding. [4] Dermatologen in opleiding van het Harvard Combined Dermatology Training Program kregen drie open vragen voorgelegd om een kunststuk beter te begrijpen: 1. Wat is er aan de hand in dit kunstobject?; 2. Wat zie je waardoor je dat zegt?; en 3. Wat kunnen we nog meer vinden? Echter in de Nederlandse dermatologie hanteert men PROVOKE om huidafwijkingen te omschrijven. De PROVOKE-structuur is bedoeld om op een systematische manier te omschrijven wat de arts ziet, zonder daar al meteen een diagnose of oordeel op te plakken. Dat dwingt een dermatoloog tot allereerst goed observeren. [5] PROVOKE in de dermatologie is een acroniem waarmee men achtereenvolgens beschrijft: plaats (P), rangschikking (R), omvang (O), vorm (V), omtrek (O), kleur (K) en efflorescentie (E) van de huidafwijking(en).

In onze rondleiding in het Mauritshuis hebben we gekozen voor:

P: Plaats. Waar hangt het doek? Waar komt het vandaan?

R: Relatie. Hoe verhouden de afgebeelde personen of objecten zich tot elkaar? Wat zie je?

O: Omvang van het doek en afgebeelde objecten.

V: Voorstelling. Wat beoogt de schilder? Waarom heeft de schilder dit zo gedaan? Symboliek.

O: Opsporen details. Kleur, vorm, materiaal.

K: Kader. Achtergrondinformatie.

E: Eindconclusie.

In deze wint de kunstliefhebber het van de wetenschapper, erkent Crijns: “Er is geen wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van de PROVOKE-structuur, maar het is een goed handvat om de kunstwerken in het museum samen gestandaardiseerd te observeren.”

BEDRIJFSUITJE ALS TIP

Geef enkele redenen waarom dermatologen deze cursus zouden moeten volgen, in jouw eigen ogen.

“Na deze cursus ben je je nog meer bewust van het proces van observeren en je oog voor details zowel op schilderijen dan bij lichamelijk onderzoek. Je leert echt op een nieuwe manier anders kijken.” Dat grijpt terug op de basis van het vak dermatologie: “De basis van anamnese en goed observeren/lichamelijk onderzoek volgens een gestandaardiseerde structuur voorkomt soms het te snel aanvragen van aanvullend onderzoek.” Meteen opent Crijns ook haar marketing-trukendoos:

“De cursus is uitermate geschikt voor een bedrijfsuitje van bijvoorbeeld een maatschap of a(n)ios in opleiding. En combineer dat vooral met een lunch of diner in het Mauritshuis!” Anno 2019 ligt een app meer voor de hand dan een boek, zo weet ook Crijns. “We zijn bezig met het bouwen van een app. We willen hiervoor te zijner tijd ook accreditatie aanvragen.”

Speciale rondleiding voor dermatologen en hun partners

Voor dermatologen is de volgende datum gereserveerd voor rondleiding en cursus in het Mauritshuis. De kosten bedragen € 35,- p.p. Wij hopen dat dermatologen ook hun partner meenemen op deze leerzame middag.

Aanmelding kan bij het secretariaat van de NVDV, via Miranda Staartjes (m.staartjes@nvdv.nl).

Vrijdag 21 juni 15.00-17.00 uur (maximaal 16 deelnemers).

Wie werkten er mee aan de cursus?

Marianne Crijns, dermatoloog en Anna Haersma de With, aios dermatologie (per juli 2019): opzet van de rondleiding. Jannes van Everdingen, bedenker van PROVOKE in de dermatologie en namens de NVDV betrokken bij dit project. Femke Hameetman, Hoofd Educatie en Publieksbegeleiding Mauritshuis.

Shahaila Winklaar, rondleidster Mauritshuis met ervaring in geneeskundig onderwijs.



LITERATUUR

1. Boon M, Steenhuis MH. *Filosofie van het kijken*. Lemniscaat, Rotterdam 2009.
2. Herman A. *De kunst van het observeren*. Atlas Contact, Amsterdam 2016.
3. Merckelbach SME, van der Waal RIF. Kunst kijken, verbetert het observatievermogen. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2018;1:35-41.
4. Braverman IM. To see or not to see: How visual training can improve observational skills. *Clinics in Dermatology* 2011;29:343.
5. Everdingen JJE van. *Provoke*. Bohn Stafleu Van Loghum. Bijblijven 1994;10:5-8.

CORRESPONDENTIEADRES

Marianne Crijns

E-mail: mb.crijns@nki.nl



Werkgroep Auto-immuunblaarziekten

De werkgroep Auto-immuunblaarziekten valt onder de domeingroep Inflammatoire Dermatosen van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. De werkgroep bestaat uit Barbara Horváth (voorzitter), Gilles Diercks, Martijn van Doorn, Antoni Gostyrński, Aniek Lamberts, Joost Meijer, Hendri Pas, Bram van Rhijn en Maarten Vermeer.

WIJ STELLEN ONS AAN U VOOR



Van links naar rechts: Maarten Vermeer, Hendri Pas, Antoni Gostyrński, Marcel Jonkman, Barbara Horváth, Joost Meijer, Martijn van Doorn, Gilles Diercks, Aniek Lamberts. Niet op de foto: Bram van Rhijn.

Het doel van de werkgroep is het verhogen en waarborgen van de kwaliteit van de patiëntenzorg, door te ondersteunen bij de diagnostiek en behandeling van auto-immuunblaarziekten. Daarnaast is het doel te streven naar een multidisciplinaire samenwerking met pathologen, verbeteren van patiëntenregistratie en wetenschappelijke samenwerking. De eerste vergadering is gehouden in februari 2018.

De intentie van de werkgroep is om een richtlijn op te stellen voor diagnostiek en behandeling van auto-immuunblaarziekten. De klinische heterogeniteit van blaarziekten binnen het pemfigoïdspectrum kan de diagnosestelling uitdagend maken. Daarnaast hebben recente ontwikkelingen in diagnostiek van auto-immuunblaarziekten geleid tot de vraag wat de minimale diagnostiek voor pemfigoïd en pemfigus zou moeten zijn en wanneer specifiekere testen moeten worden uitgevoerd voor diagnostiek naar zeldzamere varianten. Eén van de aanleidingen voor de opzet van deze werkgroep zijn de nieuwe inzichten over de eerstekeusbehandeling van pemfigus vulgaris met rituximab (anti-CD20). De publicatie in *The Lancet* van een vergelijkende studie tussen rituximab en hoge dosering prednisolon als eerstelijnsbehandeling van pemfigus liet een duidelijk hogere effectiviteit zien met minder bijwerkingen (complete remissie in 89% versus 34%). [1] De daaropvolgende vergoeding van rituximab als *add-on*-therapie voor de indicatie pemfigus vulgaris zal waarschijnlijk leiden tot meer vraag

naar behandeling met rituximab. [2] Voor patiënten met pemfigoïd zijn recentelijk de eerste studies naar behandeling met rituximab verschenen, met een evidente toegevoegde waarde bij de behandeling van therapieresistente patiënten. [3] De werkgroep streeft naar de toekomstige beschikbaarheid van rituximab voor de behandeling van auto-immuunblaarziekten in alle academische centra betrokken bij de werkgroep.

LITERATUUR

1. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017; 389(10083):2031-40. doi:10.1016/S0140-6736(17)30070-3.
2. Overzicht van indicaties en aanspraak add-on geneesmiddelen en stollingsfactoren G-standaard maart 2018. www.add-on-2017.nl, versie nummer: 20180215.
3. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, Horváth B. Effectiveness and safety of Rituximab in recalcitrant pemphigoid diseases. *Front Immunol* 2018;9:248. doi: 10.3389/fimmu.2018.00248.

CORRESPONDENTIEADRES

Barbara Horváth

E-mail: b.horvath@umcg.nl



In gesprek met Theo Starink: “Zonder wrijving geen glans”

F. Meulenberg, J.J.E. van Everdingen

Theo Starink is, naar eigen zeggen, een man van weinig woorden. Geen wonder dat hij aan drie woorden genoeg heeft om zichzelf te typeren: “Gedreven, perfectionistisch, zoeker.” Desondanks laat hij zich ruim 2.000 woorden ontfutselen over dermatologie als uniek product, het belang en zijn liefde voor dermatopathologie, de voldoening die het schenkt om jonge mensen op te leiden en te zien floreren, alsook zijn grote liefde voor kunst in het algemeen en beeldhouwen in het bijzonder.

Hoe bent u voorzitter geworden van de NVDV?

“Ik was vicevoorzitter in het bestuur dat in 1992 aantrad met Martino Neumann als voorzitter. Na het verstrijken van zijn zittingstermijn ben ik doorgeschoven naar het voorzitterschap (1992-1995). Ik stond niet echt te popelen maar het behoorde tot de zaken die op je weg kunnen komen en moeten gebeuren en waar je, tot je verrassing, veel van leert en veel voldoening aan ontleent.”

DRAAGVLAK

Wat voor eigenschappen moet iemand hebben om een goede voorzitter te zijn?

“Goed luisteren en vragen naar meningen, dus de leden zo goed mogelijk proberen te betrekken. Daarnaast het uitdragen van het belang van het geheel en de noodzaak tot een voldoende mate van eensgezindheid en samenwerken. Niet te vergeten: draagvlak creëren, daarna besluiten nemen en toezien op de uitvoering daarvan.” Het slotakkoord van zijn antwoord op deze vraag komt met enige bescheidenheid: “Over voldoende wijsheid beschikken om te weten waar het naartoe moet. Een gezaghebbend leider willen zijn zonder te domineren.”

Welke eigenschappen had u wel en welke niet?

“Zelf heb ik mij altijd het beste gevoeld in een coachende en participerende rol en ik denk dat dat wel gelukt is. Echter, de omgang met weerstanden en de noodzaak tot herhalen en samenvatten konden mijn geduld soms danig op de proef stellen.” De herinnering daaraan doet hem nu nog steeds licht huiveren. “Dat speelde overigens meer bij ledenvergaderingen dan bij bestuursvergaderingen.”

Wat was in uw eigen ogen uw missie?

“Missie is wel een beetje groot woord voor mijn eerste bestuursperiode. Ik had wel duidelijke doelen. Dat waren het bewaken van de voortgang van de gang van zaken in de vereniging zoals kwaliteitsbeleid, visitaties en de opleiding en (na)scholing, die in die tijd overigens goed op de rails stonden. Als clinicus en generalist propageerde ik altijd het op hoog

niveau beoefenen van het vakgebied in alle aspecten, dus basis en deelgebieden.” Starink was destijds de enige vertegenwoordiger van de academie in het bestuur en dat maakte dat hij naast bewaking van de belangen van de perifere leden ook oog had voor de belangen van de academische leden. “In mijn tweede bestuursperiode onder Roland Koopman had ik als vicevoorzitter/voorzitter Concilium voor mijn gevoel wel een duidelijke missie namelijk de opleidingsvernieuwing.”

CREDITS

Wat hebt u in uw bestuursperiode bereikt en wat niet?

De vraag leidt tot een diepe zucht. “Dat is lang geleden en de historische bronnen uit mijn periode zijn helaas verloren gegaan. In die tijd zal er nieuwe regelgeving rond de opleiding tot stand zijn gekomen en zijn het secretariaat en een aantal bestuursactiviteiten geprofessionaliseerd. De eerste tijd kwam het bestuur nog bijeen bij de secretaris, Guus Glastra, thuis in Laren met uitzicht op de tuin, maar vrij spoedig werd dat het gebouw van de VVAA op een industrieterrein.” Hij is er de man niet naar om alle credits voor zichzelf op te eisen, zo blijkt: “Met alle hulde voor de uitstekende hulp van Shirley Kwee, een gouden kracht en de eerste secretaresse van de NVDV.” Het gebrek aan geschreven documenten blijft Starink parten spelen: “Met uitzondering van enkele eigen aantekeningen, zoals een paar A-4tjes met afscheidswoorden uit 1995 zijn de belangrijkste wetenswaardigheden uit die tijd in de vergetelheid geraakt...”

Starink komt op stoom, als hij spreekt over zijn tweede bestuursperiode: “Als opleider heb ik van 1988-2013 in het Concilium gezeten, een van de belangrijkste commissies van de vereniging. Daarbij was ik ruim vijftien jaar ook voorzitter van de COCOM en heb ik met de andere commissieleden het aios-onderwijs verder vorm gegeven. Rond 2005-2009 was ik zelfs voorzitter van het Concilium en had ik uit hoofde daarvan ook zitting in het bestuur. In die tijd werden alle opleidingen met hulp van onderwijskundigen grondig en op een professionele wijze geherstructureerd met duidelijke leerdoelen



en toetsingsmomenten. Naast kwaliteitsverbetering was een ander motto 'opleiden moet weer leuk worden'. Al dat extra werk voor leden van de opleidingsteams leek allesbehalve leuk, maar voor mij heeft die professionalisering van de opleiding met de in aantal sterk toegenomen feedback- en beoordelingsmomenten van de aios het opleiden wel degelijk aantrekkelijker gemaakt. Ik ben naast clinicus meer leraar dan onderzoeker en mijn voldoening en energie ontleende ik vooral uit de professionele groei van aios en studenten." Afrondend en kijkend naar het heden: "De opleiding is landelijk gezien evenwichtiger geworden en in onderwijskundig opzicht aanzienlijk verbeterd."

En vakinhoudelijk?

"Ik heb in 1988 de Nederlandse Werkgroep voor Dermatopathologie opgericht waarvan ik tot 2014 voorzitter was en heb de NVDV vertegenwoordigd in het International Committee for Dermatopathology. Dermatopathologie is van oudsher mijn grote liefde binnen de dermatologie. Dat gaat flitsend snel en die microscopische verdieping naast de kliniek maakt het mogelijk om op diagnostisch gebied van 1+1=3 te maken. Ook bracht dat veel goede contacten en samenwerkingsverbanden met zich mee."

Hebt u ergens spijt van?

Het antwoord is verrassend kortdaat: "Nee."

ONGEWILDE STALKER

Hebt u een aardige anekdote voor ons?

Wat mij als eerste te binnen schiet is een voorval toen ik na mijn afscheid van het VUmc een uitnodiging kreeg van de dermatologen van het Bernhoven ziekenhuis met Roland Koopman als oud-voorzitter NVDV, Ronald Frank als oud-lid COCOM en Martine Timmermans als oud-aios. Dat was een heel bijzondere geste. We spraken af dat ik de Audi van Ronald/Roland zou volgen als die uit de parkeergarage van het ziekenhuis kwam. Ik volgde de eerste Audi die uit het donker van de parkeergarage verscheen. Die was wat ouder dan ik mij bij Ronald/Roland had voorgesteld, evenals het rijtjeshuis waar wij na twintig kilometer aankwamen. Daar stapte een dame uit die zich zichtbaar gestalkt voelde. Na korte uitleg werd ik op het juiste pad gezet en konden wij enigszins verlaat aan tafel voor een voortreffelijk (afscheids)diner."

Wat was in uw tijd de kracht van de NVDV?

"Dermatologen zijn redelijke mensen met een positieve instelling die plezierig met elkaar omgaan, zonder veel conflicten. Overigens is dat altijd al zo geweest en is dat nog steeds zo."

En wat was de zwakke kant?

"Die sterke kanten en bescheidenheid hebben als keerzijde dat men voor het grote publiek minder goed zichtbaar en herkenbaar is. Bij dermatologen wil dat ook nog wel eens

leiden tot het calimero-effect en pikordefrustratie ten opzichte van andere specialisten in het ziekenhuis. Volkomen onterecht want als men kwaliteit levert, is er geen gebrek aan waardering en bij die insufficiëntiegevoelens zit het feitelijke probleem bij de in schijn grote en sterke collega-specialist die de eigen insufficiëntiegevoelens maar al te graag op een ander projecteert.”

Met welke tegenkrachten kreeg u te maken?

“Je blijft altijd verschillen van inzicht houden en dat is goed, want zonder wrijving geen glans. Er blijft altijd spanning tussen het belang van de basis van de dermatologie en een aantal deelgebieden en grensgebieden. Die spanning wordt in belangrijke mate bepaald door de vergoedingensystematiek en dan wint helaas de inhoud van de portemonnee het van de inhoud van het vakgebied. De kern van de dermatologie is en blijft de klassieke dermatologie met de morfologie. Onze competenties in de vorm van goed kunnen kijken, het systematisch tot een diagnose komen en het behandelen van veelal chronische huidziekten zijn uniek. Veel van onze handvaardigheden zijn dat niet. Andere specialismen eigenen zich ook die vaardigheden toe. Beter een uniek product leveren dan proberen om de beste te zijn van een aantal ‘producenten’. Dat neemt natuurlijk niet weg dat men ook zelf het overgrote deel van de afwijkingen die men diagnosticeert op kwaliteitsniveau moet kunnen behandelen. Niet meer, niet minder. Dat zal voor sommige beroepsgenoten te beperkend zijn, maar dat willen nog wel eens de personen zijn die verzuimen om KOH-preparaten te maken en daarmee het niveau van ons vak reduceren en de basis ondergraven.” Voor het eerst klinkt Starink schamperend.

SLAGZINKUNDE

Stel dat u een slagzin voor de NVDV zou moeten bedenken: hoe zou die luiden?

“Daar ben ik niet goed in. Voor het ontwerp van ons logo hebben wij destijds als bestuur ook professionals ingeschakeld. Persoonlijk kijk ik nog steeds met veel genoegen naar het resultaat. Ik zou in zo’n slagzin wel de breedte van de dermatologie terug willen zien: onze kijkvaardigheid, dienstbaarheid, toegevoegde waarde en zo mogelijk een artistiek element.”

Hebt u een motto?

“‘Samen-werken’ maar dan wel met een duidelijk accent op ‘werken’. Voor de beeldhouwer Rodin was een belangrijk motto “*Travailler, toujours travailler*”; dat hield hij ook voor aan de dichter Rainer Maria Rilke die toen nog zoekende was. Rodin was zeker een workaholic, maar de betekenis van dat motto is meer overeenkomstig het motto van de schilder-beeldhouwer Matisse: “*N’attendez pas l’inspiration. Elle vient pendant que l’on travaille*” (“Wacht niet op inspiratie. Ze komt terwijl wij werken”). Die vonk samen ervaren, schept des te meer voldoening.”

En schets een fata morgana van de NVDV over pakweg tien jaar...

“Het vakgebied en de vereniging zullen zich verder ontwikkelen waarbij de klassieke dermatologie de basis zal blijven met meer inbreng van kunstmatige intelligentie en dermatologische gezondheidsapps. De behoefte aan dermatochirurgie zal toenemen, maar deels verschoven worden naar andere catego-

rieën zorgbeoefenaren en de vraag naar dermatocosmetiek zal wel stijgen. Over die evolutie heb ik geen zorgen. Wat mij wel zorgen baart, is de afname van het werkplezier en de toename van burn-outklachten. Nogal wat oudere dermatologen maken een minder gemotiveerde indruk, niet zo zeer voor de puur medische kant, maar voor de bijkomende zaken: de overmaat aan regelzucht en controledwang wordt inmiddels breed gesignaleerd maar het antwoord hierop is nog niet gevonden. Ook bij aiossen zijn burn-outklachten een punt van zorg. Werkplezier is essentieel. Dat goede regelgeving zinvol en niet-knellend kan zijn en zelfs tot meer werkplezier kan leiden heb ik zelf mogen ervaren bij de opleidingsvernieuwing.”

GEHEIMEN

En kunt u nog iets vertellen over u zelf wat vrijwel niemand weet...

“Dat ik een liefhebber van beeldende kunst en museumbezoek ben, zullen veel dermatologen weten. Ik heb altijd al een kunstelement in mijn dermatologische presentaties verwerkt en bij de sollicitaties van een aios vroeg ik ook altijd naar interesse op het gebied van beeldende kunst. Een dermatoloog is per slot van rekening een echt ‘Augentier’. Dat het kijken naar kunst de diagnostische vaardigheden vergroot, is onder meer aangetoond door onze collega Prof. Braverman, emeritus hoogleraar aan Yale University. Inmiddels is het kijken naar kunst dan ook in meerdere geneeskundecurricula geïmplementeerd. Voor de klinische blik is onbevangen kijken en een bepaalde mate van verbeelding nodig en dat is tot op zekere hoogte te oefenen en te leren. Anders dan in dit tijdschrift wel eens is gesteld, is die klinische blik wel degelijk van toegevoegde waarde. Kunst bevordert ook de competentiereflectie en kan als krachtig tegenwicht fungeren bij onder meer tegenslag. Voor mij is het in ieder geval natuurlijker geweest dan mediteren en mindfulness, maar het raakt daar wel aan.” Dan lekt er toch een bekentenis uit: “Wat niet veel dermatologen zullen weten is dat ik bij mijn afscheid van het VUmc van de staf twee steenbeitels en drie maanden beeldhouw-cursus op proef heb gekregen. Dat is het meest waardevolle afscheidscadeau gebleken want ik besteed nu gemiddeld zo’n vijftien uur per week aan beeldhouwen in steen. Het terugkerende thema is de menselijke figuur en dat zal wel ingegeven zijn door de geneeskundige achtergrond. Dat uitbeelden in steen is een andere wijze van vormen en vrijmaken van materie/mogelijkheden dan het eerdere opleiden van aiossen en studenten, maar geeft evenveel voldoening. Bovendien is het met mijn werkzaamheden in het LUMC ook nog eens ‘en-en.’” Zijn zoon is ook dermatoloog. “Markus heeft altijd zijn eigen weg willen gaan. Misschien was dat naar aanleiding van een onuitgesproken les van zijn vader over dat men alles zelf moet ervaren. Mogelijk bestonden andere lessen ook meer uit het meemaken van rolpatronen en voorbeelden dan uitgesproken lessen (ik ben namelijk iemand van weinig woorden, colleges en dergelijke uitgezonderd, en dat wil nog wel eens een klacht van mijn vrouw zijn). Hij gaf daarbij zijn ogen goed de kost en had daarnaast niet veel meer nodig. Markus heeft wel nadrukkelijk mijn colleges willen volgen en het coschap speciaal in het VUmc willen lopen. Daarbij en misschien wel daardoor is hij inderdaad dermatoloog geworden, maar over die keuze hebben

wij eigenlijk nooit gesproken. Die eigen keuzes van Markus heb ik vanzelfsprekend stilzwijgend en met vaderlijke trots toegejuicht. Markus heeft lang gearzeld om de dermatologie in te gaan om een vergelijking met zijn vader te voorkomen. Ondanks de gelijke keuzes zijn er tussen ons heel veel meer verschillen dan overeenkomsten, maar het samen optrekken naar NVDV- en andere bijeenkomsten vinden wij beiden prettig en ik bovendien heel bijzonder.”

EENVOUD

U bent nog steeds actief op diverse fronten.

Wat is uw ultieme drijfveer?

“Dat klopt; ik kan de dermatologie/dermatopathologie en het opleiden moeilijk loslaten en na mijn afscheid van het VUmc heb ik in Leiden onderdak gevonden bij prof. dr. Rein Willemze met wie ik in 1988 samen benoemd ben aan de VU en nu bij zijn opvolger en onze gezamenlijke vroegere aios prof. dr. Maarten Vermeer. Ik werk daar nog op woensdag. Ik heb ook nog bij prof. dr. Peter van de Kerkhof gedurende negentien maanden een dag per week poliklinieksupervisie mogen geven. Ik ben heel blij met die mogelijkheden. Het samenwerken, het overdragen van kennis en het steeds weer iets bijleren geven enorm veel voldoening.”

Het antwoord op de slotvraag: “Wat betreft mijn ultieme drijfveer: Misschien komt de drang om te willen scheppen daar het dichtste bij. Het vormgeven en zichtbaar maken, het zoeken naar schoonheid en oplossingen, het belangeloos verwonderen en zinvol bezig zijn zou je als deelaspecten daarvan kunnen zien. Uiteindelijk wil je de essentie vatten en weergeven. Om bij beeldhouwers te blijven: Brancusi, de meester van de pure vormen, zei daarover: ‘In de kunst is eenvoud geen doel, maar men komt door het benaderen van de ware betekenis, ondanks zichzelf, tot eenvoud’. Voor het arts-zijn en leraar-zijn geldt dat ook.

De dermatologie en daarmee de NVDV zijn heel belangrijk geweest voor het vormgeven van mijn leven en dat zal nog wel enkele jaren doorgaan. Ik ben daar zeer dankbaar voor. Daarna zal mijn passie zich wel geheel richten op het beeldhouwen en ik kan nog lang voort om daarin het ultieme te kunnen benaderen.”

CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg

E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl



Moeten dermatologen vrezen voor hun baan?

M.W. Bekkenk

Artificiële Intelligentie (AI) zorgde in de jaren negentig voor het eerst voor een opzienbarend resultaat: in 1997 werd de wereldkampioen schaken, Gary Kasparov, verslagen door Deep Blue (een IBM supercomputer). Door de enorme rekenkracht van Deep Blue waarbij alle mogelijke zetten in minimale tijd werden doorgerekend was de computer de mens de baas met schaak. Dit duurde veel langer bij de Oosterse denksport Go, maar uiteindelijk wist Google's AlphaGo-programma ook bij deze uitdaging de mens te verslaan. Dit programma maakte gebruik van zogenoemde neurale netwerken, waardoor menselijke besluitvorming kan worden nagebootst. Dit soort programma's wordt steeds meer gebruikt voor allerlei toepassingen, zoals het herkennen van gezichten en het onderscheiden van verschillende hondenrassen aan de hand van een foto. Een AI-programma kijkt heel anders naar een foto dan wij doen, het beschouwt een plaatje als een 3D-object aangezien het alle dimensies van het rood-blauw-groen (RGB)-spectrum los bekijkt en al deze informatielagen als het ware op elkaar stapelt.

CONVOLUTIONELE NEURALE NETWERKEN

Een zelfde type programma met convolutionele neurale netwerken (CNN) zorgde vorig jaar voor een schok in de dermatologische wereld. In *Nature* publiceerde een groep uit Stanford een artikel [1] waar twee groepen werden vergeleken: verruca seborrhoeica versus keratinocytkankers en benigne naevi versus melanoom. De computer nam het op tegen 21 dermatologen en bleek het onderscheid tussen de bovengenoemde aandoeningen vergelijkbaar goed (of zelfs beter) te kunnen maken. In geval van dermatoscopie zelfs wat beter dan de gemiddelde dermatoloog. Was de dermatoloog nu ook verslagen door de computer? Belangrijk om te melden is dat het onderzoek ging om puur het beoordelen van een plaatje. Er werd geen klinische informatie verstrekt en alleen de beoordeling benigne of maligne in twee aparte groepen foto's werd beoordeeld. Ondanks deze vrij beperkte vergelijking werden de resultaten sterk genoeg geacht om te publiceren in *Nature*. [1]

Om een goed CNN te maken voor dermatologie heb je veel, heel veel, en goede resolutieplaatjes nodig waarvan de juiste diagnose bekend is. Het zelflerende van het systeem moet vrij letterlijk genomen worden. Na analyse van het eerste plaatje wordt als het ware gekokt, waarna het juiste antwoord wordt gegeven. Doordat het programma bij wijze van spreken aan een enorm aantal knoppen kan draaien binnen het systeem van de eerder genoemde 3D-interpretatie van een plaatje zal het bij elk fout antwoord zijn methode bijstellen en dus steeds beter worden. Hoe meer informatie het systeem krijgt des te beter het wordt. Kortom meer plaatjes van goede kwaliteit met de juiste informatie zorgen voor betere antwoorden. Eigenlijk vergelijkbaar met de leercurve van een aio die steeds meer beelden heeft gezien en deze zal gaan herkennen onder

supervisie en na feedback van een goede leermeester. De leercurve van een CNN blijft alleen steeds doorgroeien, terwijl een arts op een gegeven moment met pensioen gaat.

Ondanks de overtuigende data zijn er wel wat dingen aan te merken op de studie. Zo liet Robert Novoa, een van de coauteurs van het *Nature*-artikel, in een interview weten dat je niet zo maar klakkeloos dit soort systemen kan doorvoeren in de diagnostiek. Een algoritme kan namelijk ook voor de gek gehouden worden. Bij analyse van de argumenten die het systeem gebruikte om te oordelen of het maligne of benigne was bleek dat de aanwezigheid van een meetlat op de foto een sterke indicator was voor maligniteit. Foto's aangeleverd door dermatologen bevatten namelijk vaker een meetlat op de foto en in deze groep foto's werden veel vaker maligne laesies aangetroffen dan in de door leken en huisartsen aangeleverde foto's. Een CNN bekijkt het hele plaatje en kan dus door informatie buiten de laesie om in de war worden gebracht. In feite klopte het dat dit een voorspellende waarde was voor een maligniteit, maar bij testen van het algoritme in de klinische praktijk zal de meetlat er niet meer op staan en zal het systeem dus minder goed werken. Dit is een groot nadeel van CNN-systemen, het systeem is zo zelfstandig lerend dat men niet meer weet waar op gescoord wordt en hoe de uiteindelijke beslissing tot stand komt. Het nemen van een foto vanuit een iets andere hoek of verschillende lichtinval kan in theorie veel verschil maken, dit moet dus allemaal goed gestandaardiseerd worden. Daarnaast is de methode voor validatie die het artikel kiest, namelijk alleen een keuze tussen benigne en maligne en met een dataset met alleen seborrhoïsche wratten, basaalcelcarcinomen en plaveiselcelcarcinomen in de ene en moeder-vlekken en melanomen in de andere groep, wel erg eenvoudig.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, namens de ICT commissie van de NVDV



Kasparov versus Deep Blue.

Het computeralgoritme neemt het nu als het ware op tegen een half geblinddoekte dermatoloog met zijn handen op de rug gebonden. Niet helemaal een faire vergelijking dus. Een dermatoloog krijgt bij een consult immers veel meer informatie dan alleen een plaatje. Het beoordelen van de rest van het lichaam en anamnestiche informatie kan onze beslissing (soms zonder dat we ons dat bewust zijn) beïnvloeden. Bovendien zijn er binnen de dermatologie veel complexere keuzes te maken dan slechts de keuze benigne of maligne en dan ook nog binnen een afgebakende groep huidafwijkingen. Wat dit artikel dus vooral laat zien is dat een computerprogramma in staat is even goed een plaatje van een vooraf gekozen huidafwijking te beoordelen op de aanwezigheid van een maligniteit dan een dermatoloog, niets minder, maar ook (nog) niets meer.

CNN BINNEN DE GENEESKUNDE

Toch is het een belangrijke doorbraak en is deze technologie niet iets waar we als dermatologen onze ogen voor moeten sluiten. De grote vraag is waar CNN-systemen binnen de geneeskunde als eerste grote waarde gaan hebben. Binnen voor de hand liggende vakken als radiologie en pathologie worden al uitgebreid testen gedaan. Begin 2018 was al in het nieuws dat bij het onderzoeken van kankercellen in lymfeklieren de computer het beter deed dan de patholoog [2] en dat door analyse van een oogscan een voorspelling kan worden gegeven op de kans op hart- en vaatziekten. [3]

CNN BINNEN DE DERMATOLOGIE

Binnen de dermatologie wordt met CNN voorlopig vooral op huidkanker ingezet. Het breder beoordelen van huidafwijkingen blijkt aanzienlijk lastiger en op dit moment is de voorspellende waarde te slecht om hier al mee te starten. Een logische eerste rol zou er kunnen zijn voor een systeem dat de huisarts of de dermatoloog kan ondersteunen bij de diagnostiek bij lastige melanocytair laesies. Het toevoegen van klinische informatie is mogelijk bij dit soort systemen en het toevoegen

van duizenden foto's via een systeem zou een snelle leercurve betekenen voor een CNN dat huidafwijkingen kan beoordelen bij verdenking van maligniteit. Het gebruik van mobiele telefoons kan het gebruik vergemakkelijken, maar de vraag blijft of dit systeem uiteindelijk beter werkt dan het huidige systeem. Een perfecte diagnose door welk systeem dan ook is een utopie, omdat er een te grote spreiding zit in de klinische presentatie en de uiteindelijke diagnose. Bovendien moeten we ons afvragen wat het dan moet kunnen: nooit een melanoom missen of eenvoudige benigne laesies herkennen? Daarnaast is de plaats voor deze technologie ook belangrijk, hoort dit bij de dermatoloog, de huisarts of de consument?

Een mogelijk antwoord hierop is om dit type technologie in te zetten voor de consument en de technologie te gebruiken om geen melanoom meer te missen. Het resultaat zal dan waarschijnlijk zijn dat door de scherpe instellingen de mazen van het net als het ware te klein worden en er heel veel mensen met 'verdachte plekken' naar de dermatoloog gaan. Resultaat zal dan zijn dat het eerder voller dan leger wordt in de wachtkamer van de dermatoloog.

LITERATUUR

1. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017;542:115-8.
2. Liu Y, Gadepalli K, Norouzi M, et al. Detecting cancer metastases on gigapixel pathology images, open access file. Te bekijken op <https://drive.google.com/file/d/oB1T58bZ5vYa-QLRoQUtaz2PWVv/view>.
3. Poplin R, Varadarajan AV, Blumer K, et al. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng* 2018;2:158-64.

CORRESPONDENTIEADRES

Marcel Bekkenk

E-mail: m.w.bekkenk@amc.uva.nl



Bijeenkomst in nazomers Parijs

A. Glastra

Op woensdag 12 september 2018 vond de jaarlijkse bijeenkomst van de European Society for the History of Dermatology and Venerology (ESHDV) plaats in het (na)zomerse Parijs. Plaats van samenkomst was het Musée Curie, onderdeel van de laboratoria die Marie Curie mocht bouwen voor de universiteit, haar derde werklocatie. Hier heeft zij de rest van haar leven onderzoek gedaan; haar eigen lab en kantoor zijn zoveel mogelijk (mits niet te radioactief) in originele staat gelaten. Een saillant detail is de tuin in het midden van de gebouwen: ze vond dat de medewerkers een plek moesten hebben om te ontspannen en na te denken, in een groene omgeving. Een moderne gedachte...



Foto van Marie Curie, ze kijkt de tuin in.

In het museum vertelt en toont men het verhaal van Pierre en Marie Curie door middel van veel oorspronkelijk instrumentarium, foto- en filmmateriaal, boeken en uitgebreide informatiepanelen. Met natuurlijk aandacht voor de toen razend populaire medische toepassing van radioactieve straling!

Een boeiende geschiedenis, dit kleine maar informatieve museum 'vaut le voyage'. Bovendien vrouwen, let op: zij was de eerste vrouwelijke Nobelprijswinnaar, ontving er zelfs twee! Dat hebben mannen haar niet nagedaan.

Na de huishoudelijke vergadering was het woord aan prof. dr. Michel Janier (Hôpital St. Louis) die op eigen bodem de gebruikelijke Alibertlezing gaf. Zijn onderwerp behelsde de geschiedenis van de venereologie in Frankrijk, wat hij met verve bracht. Een enorme rij bekende namen c.q. naamgevers wandelde voorbij, zoals Besnier, Hallopeau, Ricord, Fournier, Vidal en Queyrat. Een reis door de venereologie van 1800 tot heden, met als apotheose de ontdekker van het *human immunodeficiency virus* als de oorzaak van aids, Luc Montagnier. Alle genoemde beroemdheden waren werkzaam in befaamde ziekenhuizen van Parijs, zoals het Hôpital St. Louis (met gigantische collecties wasmodellen) en het militair hospitaal Val de Grâce.

Zoals gewoonlijk werd besloten met een lunch op een passende plek, een Parijse brasserie met de naam Maison Marie, om de hoek van het museum. Heel goed voor de onderlinge Europese contacten in de geschiedenis van ons mooie vak.

Lid worden van de ESHDV is eenvoudig: zie de website www.eshdv.eu

CORRESPONDENTIEADRES

Auguste Glastra

E-mail: auguste.glastra@gmail.com