

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

THEMA

WETENSCHAP

VERENIGING

REDACTIE

P.K. Dikrama
Dr. M.B.A. van Doorn
Dr. R. van Doorn
Dr. J.J.E. van Everdingen
Dr. F.M. Garritsen
Dr. S.M. Habib
J.C.J. Hellenbrand-Hendriks
F.M. Homan
D.J.C. Komen
Dr. N.A. Kukutsch
Dr. T.M. Le
Dr. A.J. Onderdijk
Prof. dr. T. Rustemeyer
Dr. C. Vrijman

WERKGROEP 'IN HET KORT'

D. Appelen
M.W.D. Brouwer
Dr. F.M. Garritsen
F.M. Homan
Dr. M. Kroon
J.G.M. Logger
A.L. Nguyen
J. Zweegers

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVdV. Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

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

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden (info@graftext.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2020 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie redactiecoördinatie.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

INHOUD

COVID-19

- 3 Voorwoord: Liefde in tijden van corona
- 4 Bestuur: In tijden van crisis
- 6 Immunopathogenese en de invloed van immunosuppressiva
- 8 Ervaringen van een dermatoloog
- 10 Waar een klein ziekenhuis groot in kan zijn
- 12 Biologics: doorgaan of stoppen?
- 12 Verhoogd risico voor patiënten met een hoge bloeddruk en diabetes?
- 13 Huidschade door handhygiëne en beschermingsmiddelen

Pro en contra

- 15 Sponsoring van nascholing

WETENSCHAP

- 17 Maligne ontaarding van een congenitale naevus na chemoradiatie?
- 20 Uitgebreide bilaterale naevus van Becker
- 23 Kennisquiz: Dag rugpijn, hallo blaar
- 24 Huidafwijkingen bij patiënten met reumatoïde artritis
- 30 Capecitabine: (neven)effect op actinische keratosen
- 32 Primair cutaan CD4+ small/medium T-cel lymfoproliferatieve aandoening
- 34 Antwoord kennisquiz
- 35 Prurigo pigmentosa
- 38 Plaveiselcelcarcinoom bij een patiënt met prurigo nodularis
- 41 In het kort: Behandeling van *Staphylococcus aureus*-dragerschap bij ouders vermindert de kolonisatie bij neonaten op de intensive care unit

Uit de academie

- 42 Organisation of skin cancer care revisited
- 44 Disease specific quality of life in keratinocyte cancer; the development and use of the BaSQoL questionnaire
- 47 Skin resident T cells - Implications for immune homeostasis and disease
- 50 Ablatieve fractionele lasers in de behandeling van huidziekten

ILLUSTRATIE OMSLAG

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

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 dan 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.



Liefde in tijden van corona

R.C. Beljaards | *Fotografie: Dreamstime.com*



Pestdokter tijdens het carnaval in het nu veelgeplaagde Venetië.

Dit is geen vrolijke column, want kan ik dezer dagen over iets anders schrijven dan over het coronavirus dat zo ongenadig ons aller leven beheerst? En wat valt hierover nog aan te vullen? De televisie en de radio, de kranten en alle andere media, er valt niet te ontkomen aan de stortvloed dieprijste berichten. De informatie gaat zo snel, dat deze column bij verschijning mogelijk al ingehaald is. Misschien zou stilte op dit moment het beste zijn. De gedachten gaan dezer dagen uit naar het zorgpersoneel op de ic's, naar de ouderen en kwetsbaren die eenzaam opgesloten zitten in hun woning, en naar diegenen die zijn overleden en hun familie.

Het zal u in het werkzame leven niet anders vergaan zijn dan mij: het stilvallen van onze natuurlijke biotoop, het poliklinische spreekuur, om te worden vervangen door slechts telefonische consulten, een enkele *live*-patiënt daargelaten. Het is voor dermatologen, die normaliter letterlijk aan hun patiënten zitten en zich nu moeten behelpen met foto's, een buitengewoon tegennatuurlijke situatie. Het overvolle spreekuur met veel hectiek en contacten bestaat even niet meer.

In de Middeleeuwen zijn naar schatting 200 miljoen mensen overleden aan de pest. Men had toen geen idee wat hen overkwam, behalve een straffe Gods. Vanwege het ontbreken van inzicht in de oorzaak en beschikbaarheid van hygiënische maatregelen kwam men niet verder dan het verbranden van pek in vuurkorven, uiteraard zonder enig soelaas. Ofschoon de wetenschap inmiddels lichtjaren verder is, weten we ook nu verschrikkelijk weinig over het rondwarende SARS-CoV-2. Sterker nog, het lijkt alsof de hele wereld erdoor is overvallen. Niet langer dan drie weken geleden (ik schrijf dit eind maart), het was de uitzending van 6 maart, vroeg Ron Fresen in zijn wekelijks gesprek met de minister-president of hij hem nog de hand mocht schudden, waarop Rutte met een "....Dat mag allemaal, kom maar" hem ferm de hand drukte. Men kan met niets anders dan verbazing kijken hoe snel een mens zich ander handelen aanleert. Een handdruk nu lijkt iets uit het Stenen Tijdperk, een cirkel van anderhalve meter is de nieuwe private ruimte geworden en begint al behoorlijk natuurlijk aan te voelen. Het brein signaleert beelden van voor maart met mensen op intieme afstand al onbewust als niet kloppend. De #MeToo lijkt zichzelf opgelost te hebben.

De onwetendheid en ontstane machteloosheid leidden tot maatregelen die niets meer zijn dan *containment* van het virus, uitgevoerd in verschillende modellen. De meeste landen hebben een complete *lockdown* uitgevaardigd om verspreiding

te voorkomen. In Nederland is het adagium "flatten the curve", met als doel een collectieve immuniteit onder de bevolking op te bouwen, maar feitelijk is ook deze maatregel weinig anders dan een passieve beperking van overdracht van het virus. Het moment van een noodzakelijke groepsimmuniteit van 60% zal - naar verwachting - echter vele jaren op zich laten wachten. En ondertussen varen we in dichte mist, met de kennis dat slechts 10% van de patiënten met griepverschijnselen het SARS-CoV-2 daadwerkelijk bij zich draagt.

De wetenschap heeft de plicht om meer kennis te verzamelen, want alleen dat zal de strijd tegen het virus in ons voordeel kunnen keren. Alle andere maatregelen zonder enige feitelijkheid hebben inherent het risico dat het virus vroeg of laat terugkeert. Meer informatie over wie het virus heeft en begrip over waar het virus zich bevindt, is onontbeerlijk. Welke sociale groepen worden getroffen? Wat houdt kwetsbaarheid in, en speelt bijvoorbeeld comediatie een rol (zie *In het Kort*)? Het nu geplande onderzoek via de bloedbank onder 10.000 mensen lijkt veel te beperkt; slechts uitgebreid testen zal de genoemde spreekwoordelijke mist doen oplossen. De enige optie is testen van een groot deel van de bevolking. Eventueel kan dit onderzoek worden uitgebreid met een systeem van *track and trace*, de regering heeft onder de huidige noodomstandigheden de bevoegdheid hiertoe; wie nu zeurt over privacy heeft wat te verbergen. En bovenal is antwoord op de vraag "Wie heeft het virus al gehad?" van eminent belang. Dit vraagt om een taskforce met integratie van alle noodzakelijke disciplines zoals epidemiologen, virologen, biochemici en genetici. En bovendien een enorme financiële investering. En ondertussen zoekt de mens naar houvast. Inmiddels ben ik begonnen met het herlezen van het boek *De stad der blinden* van de Nobelprijswinnaar José Samarago. De besmetting van een hele bevolkingsgroep en de isolatie van zieken komen verdacht bekend voor. Maar de uiteindelijke volledige destructie van de maatschappelijke samenhang biedt weinig troost.

Ik wens u vanaf deze plaats veel sterkte met het uitoefenen van ons mooie beroep in deze barre periode, en vooral: blijf gezond. Anderhalve meter afstand voor 17 miljoen mensen op bijna 34.000 km² landoppervlak. Dat moet toch te doen zijn, totdat onze wetenschappers de sleutel hebben gevonden?

CORRESPONDENTIEADRES

Rob Beljaards

E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Dermatoloog en hoofdredacteur NTvDV



In tijden van crisis

C.L.M. van Hees

Wij vormen voor het merendeel een uitzonderlijke generatie: geen oorlogen meegemaakt, en nauwelijks crises. Tot dit jaar, bij de opkomst van het covid-19-virus. Een virus dat de maatschappij én de zorg doet kantelen. Omgangsvormen, sociale contacten en activiteiten, schoolgaande kinderen, de structuur van ons dagelijks werk: niets is meer hetzelfde. De economie schudt op haar grondvesten. En als zorgverlener zijn we ineens helden. Omdat we doen wat we doen.

Een crisis selecteert scherp en stelt andere prioriteiten. Patiënten met duidelijke symptomen die doen vermoeden dat dit virus daarvan de oorzaak is, krijgen absolute voorrang. Met als neveneffect - *collateral damage* - dat gangbare medische spoedgevallen in de verdrukking komen, en dat mensen die deze spoedzorg nodig hebben de afdeling Spoedeisende hulp niet durven te bezoeken.

Een crisis herschikt de hiërarchie. Virologen, IC-artsen, SEH-artsen, medisch microbiologen en epidemiologen adviseren het Outbreak Management Team, dat hier haar beleidsadviezen op baseert. Andere medische specialismen krijgen een ondergeschikte rol en leveren eigen capaciteit in om bij te dragen aan de zorg voor covid-19-patiënten. Zoals *de Volkskrant* op 28 maart het zegt: "Zelfs dermatologen en plastisch chirurgen worden ingezet op de corona-afdelingen". In diverse instellingen is de polikliniek Dermatologie omgebouwd tot covid-poli of triageplek.

De overheid - hoe liberaal qua signatuur die ook is - krijgt in deze crisis de sturende en dwingende rol.

Een crisis raakt alle specialismen. Hoewel dermatologen noodzakelijkerwijs een ondergeschikte rol hebben in deze crisis, raken de maatregelen ons vak vol in het gezicht. De contactbeperkende maatregelen nopen tot het anders inrichten van de polikliniek voor onze patiënten. Consulten worden verplaatst of vinden telefonisch plaats. Spreekuren worden geschrapt. Het beleid per instelling verschilt, maar hoe dan ook zien we duizenden van onze geplande patiënten niet.

Een crisis scherpt inhoudelijke discussies aan. Al snel kwamen er bij het bureau vragen binnen over prioritering van zorg, verrichtingen en patiënten met systemische medicatie. Wat of wie valt onder noodzakelijke zorg? Wanneer is het zinvol om systemische medicatie te stoppen of af te bouwen, en wanneer is het juist raadzaam om door te gaan? Start je nieuwe systemische medicatie in deze tijd op? We hebben hiervoor adviezen opgesteld, steeds samen met inhoudeskundige leden en in geval van de systemische medicatie ook in samenspraak met andere wetenschappelijke verenigingen.

Is daarmee de discussie gesloten? Nee. Want geen standpunt of advies is gegoten in beton. Er zijn voor elk standpunt in dezen geldige redeneringen op te zetten. Lokaal of regionaal beleid verschilt en daar is men aan gebonden. We hopen echter - ondanks alle voors en tegens - de individuele leden hiermee een houvast te hebben geboden.

Een crisis heeft ook positieve gevolgen. Je bent arts of je bent het niet. De onderlinge solidariteit en vanzelfsprekende bereidheid en wens van artsen om, ongeacht opleiding en specialisatie, bij te dragen aan zorg voor ernstig zieke patiënten zijn hartverwarmend. Buiten de comfortzone blijken dermatologen en a(n)oïssen, net als onze verpleegkundigen en andere ondersteuners, zeer bereid om in de frontlijn hun werk te doen.

Een crisis opent nieuwe horizonten. Al jaren discussiëren we binnen onze beroepsgroep over de inzet van onlinetechnologie: beeldbellen, teledermatologie, telefonische consulten ondersteund met foto's en artificial intelligence. Nu veel dermatologen noodgedwongen moesten overstappen naar andere vormen van consultvoering, kunnen we hiervan leren en komen de (on)mogelijkheden hiervan veel beter in beeld. Dat bleek onder andere tijdens twee online-brainstormsessies die we hadden met leden uit alle soorten instellingen en verspreid over het land.

Een crisis leidt tot een paradigmashift. Althans, de geschiedenis leert dat een paradigmawijziging veelal wordt ingeluid door een crisis. Of dit nu het geval zal zijn, moet de toekomst uitwijzen. Dat geldt niet alleen voor dermatologie, maar ook voor de zorg in zijn algemeenheid en zelfs de maatschappelijke orde. Keert de tijd terug dat we elkaar onbekommerd de hand kunnen schudden? We gaan het zien.

Een crisis verandert per dag.

CORRESPONDENTIEADRES

Colette van Hees

E-mail: c.vanhees@erasmusmc.nl

Bestuursvoorzitter en dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam



COVID-19 immunopathogenese

en de invloed van systemische immunosuppressiva

H.B. Thio

KLINIEK

De door SARS-CoV-2-infectie veroorzaakte COVID-19 gaat primair gepaard met systemische en respiratoire symptomen. [1] Typische respiratoire klachten zijn rhinorrhoe, niesbuien, keelpijn, kortademigheid en een niet-productieve hoest; koorts, hoofdpijn, spierpijn en vaak extreme vermoeidheid zijn de systemische manifestaties. In een later stadium kunnen hemoptysis, hypoxemie, RNAemie, pneumonie en acute respiratoire distress syndroom (ARDS) optreden. Diarree en acute hartklachten kunnen eveneens optreden. Daarnaast vindt men een lymfopenie [2] en verhoogd CRP. Ook aan de huid kan men bij COVID-19 soms afwijkingen zien zoals een weinig specifiek, jeukend, urticarieel viraal exantheem in het begin stadium. Infectie is een frequente oorzaak van diffuse intravasculaire stolling. Bij COVID-19-patiënten met een ernstig beloop kunnen ischemische veranderingen optreden aan de vingers en tenen (zie figuur). [3]



Figuur. Een COVID-19-patiënt met een ernstig beloop toont ischemische veranderingen in de vingers en tenen.[3]

IMMUNOPATHOGENESE

Het SARS-CoV-2 S eiwit is de belangrijkste factor om in gastheercellen van de luchtwegen binnen te komen. Deze "spike" glycoproteïne van SARS-CoV-2 bindt aan de cellulaire receptor ACE (Angiotensin Converting Enzyme) 2. Dit leidt tot het verschijnen van de SARS-CoV-2 RNA in het cytoplasma. Een immuunrespons op dit virus RNA kan nu worden gegenereerd. De intracellulair gelegen 'Toll-like' receptoren (TLR) worden gestimuleerd, waardoor een immuunreactie op gang kan worden gebracht. Het immuunsysteem merkt deze virale invasie

duś als het ware meteen op. Macrofagen zijn de eerstelijns inflammatoire cellen die de SARS-CoV-2 aanpakken, waarna deze cellen in de dichtstbijzijnde regionale lymfklieren specifieke SARS-CoV-2 antigenen aan T cellen presenteren.

Om beter te kunnen overleven in de gastheercellen gebruikt SARS-CoV-2 meerdere strategieën ter onderdrukking van deze in gang gezette immuunreacties. [4]. Bijna alle RNA-virussen maken proteases aan, die ze gebruiken om hun eigen virale polyproteïnen af te breken in kleinere functionele eiwitten die vervolgens belangrijk zijn tijdens de virale levenscyclus. Het is ook duidelijk geworden dat deze proteases verantwoordelijk zijn voor hun immuun-evasie activiteiten. Naast de inhibitie van interferonproductie, zijn de SARS-CoV-2-eiwitten ook geëvolueerd om interferon effectorsignaaltransductie te onderdrukken. Afgezien van deze onderdrukking van interferon-gemedieerde antivirale respons, leiden de virale eiwitten eveneens tot massale celdood en cytopathie van de luchtweg epitheelcellen. Celdood is een tweesnijdende zwaard dat zowel een antivirale als provirale rol kan spelen tijdens een actieve virale infectie. [4] Weliswaar maakt celdood deel uit van de effectieve antivirale afweer van de gastheer die een doodlopende eenrichtingsweg biedt ter voorkoming van virale replicatie en infectie, vaak wel ten koste van blijvende pathologische veranderingen. Maar anderzijds geven stervende en dode luchtweg-epitheelcellen een groot aantal virions vrij, hetgeen juist verdere virale verspreiding bevordert. Over het algemeen is SARS-CoV-2 in staat om verschillende celdoodprogramma's efficiënt te activeren.

Ondanks al deze tegenwerking van het virus zal het immuunsysteem met behulp van antigeen presenterende cellen uiteindelijk toch lukken om SARS-CoV-2 specifieke antigenen te presenteren aan T cellen. De antigeenpresentatie van SARS-CoV-2 is afhankelijk van MHC I en MHC II moleculen. Eerder onderzoek toont aan dat tal van HLA-polymorfismen correleren met de gevoeligheid voor corona virusinfecties zoals SARS en MERS. Sommige HLA-haplotypes zorgen voor een verhoogde gevoeligheid terwijl andere juist bescherming bieden. [4] Dit proces van antigeenpresentatie vindt plaats in de regionale lymfeklieren en vervolgens worden de humorale en cellulaire immuniteit van het lichaam gestimuleerd, die wordt bemiddeld door virus-specifieke B- en T cellen. Vergelijkbaar met andere veel voorkomende acute virale

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

infecties heeft het antilichaam profiel tegen SARS-CoV-2 virus een typisch patroon van IgM- en IgG-productie. [5] De SARS-CoV-2 specifieke IgM-antilichamen verdwijnen aan het einde van week 12, terwijl het IgG-antilichaam lang kan aan blijven, wat aangeeft dat voornamelijk de IgG-antilichamen een beschermende rol kunnen spelen. Ten opzichte van humorale reacties zijn er meer onderzoeken op de cellulaire immuniteit van SARS-CoV-2. Proinflammatoire cytokinen worden hierbij aangemaakt door geactiveerde Th1- en Th17-celsubsets, leidend tot een algehele versterking van de immuunrespons. [5] De voortdurende productie van deze proinflammatoire cytokinen als gevolg van virale persistentie heeft echter een negatief effect op het algehele ziektebeloop: acute respiratoire distress syndroom (ARDS), wat de belangrijkste doodsoorzaak bij COVID-19 is.

OVERDADIGE IMMUNREACTIE

ARDS is de gemeenschappelijke immunopathologische gebeurtenis voor zowel SARS-CoV-2, als voor SARS-CoV en MERS-CoV infecties. [4] Een van de belangrijkste mechanismen voor ARDS is de cytokinenstorm, de dodelijke ongecontroleerde systemische ontstekingsreactie als gevolg van het vrijkomen van grote hoeveelheden proinflammatoire cytokinen (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , enz.) en chemokines (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, enz.). Deze cytokinenstorm, ook bij COVID-19 benoemd als virale hyperinflammatie, zal leiden tot een overweldigende aanval door het immuunsysteem op het lichaam, leidend tot ARDS en het falen van meerdere organen, en uiteindelijk leidend tot de dood in ernstige gevallen van COVID-19. In het algemeen kan men bij COVID-19 ten aanzien van het ziektebeloop stellen dat na een asymptomatische incubatietijd van ongeveer 1 week het SARS-CoV-2 virus in het beginstadium niet-ernstige voornamelijk respiratoire symptomen veroorzaken en ook eliminerende, beschermende immuunreacties uitlokken. De succesvolle eliminatie van de SARS-CoV-2 infectie is afhankelijk van de gezondheidstoestand en het HLA-haplotype van de patiënt. In deze fase kunnen strategieën worden toegepast om de immuunrespons te stimuleren. Wanneer de patiënt in het ernstige stadium komt, wanneer een sterke schadelijke overdadige ontstekingsreactie optreedt, vooral in de longen, kan juist een selectieve inhibitie van de immuunreactie uitkomst bieden. [6] De inzet van de biologics anakinra (anti-IL-1) en tocilizumab (anti-IL-6) zijn nu de twee beste voorbeelden. JAK-remmers zijn eveneens interessante geneesmiddelen voor het dempen van een overmatig acterend immuunsysteem.

IMMUNOSUPPRESSIVA EN COVID-19

Momenteel zijn er geen specifieke gegevens bekend over COVID-19 bij patiënten met een immunologisch gemedieerde inflammatoire aandoening of artificiële immuunsuppressie. Meer onderzoek vindt plaats en is hard nodig om op basis van de wetenschap een adequate uitspraak te doen over het gebruik van systemische immunosuppressiva met betrekking tot COVID-19. Momenteel zijn er veel meer vragen dan antwoorden. Een dermatologische patiënt die systemische immunosuppressiva gebruikt, kan meer en eerder vatbaar zijn voor verschillende virale, schimmel-, of bacteriële infecties.

Bovenste luchtweginfecties treden dan hierbij het vaakst op als bijwerking. Systemische corticosteroiden, methotrexaat, dimethylfumaraat, ciclosporine, azathioprine, mycofenolzuur, anti-TNF biologics, andere biologics zoals anti IL-17 en -23 of combinaties van deze middelen beïnvloeden het immuunsysteem op verschillende manieren. [7] Voor patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken is het waarschijnlijk om eerder infecties te krijgen, variërend van verkoudheid tot COVID-19 tot tuberculose en gordelroos. Echter in deze COVID-19 pandemie is met het inzetten van sociaal fors beperkende leefmaatregelen (*social distancing* tot totale *lockdown*) deze infectiekans welbeschouwd tot een minimum beperkt. Indien er sprake is van een onderliggend pulmonaal lijden, dan is het tijdelijk staken van de immunosuppressieve medicatie sterk aan te bevelen. De biologics dupilumab bij constitutioneel eczeem en omalizumab bij chronische urticaria kunnen zonder problemen gecontinueerd worden. De antilichaamproductie tegen SARS-CoV-2 kan beïnvloed worden door rituximab gebruik. Tenslotte, enkele systemische immuunmodulerende medicijnen zouden een gunstig effect hebben op het ziektebeloop van COVID-19: hydroxychloroquine (Plaquenil) door intracellulaire interventie op TLR, anakinra door IL-1 in de beginfase van COVID-19 te antagoneren en tocilizumab die IL-6 tegenwerkt wat een ernstig beloop mogelijk tegenhoudt. [6]

LITERATUUR

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.
2. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-c-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 3 april 2020, PMID: 32242950.
3. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):72-32.
4. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):58-70.
5. Thevarajan I, Nguyen, T.H.O., Koutsakos, M. et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*. 2020.
6. Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *Lancet*, Volume 395, ISSUE 10230, P1111, April 04, 2020Published:March 24, 2020DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30691-7
7. Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020 in press doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.031.

CORRESPONDENTIEADRES

H. Bing Thio

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl



COVID-ervaringen van een dermatoloog

A.A.M. Biemans

Vanuit brandhaard Brabant doet Anke Biemans terugblikkend verslag van haar COVID-19-ervaringen. In haar ziekenhuis in Tilburg werd eind februari de eerste coronapatiënt opgenomen. Een weekboek.

Week 9

Tijdens de carnavalsvakantie werd op 27 februari de eerste coronapatiënt van Nederland opgenomen in ons ziekenhuis, het Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis te Tilburg. Ik had wel wat meegekregen van de situatie in Italië, maar erg ongerust maakte ik mij destijds niet. Als dermatoloog sta je er ver vanaf, ik onderschatte de ernst van het ziektebeeld en de impact ervan op de zorg en de maatschappij.

Week 10

Een patiënt meldde zich op mijn spreekuur. Al jaren ken ik hem met een ernstige psoriasis pustulosa, waarvoor hij al eens was opgenomen, maar die tot op heden prima onder controle was met ciclosporine. Hij was dat weekend iets griepiger geweest en daarna was er plots een huidbeeld ontstaan. Hij was zeer angstig om opnieuw een opvlamming van zijn psoriasis door te maken zoals eerder; destijds was namelijk 70% van zijn huid aangetast. Zijn huidbeeld toonde nu echter een klasieke erythema exsudativum multiforme (EEM). Hij had geen klachten van koorts, hoesten of niezen, dus corona leek onwaarschijnlijk; maar “als we toch uitgebreid gaan testen, neem die dan maar meteen mee,” zei ik tegen een van mijn verpleegkundigen. De volgende dag werd ik gebeld. Patiënt was positief getest. Ik staakte de ciclosporine en zocht na een paar dagen contact met hem. Eerst ging het goed, het EEM-huidbeeld was verdwenen.

Week 11

Na een paar dagen vlamde zijn psoriasis echter in alle hevigheid op, en op dat zelfde moment kreeg hij hoestklachten, koorts en algehele malaise. Er volgde spoedoverleg met het COVID-team, de internist, de microbioloog en met collega's uit de academie. Patiënt had een beperkt beleid en kwam niet in aanmerking voor opname. Zijn kansen waren slecht, men was huiverig voor het herstarten van ciclosporine. Ondertussen kreeg ik het zelf figuurlijk benauwd: zonder ciclosporine zou zijn progressieve exfoliatieve huidbeeld hem wel eens fataal kunnen worden en hij had geen kans een COVID-infectie te overleven bij respiratoire verslechtering. Op hoop van zegen besloten we toch maar te herstarten met ciclosporine. Gelukkig bleken zijn klachten van oorsprong meer inflammatoir en bleef een respiratoire verslechtering uit. Patiënt knapte snel op.



Anke Biemans.

Week 12

Ondertussen werd duidelijk dat de crisis echt begonnen was. Meerdere patiënten en collega's werden ziek, soms zomaar onverwachts binnen een paar uur of zelfs tijdens een ingreep. We beseften dat de normale zorg niet meer kon doorgaan en besloten de poli zo veel mogelijk te sluiten. Consulten werden waar mogelijk telefonisch verricht en alleen spoedzorg kwam in huis.

GEZELLIG CONTACTMOMENT

Ik werd er onrustig van en merkte dat ik mijn altijd bevlogen passie voor het vak dermatologie een beetje kwijt raakte. Belconsulten hebben een andere dimensie, je ziet de patiënt en zijn emotie niet, dit maakt inleven moeilijker. Daarnaast vragen ze veel tijd. Patiënten zitten lekker thuis aan de koffie, voelen geen druk of noodzaak en zagen het als gezellig contactmomentje met hun dermatoloog: ‘wacht, ik zet je even op de speaker, mijn vrouw wil ook nog wat vragen’. Ik voelde me nutteloos, mijn handen jeukten om iets anders te gaan doen. Dan maar aan de slag met optimaliseren van protocollen, zorgpaden en indicatoren. Zover kwam het niet. Iedere dag merkten we dat de druk toenam. Het ziekenhuis had extra personeel nodig en vroeg iedere vakgroep om een percentage van de medewerkers in te zetten. Ik stond te poppelen om te helpen.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg

Mijn spreekuren werden geblokkeerd en mijn patiënten werden voor onbepaalde tijd volledig overgedragen aan mijn collega's.

Week 13

Afgelopen weken was ik als zaalarts werkzaam op de COVID-cohortafdelingen van het ziekenhuis. Ik had verwacht helemaal leeg te zijn, maar ik ben één en al energie. Energie die ontstaat door de hartverwarmende sfeer, saamhorigheid, motivatie en volledige toewijding om samen deze vreselijke klus te klaren. We werken samen met artsen in opleiding, verpleegkundigen en specialisten van verschillende vakgroepen op een afdeling. Welke titel of achtergrond je hebt, doet er niet toe. Internist, longarts, radioloog, gynaecoloog, reumatoloog of dermatoloog: allen werken samen met hetzelfde doel. Iedereen werkt buiten zijn comfortzone. Maar zodra ik het even niet weet, dan springt een ander direct bij. De één is goed in arterieel bloedgas prikken, de andere beter in slechtnieuwsgesprekken of uitlagen beoordelen. Altijd is er een longarts, internist of geriater bereid om laagdrempelig mee te overleggen. De intensivist komt tweemaal per dag op de afdeling om te zien hoe het gaat met de verslechterende patiënten. Niks gedoe over 'van wie' een patiënt is, geen discussie over productiefers of indicatoren: gewoon samen elkaars kennis en kunde gebruiken, krachten bundelen met één gezamenlijk doel.



Anke Biemans (rechts) met collega aan het werk op de SEH-afdeling.

Week 14

Het virus is een monster, het lijkt wel Russische roulette. Patiënten liggen 's ochtends comfortabel in bed met een neusbrilletje met een beetje zuurstof en een paar uur later verslechteren ze en verdwijnen ze naar de intensive care of start je een abtinerend beleid. Nog nooit heb ik de dood zo vaak en snel zien komen. Patiënten gaan door een hel: ze zijn bang om dood te gaan, vreselijk eenzaam, maken zich zorgen over hun familieleden die vaak ook opgenomen zijn en dan horen ze ook nog dat ze zelf overplaatsing krijgen naar ziekenhuizen buiten Brabant. Inspraak is niet mogelijk, iedere patiënt heeft wel een reden om overplaatsing tegen te houden; gelukkig hoeven wij deze moeilijke beslissingen niet te nemen. Het is spannend of we



Wand vol kaartjes met goede wensen.

de stroom aankunnen, of er voldoende capaciteit is en of we voldoende beschermende materialen hebben. Hopelijk gaan we effect zien van de maatregelen en vermindert het aantal nieuwe geïnfecteerden snel. Hopelijk verdwijnt dit monster snel weer uit onze samenleving. En hopelijk kunnen we al het goede dat voortkomt uit deze crisis vasthouden en nooit meer vergeten.

Week 15

De toestroom van nieuwe patiënten is minder. Minder opnames, minder overplaatsingen. Soms zelf overnames vanuit elders. De IC ligt echter tot aan de nok vol, dagelijks is het spannend of er voldoende capaciteit is om eventueel verslechterende patiënten te kunnen overplaatsen. Over een paar weken wordt er voorzichtig weer opgeschaald met enige poliklinische zorg. Ik blijft nog even op het COVID-cohort tot het niet meer nodig is en ga daarna met nieuwe energie weer terug naar mijn dermatologie. Ik ben zo trots op de patiënten die keihard vechten om te leven. Trots op het ziekenhuis dat ons laat doen waar we goed in zijn en zorgt voor mentale ondersteuning. Trots op de verpleegkundigen en het ondersteunend personeel die dag en nacht klaarstaan voor ons en de patiënten. En toch ook een beetje trots op mezelf, dat ik als dermatoloog een onderdeel mag zijn van dit fantastische team.

CORRESPONDENTIEADRES

Anke Biemans

E-mail: a.biemans@etz.nl



Waar een klein ziekenhuis groot in kan zijn

M.C. Zweers

Dermatoloog Manon Zweers werkt sinds 2017 in ziekenhuis Bernhoven in Uden. Uden ligt in het epicentrum van de vroege uitbraak van het COVID-19-virus in Brabant, vlak na carnaval van dit jaar. Bernhoven zag zich hierdoor als één van de eerste instellingen in Nederland geconfronteerd met een stroom vaak ernstig zieke patiënten. Dit noopte tot prioritering die ook de maatschap dermatologie betrof, qua praktijkvoering en inzet van dermatologen. Een vraaggesprek op 1 april over haar ervaringen.

Op welk moment drong de ernst van de crisis door?

“We waren al gewaarschuwd door berichten uit China. Ook hier in Uden heeft het coronavirus het leven totaal veranderd. Noord-Brabant werd vlak na carnaval dit jaar als eerste zwaar getroffen met coronabesmettingen. Op de kaart van gemelde COVID-19-patiënten van het RIVM kleurde de regio Uden donkerrood.”

EPICENTRUM

“Bernhoven in Uden bevindt zich in het epicentrum van deze coronapandemie. Het relatief kleine Bernhoven kreeg een grote toestroom van patiënten met (vermoedelijk) COVID-19 die opgevangen moesten worden. Dit vroeg om veranderingen, grote veranderingen.”

Welke maatregelen heeft het ziekenhuis genomen?

“Electieve zorg is afgeschaald en is nagenoeg tot stilstand gekomen. Operatieprogramma's zijn geschrapt, poliklinische zorg is uitsluitend voor spoedgevallen en diagnostische opnames worden uitgesteld. Afdelingen zijn ingericht/omgevormd om patiënten met vermoeden van COVID-19 of COVID-19-positieve patiënten op te nemen. De ic-capaciteit is uitgebreid. Voor de SEH is een tent neergezet met mobiele CT-scanner om de extra toestroom van patiënten op de eerstehulpafdeling te kunnen opvangen. Reguliere vergaderingen die vaak minder urgente zaken betreffen, worden allemaal geannuleerd.

Vooraf ook om niet onnodig met veel mensen bij elkaar te zijn. Er is een 'outbreak management team' ingesteld om de zorg rondom corona te organiseren. Vanuit alle specialismen zijn artsen ingezet voor taken buiten hun eigen vakgebied. Elke vakgroep levert specialisten die ingezet worden op de SEH of op zaal. Hierdoor is een grote saamhorigheid ontstaan.”

Aan welk deel van de dermatologische zorg kan nog aandacht worden geschonken en welk deel is afgeschaald?

“De genomen maatregelen laten ook de dermatologie natuurlijk niet ongemoeid. De dermatologische zorg wordt beperkt tot spoedindicaties zoals hoogrisico-dermatologie, exacerbaties van inflammatoire aandoeningen en ernstige huidinfecties. Nagenoeg alle reguliere controleafspraken zijn

omgezet naar telefonische consulten, oncologische controles worden eenmalig overgeslagen indien patiënten zelf geen bijzonderheden melden. We hebben er niet voor gekozen om patiënten te verwijzen naar dermatologen in de omgeving, regionale afspraken zijn niet gemaakt omdat we denken dat andere dermatologen met dezelfde problematiek te maken hebben: zo min mogelijk patiënten in de wachtkamer en beperken van patiëntencontacten, alles om verspreiding van corona tegen te gaan.”

Vermoedelijk beginnen alle maatregelen bij binnenkomst van een patiënt ...

“Om verspreiding van het coronavirus zo veel mogelijk te voorkomen vragen we patiënten om alleen te komen. Bij de deur controleert men hen op tekenen van COVID-19. Hebben patiënten lichte luchtwegklachten en kan de zorg absoluut niet wachten, dan krijgen zij een chirurgisch masker. Ook hebben we op de polikliniek beschikking over FFP2-maskers.”

ZORGEN

“De concentratie van COVID-19-patiënten in de regio, mensen in mijn directe omgeving die getroffen zijn en de verhalen dat mensen mogelijk ook besmettelijk zijn als ze zelf nog geen klachten hebben, maken dat ik toch wel zorgen heb zelf besmet te raken.”

Dat zal voor meer medewerkers gelden, toch?

“Dit geldt zeker ook voor een groot deel van de doktersassistenten van de polikliniek dermatologie. Zij zijn vrijwel allen ingezet voor de zorg van patiënten op de afdeling voor vermoedelijk COVID-19 en de COVID-19-positieve afdeling en de SEH. Verschillende doktersassistenten zijn positief getest. De zorg voor de ernstig zieke patiënten met alle isolatiemaatregelen is zwaar. Collega's luchten onderling regelmatig hun hart. Vanuit het ziekenhuis is er veel aandacht voor het welzijn van zorgpersoneel, telefonisch kan je mentale ondersteuning vragen en maatschappelijk werkers en psychologen zijn op afdelingen en SEH aanwezig voor mentale ondersteuning/hulp.

Ook is er een peer-supportteam.”

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Ziekenhuis Bernhoven, Uden



Manon Zweers.

Zij vervolgt: “De ernst van de COVID-19-crisis drong rond 10 maart door in onze vakgroep. Patiënten belden zelf al in groten getale af omdat ze niet meer naar het ziekenhuis durfden te komen. De eerste maatregelen die we troffen, waren het zo veel mogelijk omzetten van reguliere poliklinische controles naar telefonische consulten. Zoals ik al zei, de oncologische controles worden eenmalig overgeslagen of maximaal 6 maanden opgeschort. Nieuwe oncologiepatiënten worden wel nog gezien bij vermoeden van een hoogrisicomaligniteit. Er is vanuit Bernhoven communicatie naar de huisartsen geweest dat zij in de verwijzing aangeven of er sprake is van (semi)spoed. Deze patiënten worden op korte termijn gezien, ook worden verwijsbrieven door ons getrieerd om de termijn te bepalen binnen welke patiënten gezien moeten worden. De patiëntenstroom voor dermatologie is drastisch afgenomen. De strengere maatregelen vanuit de overheid zoals ‘social distancing’ veranderden niet veel aan onze praktijkvoering, omdat we vanaf het begin al zo rigoureuze de niet-noodzakelijke zorg afschaalden. We zien nog maar enkele patiënten per dag en we voeren een veelvoud aan telefonische consulten. Het aanpassen van de spreekuren kost veel tijd, zeker een uur per dag. De assistenten die de patiënten moeten verwittigen, zijn er nog veel meer tijd mee kwijt. Opvallend is het begrip dat patiënten voor de situatie hebben. Van uitstel komt geen afstel, dus we voorzien wel oplopen van wachtlijsten en meer druk op de poli’s na deze coronacrisis.”

SYSTEMISCHE MEDICATIE

Hoe oordeelden jullie over patiënten met systemische medicatie? Stopzetten, doorgaan of afbouwen?

“Het is erg prettig dat we hiervoor een handvat aangereikt kregen; wij volgen dus het advies van collegae Elke de Jong en Marjolein de Bruin-Weller hoe om te gaan met patiënten met systemische medicatie. We stoppen de systemische medicatie niet als mensen klachtenvrij zijn. Bij lichte luchtwegklachten beoordelen we of de dosis verlaagd moet worden of het interval verlengd, en bij ernstige klachten wordt de medicatie gestaakt. Op dit moment starten we niet met systemische medicatie bij patiënten die hiervoor in aanmerking komen. Patiënten zijn hier zelf overigens ook zeer terughoudend in.”

Op een gegeven moment begon de situatie dermate kritiek te worden dat - zo hebben we begrepen - dermatologen worden ingezet in de COVID-kliniek. Dat is een ongekenne situatie. Hoe gingen jullie onderling hiermee om?

“Het was een grote verandering voor onze vakgroep dat de dermatologen worden ingezet op de SEH voor de opvang van patiënten met vermoedelijk COVID-19 (andere spoedzorg wordt zo veel mogelijk in de regio opgevangen). Op dit moment werken alle inzetbare dermatologen op de SEH, behalve

één die zorgdraagt voor de dermatologische patiënten. Niet alleen de dermatologen, maar bijna alle medisch specialisten werken momenteel buiten hun eigen comfortzone. Het geeft een grote saamhorigheid, waarbij je collega’s op een heel andere wijze leert kennen. Op de eerstehulpafdeling komen ernstig zieke patiënten bij wie men dan ook met spoed beslissingen moet nemen, hetgeen soms als zeer lastig wordt ervaren. Op de SEH zijn de meeste zaken goed geprotocolleerd, wat het werken op de SEH iets vereenvoudigt. Verder werken de medisch specialisten, onder wie de dermatologen, onder supervisie van SEH-artsen, intensivisten en longartsen die zeer laagdrempelig benaderbaar zijn. Mijn collega’s merken dat zaken die zij vroeger geleerd hebben snel weer komen bovendrijven. Toch blijkt dit werk op de SEH en afdeling zwaar en met name emotioneel belastend.”

EMOTIONEEL AANGRIJPEND

Wat heeft dermatologen de laatste weken het meest aangegrepen?

“De zorg is totaal ontregeld, niets is meer zoals het eerder was. Mensen zijn bang besmet te raken als ze naar het ziekenhuis komen, zelf maak ik me soms zorgen besmet te raken of anderen te besmetten. De enorme onmacht die er heerst beangstigt me wel.

Volgens mijn collegae die ingezet zijn op de eerste hulp blijven schrijnende gevallen op je netvlies staan. Wat vooral indruk maakt, zijn de ernstig zieke patiënten die eenzaam zijn omdat er geen bezoek mag komen. Patiënten hebben niet zelden een besmette of soms zelfs aan COVID-19 overleden partner, hetgeen het extra zwaar maakt. Het contact met patiënten in een beschermend pak is minder persoonlijk.

Als dermatologen zijn we toch gewend dicht op iemands huid te zitten en iemand vaak aan te raken. Het delen van ervaringen helpt in het verwerken van de emoties die deze zorg met zich meebrengt en waaraan we als dermatoloog niet gewend zijn.”

In welke mate vielen jullie terug op ict-toepassingen zoals teledermatologie, voor niet-noodzakelijke zorg?

Hoe zijn jouw/jullie ervaringen daarmee?

“De veranderingen in de zorg hebben ook positieve kanten. De digitale dermatologie lijkt een vlucht te nemen. Zo hadden wij voor de coronacrisis nog geen beschikking over webconsulten/beeldbellen op de afdeling dermatologie. Inmiddels zijn we gestart met de implementatie van WebEx. Zonder deze coronacrisis had dit wellicht langer geduurd. Het aantal teleconsulten via Zorgdomein lijkt iets toe te nemen. In de communicatie met huisartsen wordt steeds vaker gebruikgemaakt van Siilo om beveiligd foto’s te sturen.”

Ze rondt af: “Het is duidelijk geworden dat in deze crisis velen, zowel zorgverleners als patiënten, hun eigenbelang ondergeschikt kunnen maken aan het algemeen belang. Synergie staat voorop: het geheel is meer dan de som der delen. Binnen de zorgverlening ervaren we een grotere saamhorigheid en misschien is wel de belangrijkste les: samen komen we verder.”

CORRESPONDENTIEADRES

Manon Zweers

E-mail: manonzweers@gmail.com



COVID-19: Biologics, doorgaan of stoppen?

M.W.D. Brouwer | dermatoloog, Antonius Ziekenhuis, Sneek | Marijke Brouwer: mwdbrouwer@gmail.com

Tijdens de COVID-19-pandemie rijst regelmatig de vraag of patiënten die immunosuppressiva gebruiken, deze medicatie wellicht beter tijdelijk kunnen staken. De NVDV nam hierover reeds een standpunt in. Recent gaven de auteurs Bashyam en Feldman op basis van de beperkt beschikbare data enige achtergrond over waarom biologics (waarschijnlijk) niet gestopt hoeven te worden.

COVID-19-pneumonie gaat gepaard met een overmatige immuunrespons met hoge TNF-alfa waarden. Tijdens de SARS-uitbraak in 2003 werd reeds gesuggereerd dat TNF-alfa-remmers mogelijk een gunstig effect zouden kunnen hebben op het ziektebeloop. In een muismodel met H1N1-influenza zorgde etanercept voor downregulatie van de overmatige immuunrespons en verminderde mortaliteit. In China wordt momenteel een studie uitgevoerd met adalimumab als behandeling voor COVID-19-pneumonie.

Er is weinig bewijs of en hoe IL-17- of IL-23-remmers virale infecties beïnvloeden. Patiënten behandeld met secukinumab

laten goede respons zien op de jaarlijkse influenzavaccinatie. De immuunrespons tegen virussen lijkt hiermee dus goed te functioneren ondanks de remming van IL-17. In verschillende grote studies ziet men in algemene zin geen grote verschillen in het aantal infecties tussen patiënten met psoriasis die wel of geen biologic gebruiken. Het (tijdelijk) stoppen van een biologic kan leiden tot opvlamming van de psoriasis en kan mogelijk antistofvorming in de hand werken.

CONCLUSIE

De auteurs van dit artikel vinden een onzeker verhoogd risico op COVID-19-infectie niet opwegen tegen de nadelen van het stoppen van een biologic. Bij patiënten met ernstige comorbiditeiten moet men wellicht individueel een andere afweging maken.

Bashyam AM, Feldman SR. Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic, Journal of Dermatological Treatment. 2020 Mar 19;1-2. doi: 10.1080/09546634.2020.1742438. [Epub ahead of print]



COVID-19: Verhoogd risico voor patiënten met hoge bloeddruk en diabetes?

R.C. Beljaards | dermatoloog en hoofdredacteur NTvDV | Rob Beljaards: r.beljaards@nvdv.nl

Uit verschillende studies blijken dit de meest opvallende comorbiditeiten bij een groep COVID-19 geïnfecteerde patiënten op de intensive care afdeling: hypertensie (24-30%), cerebrovasculaire ziekten (2-22%), coronair lijden (6%) en diabetes mellitus (12-22%). Voor een belangrijk deel betreft het comorbiditeiten die regelmatig behandeld worden met ACE (angiotensine convertende enzyme II type-1)-inhibitoren en ARBs (angiotensine II type-1 receptorblokkers). Echter, in al deze studies is deze medicatie niet onderzocht.

Pathogene coronavirussen hebben op hun oppervlakte spijker-vormige eiwitten. Met deze spijkers binden zij zich aan angiotensine-convertende enzyme type-2 (ACE2) moleculen van de gastheercel. ACE2 moleculen bevinden zich op het oppervlakte van de epitheelcellen van long, nier, darm en bloedvaten. Deze expressie van ACE2 wordt fors verhoogd in patiënten met diabetes en hypertensie behandeld met ACE inhibitoren en ARBs.

Mogelijk spelen bij diabetes en hypertensie naast de genoemde medicatie tevens genetische ACE2-polymorfismen een rol. De overexpressie op de cellen van het longweefsel zou de infectie met het Covid-19-virus kunnen vergemakkelijken.

De auteurs stellen derhalve als hypothese dat behandeling bij diabetes of hypertensie met ACE2 stimulerende medicatie het risico op een ernstige of zelfs fatale COVID-19 infectie zou kunnen verhogen. Omdat in de literatuur geen publicaties voorhanden zijn waaruit blijkt dat calciumantagonisten de ACE2 expressie verhogen, stellen zij dat die groep medicatie een goed alternatief is voor deze patiënten.

Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respiratory Medicine 2020 Apr;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. Epub 2020 Mar 11.



COVID-19: Huidschade door handhygiëne en beschermingsmiddelen

J.G.M. Logger | aios Dermatologie, MUMC+, Maastricht | Jade Logger: jade.logger@mumc.nl

Handeczeem komt regelmatig voor bij zorgmedewerkers, met name door frequente handhygiëne en langdurig dragen van handschoenen. Tijdens de COVID-19-pandemie is er natuurlijk extra aandacht voor handhygiëne bij zorgpersoneel, evenals voor het gebruik van beschermingsmaatregelen zoals mondmaskers, spatbrillen en handschoenen. In deze studie onderzochten Lan et al prevalentie, klinische symptomen en risicofactoren van huidschade door deze maatregelen als gevolg van de COVID-19-pandemie.

In januari en februari 2020 stuurde men een online vragenlijst naar 700 artsen en verpleegkundigen werkzaam in academische ziekenhuizen in de provincie Hubei, China. Deze bestond uit vragen over opgetreden huidschade (subjectieve symptomen, type huidlaesie, en locatie) plus frequentie en duur van het gebruik van beschermende maatregelen (mondmasker, spatbril, *face shield*, handschoenen, handhygiëne).

In totaal completeerden 542 individuen de vragenlijst (respons: 77,4%). De algehele prevalentie van huidschade door gebruik van beschermende maatregelen was 97% (n = 526). Aangedane lichaamsregio's betroffen de neusbrug (83,1%), handen (78,7%), wangen (74,5%), en voorhoofd (57,2%). Subjectieve symptomen bedroegen droogte/strak gevoel (70,3%), gevoeligheid (56,8%), jeuk (52,5%), en branderigheid/pijn (38%). Meest voorkomende huidlaesies waren desquamatie (62,2%), erytheem (49,4%), en maceratie (39,9%). Medewerkers die langer dan 6 uur een

mondmasker of bril droegen, hadden meer kans op huidafwijkingen dan bij kortdurender gebruik (masker: OR 2.02, 95% BI 1.35-3.01; spatbril: OR 2.32, 95% BI 1.41-3.83). Toepassing van handhygiëne vaker dan 10x/dag gaf meer kans op huidklachten aan de handen dan maximaal 10 keer/dag handhygiëne (OR 2.17, 95% BI 1.38-3.43; helaas werd niet vermeld of dit handen wassen dan wel handalcohol betrof). Het dragen van een *face shield* en dubbel-laags handschoenen (langer dan 6 uur), was geen significante risicofactor voor het ontstaan van huidschade.

CONCLUSIE

De prevalentie van huidirritatie onder zorgpersoneel door frequente handhygiëne (>10x/dag) en dragen van mondmasker en/of spatbril (>6 uur achtereen) tijdens de COVID-19-pandemie is zeer hoog. Enkele beperkingen van deze studie zijn het zelf-gerapporteerde karakter van de huidafwijkingen, er is alleen gekeken naar huidschade door één beschermende maatregel tegelijk, er werd niet gekeken naar het dragen van bijvoorbeeld maskers buiten werktijd. Desalniettemin is het belangrijk van deze resultaten op de hoogte te zijn en waar mogelijk preventieve maatregelen te treffen.

Lan J, Song Z, Miao X, et al. Skin damage among healthcare workers managing coronavirus disease-2019. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020 Mar 18. pii: S0190-9622(20)30392-3. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.014. [Epub ahead of print]

© Dreamstime.com





Sponsoring van nascholing

F. Meulenberg | Illustratie: Loes Vos

Het is bijna een natuurlijke reflex. Wie een congres, nascholing of refereeravond organiseert, stapt naar de farmaceutische industrie voor sponsoring. Is dat onontkoombaar of moet men sponsoring vanuit commerciële hoek per definitie van de hand wijzen? De discussie leeft al jaren en het lijkt een debat tussen de rekkelijken en de preciezen of, zo men wil, tussen pragmatici en dogmatici. Zie hier het vertrekpunt van een driehoeksgesprek met dr. Vigfús Sigurdsson, UMCU, Utrecht (VS) en dr. DirkJan Hijnen, Erasmus MC, Rotterdam (DJH).

VS: “Ik vind sponsoring in alle gevallen onwenselijk. Dit geldt zeer zeker voor monosponsoring en in iets mindere mate voor multisponsoring. Wel ben ik een pragmaticus en begrijp ik dat het moeilijk is om nascholing te organiseren zonder sponsoring. Want zo zit de wereld in elkaar. Dus als het niet anders kan, dan lijkt mij sponsoring toegestaan, maar dan altijd dan in de vorm van de multivariant.”

Hijnen weet de impuls om een extreem tegenstandpunt te formuleren te onderdrukken.

DJH: “Daar kan ik natuurlijk een heel ongenueanceerde reactie op geven, maar als je er iets langer over nadenkt, zijn er heel veel aspecten die je zou moeten bespreken om te komen tot een genuanceerder antwoord.”

BEÏNVLOEDING

VS heeft die visie al 10-15 jaar: “Ik ben van mening veranderd na lezing van het boek *The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it* van dr. Marcia Angell (verschenen in 2004). Dit zou een verplicht boek moeten zijn voor alle artsen. Carla Bruijnzeel gaf het jaren geleden aan mij. Een schitterend en zeer overtuigend boek. Daarna heb ik een aantal boeken en artikelen over deze materie gelezen.”

DJH: “Ook bij mij staat dat boek in de boekenkast. Eveneens van Carla gekregen; bekende kost dus! Ik ben opgeleid door Carla en ik deel nu mijn werkkamer met Bing Thio; dus ik ken beide ‘kampen’ goed, want Bing behoort tot de ‘rekkelijken.’”

Wat is het grootste probleem bij sponsoring?

VS neemt de bocht kort: “Door de sponsoring worden wij beïnvloed. Dit moeten we altijd tot het minimum beperken.”

DJH valt hem bij: “Het grootste probleem van sponsoring is, denk ik, inderdaad de beïnvloeding. Dat is natuurlijk een punt dat heel gevoelig ligt en waar media ook graag op duiken.

Denk bijvoorbeeld aan de recente media-aandacht rondom de sponsoring van nascholing van diëtisten.”

Als jullie het boek van Angell kregen van Carla, is dat toch ook een manier om jullie te beïnvloeden?

VS en DJH: “Absoluut! Carla stak haar mening dan ook niet onder stoelen of banken. De hele club in Utrecht kreeg dat boek...”

ROLLEN EN MOLLEN

DJH: “Ik besef terdege dat sponsoring altijd leidt tot beïnvloeding. Bewust zijn van beïnvloeding betekent echter niet dat je minder beïnvloed wordt. Er is ook een verschil in rollen: het maakt verschil of iemand organisator is of bezoeker van nascholing. Als organisator heb je andere belangen dan als bezoeker van nascholing. Als organisator ben ik me bewust van beïnvloeding, maar zijn alle bezoekers van de nascholing die ik organiseer daar ook zo weloverwogen mee bezig? Want laten we wel wezen, als organisator besef je dat je toch min of meer wordt gebruikt door het bedrijf dat de nascholing sponsort. Als de industrie een *hot shot* uit het buitenland kan strikken, dan trekt dat publiek. Die wisselwerking zou je eigenlijk niet willen, maar zo werkt het. Dat geldt echt niet alleen voor de medische wereld, maar in de gezondheidszorg ligt dit allemaal extra gevoelig.”

VS herkent die rolverdeling enigszins. “Als je een meeting organiseert via monosponsoring ben je overduidelijk niet goed bezig. Dan ben je echt een ‘mol’. Als deelnemer ben je daar minder mee bezig. Die organisator zegt immers impliciet: ‘Dit bedrijf is oké.’”

Naast de rol van organisator en bezoeker ziet DJH nog een derde variant: die van spreker op een congres of nascholing.

DJH: “Het grootste gevaar schuilt in gesponsorde nascholing waarbij een of meer producten van de sponsor(en) ter sprake komen. Ben je dan als spreker net zo kritisch als wanneer het een niet-gesponsorde bijeenkomst zou zijn? Bespreek je alle therapeutische opties, of focus je net iets meer op het product van de sponsor? Voor mezelf kan ik daar vrij duidelijk over zijn: ik blijf superkritisch en ga niets anders zeggen dan bij een niet-gesponsorde meeting. Hier kan ik nog heel lang over doorgaan, dus zeg het maar; hoeveel nuance wil je?”

SPIEGELTJES EN KRAALTJES

Is het überhaupt haalbaar om nascholing zonder sponsoring rond te krijgen? Zo ja, hoe?

DJH: “Het is absoluut mogelijk. Nascholing zonder sponsoring heeft zo zijn consequenties: hogere inschrijfkosten voor de deelnemers, of minder ‘dure’ sprekers en/of minder aantrekkelijke locaties, en/of minder goede catering, et cetera, om de registratiekosten laag te houden.” Schouderophalend: “Als je iets organiseert, kan sponsoring heel prettig zijn; daarmee kun je de bezoekers net iets meer aanbieden dan droge blokjes kaas. Ook kun je daarmee bijvoorbeeld organisatorische taken verdelen of delegeren.”

VS: “Het meteen gaan zoeken naar sponsors is een pavlovreactie. Althans, zo zie ik het.”

DJH: “Het is zoveel gemakkelijker om het standpunt van Vigfús te verdedigen (‘Ik ben tegen sponsoring want er is altijd beïnvloeding’). Zullen we van standpunt ruilen, Vigfús?” Hij heeft ervaring met het organiseren van nascholing zonder sponsoring, zoals het jaarlijkse NVED-congres. “Overigens is dat een congres waar ik Vigfús nog nooit heb gezien...” Een sneer met een glimlach die Sigurdsson meteen countert. VS: “Jij mag mij nooit gezien hebben, maar ik ben wel degelijk een keer als deelnemer aanwezig geweest; al is dat jaren geleden.”

Hijnen vervolgt zijn betoog. DJH: “Al sinds de oprichting in 1999 staat de keuze voor niet-sponsoring niet ter discussie. Er zijn verschillende factoren die maken dat we de kosten van deze tweedaagse meeting laag kunnen houden: van oudsher zitten we in een relatief goedkope, en dus weinig sexy locatie. De meeting wordt volledig georganiseerd door onbetaalde bestuursleden: het is anno 2020 best bijzonder dat mensen zoveel vrije tijd steken in het organiseren van een congres zonder enige compensatie daarvoor. Zelfs bestuursleden betalen gewoon hun registratie en overnachting tijdens de meeting.”

Hij maakt een switch naar de Dermatologendagen, een bekend voorbeeld van gesponsorde nascholing: “Kijk voor de aardigheid eens naar de kosten van het congresbureau dat de Dermatologendagen organiseert. Sponsors hebben weliswaar geen enkele invloed op de inhoud van het wetenschappelijke programma, maar zij willen natuurlijk wel exposure. Die zit vooral in de contactmomenten tijdens de pauzes. Daarbij zijn de bezoekers van de Dermatologendagen natuurlijk relatief vrij in het beslissen of ze met de vertegenwoordigers van de sponsors praten. Met deze vorm van sponsoring heb ik weinig moeite.”

De tijd dat de industrie spiegeltes en kraaltjes aanbood, lijkt lang geleden. Wat is in jullie herinnering een voorbeeld van een dergelijk cadeautje dat jullie is aangeboden?

VS: “In het verleden heb ik veel pennen en boeken gekregen en heb ik ook wel uitbundige reizen meegemaakt. Bijvoorbeeld een reis naar de EADV in Nice in 1998, inclusief een luxe hotel, boottocht naar Monaco met een bezoek aan het casino, plus een groot feest in een kasteel. Alles werd betaald. De laatste tien tot vijftien jaar betreft het hooguit een goedkope pen met logo.”

DJH: “Ik heb die tijd niet meer echt meegemaakt. Etentjes of bijvoorbeeld waterskiën met de aios-club waren voor mij het

meest extreem. Voor mij in ieder geval geen luxecongressen op tropische locaties.”

Dus betaalde vliegvlagen naar een ver buitenlands oord, met de industrie als reisbureau, zouden medisch specialisten categorisch moeten afwijzen?

VS: “Ja, dat is in deze tijd niet goed te praten.”

TEGENMAATREGELEN

Het gangbare antwoord op mogelijke beïnvloeding bestaat uit ‘transparantie’. Biedt dat antwoord voldoende garantie?

VS: “Dat is wel belangrijk, maar is niet zaligmakend. Er is namelijk geen garantie dat alles oké is. Neem bijvoorbeeld het Transparantieregister Zorg. De nuancering ontbreekt veelal. Als inkomsten voor bijvoorbeeld een adviesraad op een rekening komen waaruit men onderzoek financiert, dan staat dat niet zo geregistreerd in het Transparantieregister. Echter, hierin volledig willen zijn, leidt weer tot een toename van bureaucratie, waar ook niemand op zit te wachten.”

Hoe zien jullie dan de rol van het Transparantieregister? Is dat een afdoende hulpmiddel, een wassen neus of een tussenfase totdat een betere oplossing in zicht komt?

VS is uitgesproken in zijn mening: “Het is een wassen neus. Het wordt pas goed als alle sponsoring verdwijnt.”

DJH: “Ik ben het niet eens met het antwoord van Vigfús: ook zonder sponsoring is er beïnvloeding. Ik vrees dus dat ik het nooit helemaal eens wordt met Vigfús.”

Aan het begin van een presentatie toont vrijwel iedere spreker een dia met een ‘disclosure’ (vermelding van eventuele strijdige belangen). Wat vinden jullie daarvan?

VS: Het oogt allemaal heel netjes, maar het zegt weinig. Meestal verdwijnt deze dia heel snel uit beeld en er ontstaat nooit discussie over. Soms lijkt het een laconieke grap.”

Is sponsoring van nascholing door de industrie wel eens gesprekstof binnen de maatschap of in de koffiekamer?

DJH: “In Utrecht was dat veel vaker het geval, door de grote weerstand tegen sponsoring. In Rotterdam zien wij farma veel meer als partner, voor zowel nascholing als onderzoek.”

Ben jij eenzelfde soort pragmaticus die Vigfús in ieder geval in zichzelf meent te herkennen?

DJH: “Tot circa 2 jaar geleden speelde gesponsorde nascholing veel minder in mijn expertisegebied (constitueel eczeem). Sinds de introductie van nieuwe geneesmiddelen is er vanuit de farma veel meer interesse in het sponsoren van nascholing. Ik vind het leuk om klinische ervaringen uit te wisselen met collega’s, dus ik doe graag mee aan nascholing, ook al is die met monosponsoring. Ik snap het zwart-witonderscheid van mono- versus multisponsoring van Vigfús niet zo goed. Is het minder erg als twee farmaceuten iemand beïnvloeden dan als eentje dat doet?”

Hoe rekbaar is een pragmaticus?

DJH: “Rekbaar tot-ie scheurt!”

CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg

E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl



Maligne onttaarding van een congenitale naevus na chemoradiatie?

A.S.E. van Haersma de With¹, Y.S. Elshot², J.E. van der Wal³, M.B. Crijns⁴

Een 45-jarige patiënte werd naar ons verwezen vanuit de mammapoli in verband met een opvallende naevus die naar eigen zeggen al haar hele leven, onveranderd, op haar linkerborst aanwezig was. Patiënte was recent gediagnosticeerd met een invasief ductaal mammacarcinoom links (graad III ER/PR-positief pT1cN0) waarvoor zij op korte termijn een lumpectomie met schildwachtklieprocedure zou ondergaan gevolgd door adjuvante radio-, chemo- en hormonale therapie. De dermato-oncologische voorgeschiedenis en familieanamnese waren negatief voor melanoom. Bij lichamenlijk onderzoek zagen wij lateraal op de linker mamma een symmetrische, 1 cm grote, scherp begrensde, ronde, donker- bruin gepigmenteerde macula, met centraal enige hyperpigmentatie zonder dermatoscopisch verdachte kenmerken.

BELEID EN BELOOP

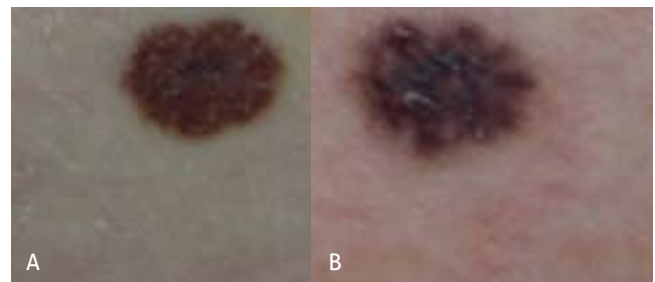
Wij zagen patiënte na een half jaar terug op onze polikliniek voor herbeoordeling van de naevus. In de afgelopen 6 maanden was patiënte geopereerd en had neoadjuvante radiotherapie (21x2,17 Gy met geïntegreerde boost op tumorbed 21x0,49 Gy in *breath hold*) ondergaan, waarna zij was gestart met chemotherapie (4x doxorubicine/cyclofosfamide en 12x paclitaxel, gedurende 24 weken in totaal). Op het moment van herbeoordeling was patiënte de dag ervoor behandeld met chemotherapie waarna de linker mamma, inclusief de naevus, erythemateus en gezwollen was. Anamnestic was de linkerborst, inclusief de naevus, doorgaans erythemateus en gezwollen na toediening van de chemotherapie, wat na verloop van tijd doorgaans weer afnam.

Lichamenlijk onderzoek

Bij lichamenlijk onderzoek zagen wij een diffuus erythemateus, licht gezwollen linker mamma, waarbij, in vergelijking met de foto van een half jaar daarvoor, de begrenzing van de naevus grilliger was geworden met centraal een bruingrijze waas (figuur 1). Het formaat van de naevus was daarbij onveranderd gebleven. Dermatoscopisch zagen wij asymmetrie in 1 as (kleur en patroon) bestaande uit een donkerbruine gepigmenteerde, deels erythemateuze laesie met daarin verspreid grijze dots en tevens excentrisch grijs en perifeer gehypopigmenteerde structuurloze gebieden (figuur 2).

Aanvullend onderzoek

Reflectie confocale microscopie (figuur 3) toonde hoog epidermaal matig tot ernstige atypie van de epidermis (atypisch honingraadpatroon) met uitgebreide ascensie van ronde,



Figuur 1. Klinische foto's van de congenitale naevus voor (A) en zes maanden na (B) de adjuvante chemoradiatie.



Figuur 2. Dermatoscopie van het superficiael spreidend melanoom (7e AJCC: stadium IA pT1a) zes maanden na adjuvante chemoradiatie.

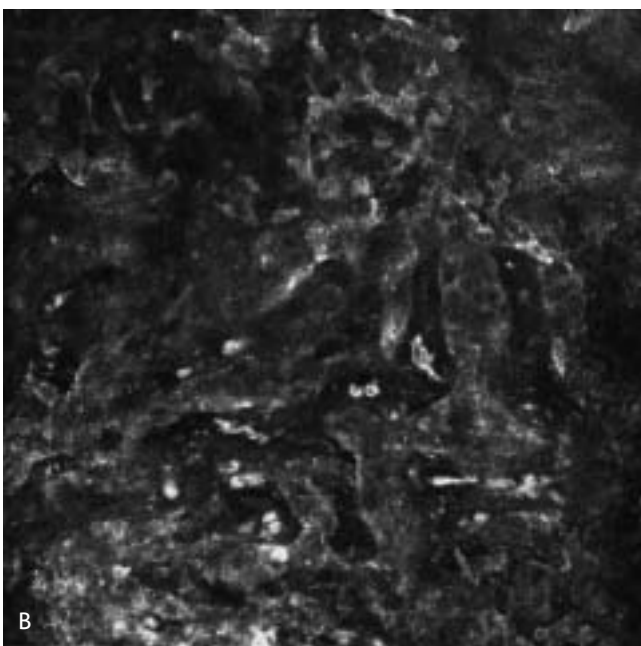
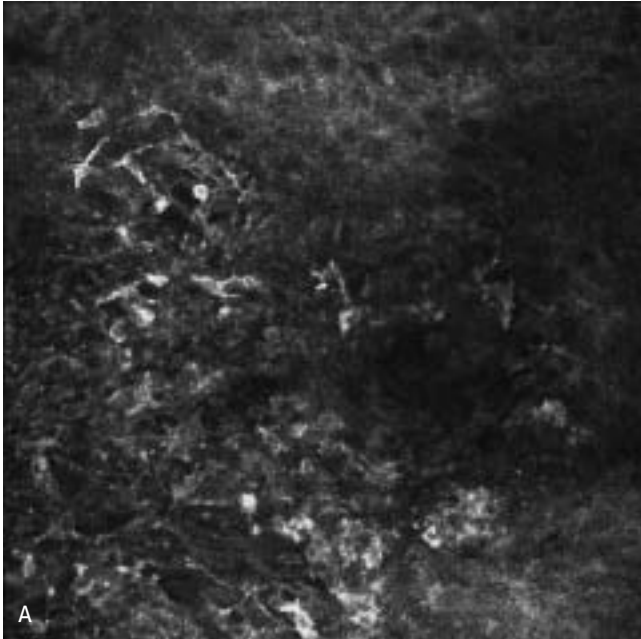
¹ Anios dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

² Aios dermatologie, Amsterdam UMC, arts-onderzoeker dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

³ Patholoog, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

⁴ Dermatoloog, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

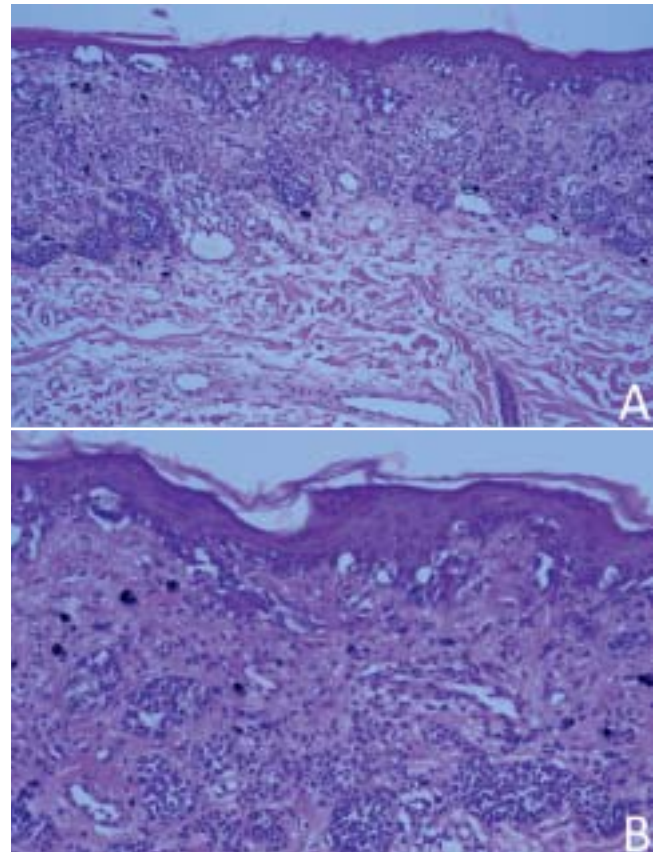
dendritische en pleomorfe pagetoïde cellen. Ter hoogte van de dermo-epidermale overgang was er sprake van atypische (heterogene) grensvlaknesten met uitgebreide cytologische atypie waarbij dieper dermaal onscherp begrensde *plump bright cells*, corresponderend met melanofagen, zichtbaar waren.



Figuur 3. Confocale microscopie van de epidermis (en face) (A) met ascenderende pagetoïde atypische cellen en rest (12 uur) van het normale epidermale honingraadpatroon en (B) atypische lentigineuze nesten ter hoogte van de dermo-epidermale overgang met cytologische atypie.

Histologisch onderzoek

De laesie werd met een diagnostische excisie verwijderd voor histopathologisch onderzoek. Microscopie toonde een samengestelde melanocytair laesie, gepaard gaande met epidermale afvlakking en bestaande uit confluerende onscherp begrensde grensvlaknesten met atypische melanocytair cellen en daar-



Figuur 4. Histopathologie van het maligne melanoom (hematoxyline-eosine) (A) overzicht: een epidermaal en dermaal gelegen melanocytair laesie. (B) detail: epidermale en dermale proliferatie van atypische melanocytair cellen in nesten en lentigineus gelegen.

naast een celrijke lentigineuze proliferatie met focaal ascencie (figuur 4A,B). Rond de dermaal gelegen nesten enig reactief bindweefsel met melanofagen en een gering lymfocytair infiltraat. Na extern consult was de uiteindelijke diagnose een pT1a superficiael spreidend melanoom (7^e AJCC; breslowdikte van 0,5 mm, met intradermale mitosen, geen ulceratie, lymfangio-invasie of microsattelitose). Gezien de stromale, therapiegereleerde veranderingen werd een reactieve melanocytair laesie overwogen. Echter, de combinatie van variabele en aanzienlijke cytonucleaire atypie, de mitotische activiteit en de architectuur van de laesie wijzen op een maligniteit.

BESPREKING

Het feit dat de naevus hoogstwaarschijnlijk maligne is geworden gedurende de behandeling met zowel chemo- als radiotherapie, suggereert dat er mogelijk een samenhang is tussen de behandeling van het mammacarcinoom en de maligne onttaarding van de naevus.

Hoewel over de invloed van zowel radio- als chemotherapie op congenitale naevi in de literatuur weinig bekend is, zijn dergelijke casussen wel eerder beschreven. Zo is in 2011 een casus beschreven waarbij een patiënte, behandeld met paclitaxel in verband met een mammacarcinoom, een naevus had laten verwijderen op haar rug. In eerste instantie leek de geëxcideerde laesie histologisch een melanoom te betreffen. Bij revisie bleek

hier juist sprake van een grensvlaknaevus met dysplastische veranderingen met onvoldoende kernmerken voor een melanoom. [1]

Ook wat betreft radiotherapie en maligne ontaarding van, in eerste instantie goedaardige, naevi, zijn soortgelijke casussen eerder beschreven. In 2002 verscheen een casereport over een 27-jarige patiënte met een grote congenitale naevus op haar voet die was bestraald en vervolgens ontaardde in een melanoom. [2] Ook is een casus beschreven van een patiënte met een choroïdaal melanoom met lateraal daarvan een choroïdale naevus die werden bestraald. Na vijf jaar was de choroïdale naevus ook in een melanoom getransformeerd. [3] In beide casussen was geen sprake van aanvullende therapie.

Het is bekend dat een hoge dosis radiotherapie geassocieerd is met het optreden van secundaire solide tumoren. De tienjaars-overleving van borstkanker in de Verenigde Staten is nu 76%, maar men verwacht een toename van het aantal secundaire tumoren in de toekomst. Daarnaast hebben patiënten die behandeld zijn met radiotherapie op de kinderleeftijd een verhoogd risico op tumoren op latere leeftijd in het desbetreffende gebied. In het verleden werd radiotherapie gebruikt bij acne, tinea capitis, hemangiomen en tonsillitis. Later bleek dat dit kon leiden tot een substantieel verhoogd risico op (bij)schildklier carcinoom en tumoren van het centrale zenuwstelsel. [4]

Wat betreft de huid is bekend dat radiotherapie op de lange termijn een verhoogd risico geeft op het optreden van met name basaalcelcarcinomen in het voorheen bestraalde gebied. Het gemiddelde risico op maligne ontaarding van een congenitale naevus, zonder voorgaande radio- of chemotherapie, bedraagt 0,7%. Echter geldt een hoger risico van 3,1% op maligne ontaarding wanneer het een reuze congenitale naevus betreft (groter dan 20 cm). Daarnaast is het risico ook locatieafhankelijk; een congenitale naevus in de nek of het gelaat heeft een hoger risico op maligne ontaarding dan een congenitale naevus elders op het lichaam. Ten slotte is de piekincidentie van maligne ontaarding van congenitale naevi op 7-jarige leeftijd. [6-7] Gezien in de literatuur slechts casuïstiek is beschreven en geen grotere studies, kan geen risico-inschatting worden gegeven van de rol van radiotherapie op de ontaarding van (congenitale) naevi.

CONCLUSIE

Maligne ontaarding van congenitale naevi in een melanoom onder invloed van radiotherapie en/of chemotherapie is slechts sporadisch in de literatuur beschreven.

Eerder werd gezien dat er wel degelijk histologische veranderingen kunnen optreden onder invloed van chemotherapie, weliswaar geen maligne ontaarding.

Eveneens zijn er casussen beschreven waarbij er wel sprake was van maligne ontaarding van, in eerste instantie benigne naevi, onder invloed van radiotherapie. Derhalve kan een causaal verband niet uitgesloten worden tussen de invloed van chemo- dan wel radiotherapie en het optreden van maligne ontaarding uit een (congenitale) naevus.

Naar aanleiding van deze casussen adviseren wij dan ook congenitale naevi, die zich bevinden in een gebied dat behandeld

zal worden met radiotherapie, in ieder geval na zes maanden eenmalig te controleren. Indien er histopathologisch onderzoek wordt verricht, raden wij aan de uitslag hiervan ook in een melanoompanel te laten beoordelen gezien de overlap met benigne reactieve veranderingen.

LITERATUUR

1. Plummer RS, Shea CR. Dermatopathologic effects of taxane therapy. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(3):592-6.
2. Gaube K, Paul E. Melanoma on congenital nevus. Malignant differentiation after radiotherapy? *Hautarzt* 2002;53(4):250-2.
3. Sachs RK, Brenner DJ. Solid tumor risks after high doses of ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(37):13040-5.
4. Evans DG, Birch JM, Ramsden RT, Sharif S, Baser ME. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet* 2006;43(4):289-94.
5. Karagas MR, Nelson HH, Zens MS, et al. Squamous cell and basal cell carcinoma of the skin in relation to radiation therapy and potential modification of risk by sun exposure. *Epidemiology* 2007;18(6):776-84.
6. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol* 2006;155(1):1-8.
7. Krengel S. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(3):441-51.

SAMENVATTING

Een 45-jarige patiënte, bekend met een mammacarcinoom links, werd naar ons verwezen in verband met een opvallende congenitale naevus lateraal op de linker mamma die op dat moment zowel klinisch als dermatoscopisch onverdacht was. Ook patiënte gaf aan dat de naevus onveranderd en asymptomatisch was. Een half jaar na adjuvante radio- en chemotherapie zagen wij patiënte terug, waarbij de naevus klinisch en dermatoscopisch atypische veranderingen vertoonde. Na een diagnostische excisie bleek de naevus maligne te zijn ontaard.

TREFWOORDEN

congenitale naevus – melanoom – radiotherapie

SUMMARY

A 45-year-old patient, known with cancer of her left breast, was referred to our outpatient clinic to assess a congenital nevus on the left breast. Clinically and dermatoscopically the nevus was inconspicuous. Six months following adjuvant radio- and chemotherapy the patient returned for follow up with changes to the nevus. The histopathological diagnosis was a malignant melanoma.

KEYWORDS

congenital nevus – melanoma – radiotherapy

CORRESPONDENTIEADRES

Marianne Crijns

E-mail: mb.crijns@nki.nl



Uitgebreide bilaterale naevus van Becker

A. Koning¹, S.L. Croonen², M.E. Schram³

Een 17-jarige jongen bezoekt onze polikliniek op verwijzing van de huisarts wegens verdenking op vitiligo. Sinds vorig jaar zijn er in de zomer verkleuringen op de romp te zien. De omvang van de laesies op de borst blijft onveranderd, maar de verkleuringen worden langzaam meer zichtbaar. Patiënt is niet verbrand geweest en heeft geen afdekkende kleding gedragen die het patroon zou kunnen verklaren. Buiten lichte jeuk ter plaatse zijn er geen andere klachten (geweest).

Patiënt heeft een autismespectrumstoornis. Verder is de voorgeschiedenis van patiënt blanco, hij gebruikt geen medicatie en heeft geen allergieën. In zijn familie komen geen huidziekten of auto-immuunziekten voor. Er is nog geen behandeling geweest.

DERMATOLOGISCH ONDERZOEK

Bij lichamelijk onderzoek is over de gehele dorsale en ventrale thorax een matig scherp begrensde gehyperpigmenteerde macula te zien (figuur 1, 2, 3). Op de rug loopt de macula vanaf de hals over beide scapulabladen. Rechts op het coeur is de macula iets meer geaccentueerd aanwezig. Woodslamponderzoek toonde voornamelijk epidermaal gelegen hyperpigmentatie (geen hypo- of depigmentatie van de huid op de onderrug). Er is geen aanwijzing voor hypoplasie van de borstspier, noch zijn er afwijkingen van de wervelkolom.

Voor de differentiële diagnose dachten we aan een uitgebreide bilaterale naevus van Becker, postinflammatoire hyperpigmentatie, café-au-laitmacula, plexiform neurofibroom of albrightsyndroom.

AANVULLEND ONDERZOEK

Aanvullend hebben we een biopt van de rug afgenomen: laesionaal en non-laesionaal. De laesionele huid op de rug toonde een beeld van acanthose met verlengde en fuserende retelijs-ten. Er was daarnaast basale hyperpigmentatie. In de dermis was er geen toename van gladde spiercellen. Ondanks het ontbreken van gladde spiercelhyperplasie paste het histologische beeld bij een naevus van Becker, mede gezien de klinische gegevens (figuur 4).

DIAGNOSE EN BELEID

De diagnose van een uitgebreide bilaterale naevus van Becker werd gesteld en besproken met de patiënt. Wij gaven zonadviezen om verdere hyperpigmentatie door UV-licht te beperken en hiermee het contrast in de zomerperiode zo klein mogelijk te houden. Tevens gaven wij uitleg over de kans op toenemende hypertrichose.



Figuur 1. Geprononceerde macula op het coeur rechts.



Figuur 2. Symmetrische hyperpigmentatie verlopend langs de scapulae.

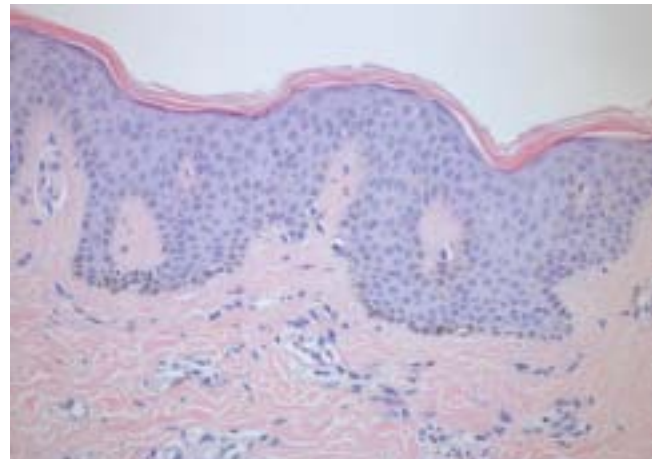
¹ Physician Assistant Dermatologie, ZBC Multicare, Hilversum

² Patholoog, Tergooi Ziekenhuis, Hilversum

³ Dermatoloog, ZBC Multicare, Hilversum



Figuur 3. Axilla en zijaanzicht links.



Figuur 4. HE-coupe van het laesionale bipt met verlengde retelijsten en basale hyperpigmentatie.

BESPREKING

Een naevus van Becker is een relatief veelvoorkomend meestal unilateraal gelokaliseerde, gehyperpigmenteerde laesie van de huid die als eerste werd beschreven door Becker in 1948. [1] De prevalentie onder jonge mannen is 0,5%, onafhankelijk van de etniciteit. [2] De man: vrouw-verhouding wordt doorgaans in de literatuur geschat op 2:1, er is echter ook gesuggereerd dat de sekseratio 1:1 zou zijn, omdat de naevus bij vrouwen minder zichtbaar is en dus gemist wordt. [3] De pathogenese is nog onopgehelderd. Het wordt gezien als een hamartoom van de huid bestaande uit ectodermaal en mesodermaal weefsel. Hetzij in andere verhoudingen dan een gladspiercelhamartoom. Gesuggereerd is dat sprake kan zijn van een cutaan mozaïcisme. Waarschijnlijk betreft het een late mutatie; de blaschkolijnen worden doorgaans niet gevolgd. De aangedane huid is niet alleen gepredisponeerd tot hyperpigmentatie, maar ook tot de vorming van hypertrichose en acne. Dit is een gevolg van overexpressie van androgeen-receptoren, wat waarschijnlijk ook de eerste uiting in de puberteit verklaart. [4,5]

Vaak wordt de hyperpigmentatie voor het eerst opgemerkt in de zomer, na flinke zonblootstelling of zonverbranding zoals ook bij onze patiënt het geval was.

Een dergelijk uitgebreide bilaterale naevus van Becker zoals in deze casus werd beschreven, is zeldzaam. Wij vonden vier andere casereports beschreven in de literatuur. [5-8] In de tabel staan de bevindingen uit deze casereports. De foto-documentaties in deze casereports laten een vrijwel identiek klinisch beeld zien: gehyperpigmenteerde maculae over de thorax; anterior een unilaterale macula en posterieur een bilaterale macula verlopend over de scapulabladen. Ook zijn de patiënten mannelijk, was de eerste presentatie rondom de puberteit en liet histopathologisch onderzoek eenzelfde beeld zien. Meestal was er sprake van hypertrichose en werden er geen geassocieerde aandoeningen gevonden. Onze patiënt had (nog) weinig hypertrichose, wat mogelijk komt door het recente ontstaan van de naevus. De haren kunnen dikker en donkerder worden met de tijd, maar ook subtiel aanwezig blijven.

Tabel. Overzicht van de bevindingen uit de gevonden casereports met een uitgebreide bilaterale naevus van Becker.

Auteur	Geslacht	Leeftijd eerste presentatie	Klinische bevindingen	Histopathologische bevindingen	Hypertrichose	Geassocieerde aandoeningen
Khatami (2008) [5]	Man	14	Bilaterale hyperpigmentatie op rug, coeur, schouders	Acanthose, folliculaire plugs, basale hyperpigmentatie, vergroting retelijsten	+	Geen
Rao (2015) [6]	Man	Congenitaal met uitbreiding in de puberteit	Bilaterale hyperpigmentatie op rug, coeur, schouders	Basale hyperpigmentatie	+	Geen
Issa (2011) [7]	Man	Puberteit	Bilaterale hyperpigmentatie op rug, coeur, schouders	Basale hyperpigmentatie, acanthose, hyperkeratose retelijsten	-	Geen
Sancheti (2016) [8]	Man	18	Bilaterale hyperpigmentatie op rug, coeur, schouders	Epidermale toename melanocyten, basale hyperpigmentatie	+	Geen

Een naevus van Becker komt soms familiair voor en wordt geassocieerd met andere aandoeningen. Er kan sprake zijn van unilaterale hypoplasie van de ipsilaterale borst, tepelhof, tepel en/of arm (*Becker's naevus syndrome*). Dit komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (5:2), maar is zeldzaam. [3] Ook een spina bifida, scoliose en pectus excavatum zijn geassocieerde afwijkingen.

Als behandelaar dient het de aanbeveling een patiënt met een naevus van Becker uitgebreid lichamelijk te onderzoeken op deze geassocieerde afwijkingen.

Een naevus van Becker is persisterend. De behandelopties zijn beperkt en alleen gericht op het cosmetische aspect. Er is geen risico op maligne ontanding. De hypertrichose is te behandelen door waxen of laserontharing met een alexandriet of diode laser. Uit een recente (*narrative*) review wordt duidelijk dat er alleen kleine studies zijn verricht naar het behandelen van het pigment met laser en dat de effectiviteit van het behandelen van de pigmentcomponent wisselend en vaak teleurstellend is. De lasers die genoemd worden, zijn de pulsed dye laser, Q-switched ruby, long-pulsed alexandrite laser, Q-switched Nd:YagEr:YAG en CO₂-laser. Als beste optie wordt een combinatiebehandeling met Q-switched Nd:Yag en een Erbium:Yag beschreven. [9,10] Dit betreft echter een kleine studie. Het zou wenselijk zijn dezelfde therapieën in een groter studieverband te testen. Daarbij blijft de vraag of een dergelijk uitgebreide bilaterale naevus van Becker zoals beschreven is in deze casus

überhaupt geschikt is voor lasertherapie gezien het omvangrijke oppervlak. Wij hebben het onze patiënt ontraden.

LITERATUUR

1. Becker SW. Concurrent melanosis and hypertrichosis in a distribution of naevus unius lateralis. *Arch Dermatol* 1948;60:155-60.
2. Tymen R, Forestier JF, Boutet B. Late Becker's nevus. One hundred cases. *Ann Dermatol Venereol* 1981;108:41-6.
3. Danarti R, Koning A, Salhi A. Becker's nevussyndrome revisited. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:965-9.
4. Lambert JR, Willems P, Abs R, Van Roy B. Becker's nevus associated with chromosomal mosaicism and congenital adrenal hyperplasia. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:655-7.
5. Khatami A, Seradj MH, Gorouhi F, Firooz A, Dowlati Y. Giant bilateral becker nevus: a rare presentation. *Pediatr Dermatol* 2008;25:47-51.
6. Rao AG. Bilateral symmetrical congenital giant Becker's nevus: a rare presentation. *Indian J Dermatol* 2015;60:522.
7. Issa G, Blalock TW, Leshner JL. Patient with giant Becker's nevus and epidermal nevus. *Dermatol Reports* 2011;3:e23.
8. Sancheti K, Podder I, Das A, Gupta N, Gharami N. Giant bilateral Becker's nevus: uncommon presentation of a common disease. *Pigment International* 2016;3:37-9.
9. Zhong Y, Yang B, Huang L, Elias PM, Man MQ. Lasers for Becker's nevus. *Lasers Med Sci* 2019;34:1071-9.
10. Trellers MA, Allones I, Moreno-Arias GA, Velez M. Becker's nevus: Erbium: YAG versus Q-switched neodymium: YAG? *Lasers Surg Med* 2004;34:295-7.

SAMENVATTING

We beschrijven een casus van een 17-jarige jongen met een bilateraal aanwezige gehyperpigmenteerde macula posterieur verlopend over beide scapulabladen en de hals en anterieur op de rechterborst. Het beeld past klinisch en histopathologisch bij een uitgebreide bilaterale naevus van Becker.

De naevus van Becker is een gepigmenteerde dermatose, manifesteert zich vaak in de puberteit en is geassocieerd met malformaties. Deze specifieke presentatie is zeldzaam en werd slechts bij vier patiënten beschreven in de literatuur. De behandeling bestaat voornamelijk uit lasertherapie en is teleurstellend.

TREFWOORDEN

bilaterale naevus van becker – gehyperpigmenteerde maculae – lasertherapie

SUMMARY

We report a 17-year old boy with widespread bilateral hyperpigmented patches on the thorax. A diagnosis of a giant bilateral Becker's nevus was confirmed with histopathology.

A Becker's naevus is a hamartoma of the skin, manifests during adolescence and is associated with specific malformations.

This specific presentation of a giant bilateral form of Becker's nevus is rare and only few cases have been described. Laser therapy is as an option for the treatment of the hyperpigmentation, but is unsatisfactory in most cases.

KEYWORDS

giant bilateral Becker's nevus – hyperpigmented patches – lasertherapy

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Mandy Schram

E-mail: m.e.schram@zbcmulticare.nl



Dag rugpijn, hallo blaar

E. Verhage¹, S. Dodemont²

Een 58-jarige vrouw werd verwezen naar de poli Dermatologie wegens sinds enkele weken bestaande klachten over blaarvorming in het gelaat en op de extremiteiten. De blaren ontstonden na zonblootstelling en tijdens een recente zonzakantie in Spanje verergerde het huidbeeld duidelijk. Ten tijde van de consultatie was het huidbeeld rustiger. Dermatologisch onderzoek toonde op de handruggen en knieën een tiental vesikels, het merendeel ingedroogd. Er waren geen verlittekening of milia te zien en de slijmvliezen waren niet aangedaan (zie figuur).

Bij histopathologisch onderzoek zagen we een oppervlakkige aspecifieke ulceratie passend bij een blaarbodem. Het directe immunofluorescentieonderzoek was negatief en de porfyrieneconcentratie in de urine was binnen de normaalwaarden. Bij navraag bleek dat de patiënte in verband met chronische lage rugpijn tweemaal per dag naproxen 500 mg per os innam. Nadat zij hiermee - op ons verzoek - was gestopt, verdween het huidbeeld.

Wat is volgens u de diagnose?

Het antwoord vindt u op pagina 34.



Figuur. Ter plaatse van de linkerhandrug multipele, grotendeels ingedroogde, vesikels.

CORRESPONDENTIEADRES

Emily Verhage

E-mail: emily.verhage@catharinaziekenhuis.nl

¹ Anios dermatologie, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven en Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht



Huidafwijkingen bij patiënten met reumatoïde artritis

S.M. Habib¹, E.M.G.J. de Jong², A.P.M. Lavrijsen³, K.D.Quint³, H.U. Scherer⁴, M.H. Vermeer³

Reumatoïde artritis (RA) is een auto-immuunaandoening die gekenmerkt wordt door een symmetrische polyarthritis. De prevalentie is geschat op 0,5%-1%. De ziekte presenteert zich veelal gedurende het vierde of vijfde decade van het leven. [1,2] RA is een multisysteemziekte, waarbij naast de gewrichten ook andere organen kunnen zijn aangedaan. Hoewel deze extra-articulaire manifestaties het meest frequent voorkomen bij patiënten die langdurig bekend zijn met (ernstige) RA, kunnen deze ook aanwezig zijn in de vroege stadia van de ziekte. De prevalentie van extra-articulaire verschijnselen is geschat op +/- 41% hoewel dit per studie verschillend is. Huidafwijkingen bij RA-patiënten worden beschouwd als een van de meest voorkomende extra-articulaire manifestaties. [3,4]

CUTANE MANIFESTATIES VAN REUMATOÏDE ARTRITIS

Bij RA kunnen verschillende soorten huidafwijkingen ontstaan die naast fysieke klachten ook een negatieve invloed op het psychosociale welzijn van patiënten hebben. Snelle herkenning van deze huidafwijkingen is daarom van klinisch belang. De behandeling van RA heeft in de afgelopen jaren een enorme ontwikkeling doorgemaakt. Naast de anti-inflammatoire middelen is het gebruik van *disease-modifying antirheumatic drugs* en biologis toegenomen. Enerzijds lijkt het voorkomen van huidafwijkingen bij RA-patiënten te zijn verminderd omdat de onderliggende RA in vroegere stadia kan worden behandeld. Anderzijds kan de voorgeschreven medicatie leiden tot bijwerkingen, onder andere aan de huid. In dit artikel ligt de focus op de cutane manifestaties van RA. Hoewel er geen officiële indeling is gerapporteerd in de literatuur, zullen de cutane manifestaties bij RA worden uitgelicht aan de hand van de volgende indeling: noduleuze huidafwijkingen, (cutane) reumatoïde vasculitis, neutrofiele dermatosen, granulomateuze dermatitis en aspecifieke huidafwijkingen.

NODULEUZE HUIDAFWIJINGEN

De klassieke huidafwijking bij RA betreffen reumatoïde noduli (RN) (figuur 1A,B,D). Deze wordt gerekend tot de meest frequent voorkomende extra-articulaire manifestatie bij RA. [3] Naar schatting kunnen RN bij 25-30% van de patiënten met langer bestaande RA ontstaan. [3,5] RN zijn benigne maar klinisch relevante huidafwijkingen. Aangedane patiënten zijn vaak reumatoïde factor-positief, *anti-cyclic citrullinated peptide*-positief en ontwikkelen vaker gewrichtsdestructie. [6] RN zijn klinisch zichtbaar als vast aanvoelende, huidkleurige en mobiele subcutane noduli of nodi die kunnen variëren in grootte.

Voorkeurslokalisaties betreffen locaties waar de huid bij herhaling wordt onderworpen aan microtrauma of irritatie zoals de occipitale regio van het hoofd, de neusbrug (bij bril dragenden), metacarpofalangeale (MCP) gewrichten van de handrug, vingers, strekzijde van de armen, strekzijde van de ellebogen, knieën, voeten, lumbosacrale regio of de achillespeesregio. Alhoewel viscerale betrokkenheid zeldzaam is, kunnen noduli zelfs worden gevonden in de longen of het hart. Reumatoïde noduli kennen een uitgebreide differentiële diagnose waaronder subcutane granuloma annulare (ook pseudoreumatoïde nodus genoemd), calcinosis cutis, fibromen, xanthomen, subcutane sarcoïdose, metastasetumor, histoplasmose, amyloïdose, ganglioncyste, vreemdlichaamgranuloom, huidmaligniteit, epidermoïdcyste, synoviale cyste, (pseudo)jicht tophi, subcutane noduli bij systemische lupus erythematoses (SLE), nodulaire/keloïdale scleroderma, reumakoortsnoduli, of noduli bij necrobiosis lipoidica. Histopathologie kan in geval van twijfel zijn aangewezen om een onderscheid te kunnen maken. [5] Periarticulaire fibreuse nodi zijn in de literatuur ook beschreven bij Lymeborreliose. [7]

In veel gevallen zijn RN asymptomatisch waardoor ze onopgemerkt blijven. De huidafwijkingen kunnen wel cosmetisch ontsierlijk zijn. Noduli aan de handen of de voeten kunnen leiden tot pijn- en functionele klachten. Het beloop kan gecompliceerd worden door ulceratie en infectie. Het klinische beloop is niet precies te voorspellen. [5,8] Soms gaan de RN spontaan in regressie. In andere gevallen blijven de RN langdurig aanwezig en kunnen deze verergeren. In 1986 werd voor het eerst geobserveerd dat RN snel in aantal kunnen toenemen en groter worden onder behandeling met methotrexaat. [9]

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

⁴ Reumatoloog, afdeling Reumatologie, LUMC, Leiden



Figuur 1. Klinisch (A,B,D) en histopathologisch (C) beeld van reumatoïde noduli. Het histopathologisch beeld toont een granulomateus reactiepatroon met centraal een zone met amorf materiaal (rode pijl) en de middelste zone met palissaderende macrofagen (blauwe pijl).

Dit wordt *accelerated rheumatoid nodulosis* genoemd en komt met name voor op de MCP en proximale interfalangeale (PIP)-gewrichten van de handen. [5] In een studie door Kerstens et al. werd dit beeld bij 8% van de RA-patiënten die met methotrexaat werden behandeld beschreven. [10] *Accelerated rheumatoid nodulosis* is inmiddels ook beschreven bij azathioprine-, etanercept-, leflunomide- en tocilizumabgebruik. [5,11] Zowel klinisch als histopathologisch vertoont *accelerated rheumatoid nodulosis* geen verschil ten opzichte van klassieke RN.

RN tonen bij histopathologie een granulomateus reactiepatroon met drie zones: (1) een centrale necrotische zone met amorf materiaal bestaande uit collageen, fibrine, eiwitten en celdebris (2) een middelste zone met palissaderende macrofagen (3) een buitenste granulomateuze zone met inflammatoire cellen bestaande uit plasmacellen, macrofagen en lymfocyten (figuur 1C). [5,8]

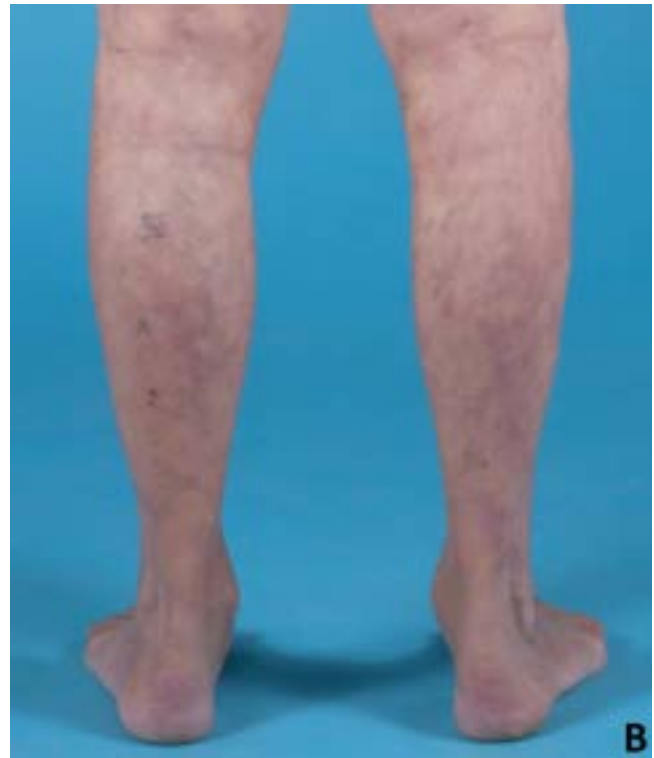
(CUTANE) REUMATOÏDE VASCULITIS

Reumatoïde vasculitis (RV) vormt een zeldzame complicatie van RA. In de huidige indeling van de vasculitis volgens de Chapel Hill Consensus Conferentie 2012 wordt RV geplaatst onder de vasculitis geassocieerd met systeemziekten. [12] RV komt bij 1-5% van de patiënten voor. In meer dan 75% presenteert RV zich aan de huid (cutane RV) of perifere zenuwen. Systemische vasculitis bij RA waarbij andere organen zijn aangedaan is zeer zeldzaam. Systemische vasculitis kent een

slechtere prognose in tegenstelling tot cutane RV. [13] De kans op het ontstaan van RV is verhoogd bij reumafactor-positieve patiënten die langdurig (> 10 jaar) bekend zijn met RA. RV komt vaker voor bij mannen en patiënten met reumanoduli. In de afgelopen jaren lijkt het aantal patiënten die RV ontwikkelen te zijn afgenomen, mogelijk door de opkomst van biologics. [5,14]

RV wordt beschouwd als een type III-overgevoeligsreactie waarbij immunocomplexen neerslaan in de vaatwand. De Fc-staarten van de neergeslagen immunocomplexen activeren het complementsysteem waarna neutrofiële granulocyten worden aangetrokken die het endotheel beschadigen. [15] Het definiëren van het type vasculitis gebeurt op basis van de grootte van de vaten. In de huid betreft het met name de kleine en middelgrote vaten. [16] Wanneer bij een cutane RV de kleine vaten zijn aangedaan, toont het histologisch beeld een leukocytoclastische vasculitis. Klinisch kunnen (palpabele) purpura, petechiën, hemorragische vesikels en een niet-specifiek maculopapuleus erytheem zichtbaar zijn (figuur 2A). [5,17]

Een ander vasculaire bevinding bij RA-patiënten met RV zijn de bywaterlaesies die zichtbaar zijn aan de nagelriemen of vingertoppen (figuur 3). Deze berusten op een non-leukocytoclastische capillaritis en micro-infarcten van de superficiële dermale vaten. [18] In tegenstelling tot de RV die immuunge-



Figuur 2A. Purpura, petechiën, hemorrhagische vesikels en een niet-specifiek maculopapuleus erytheem bij patiënt met cutane vasculitis.
 Figuur 2B. Het beeld zoals gezien kan worden bij livedo racemosa.

medieerd lijkt te zijn, is het ontstaan van bywaterlaesies gerelateerd aan lokale trauma van de huid. [19] Klinisch zijn de huidafwijkingen zichtbaar als bruin-erythemateuze purpurische papels. Er is geen associatie aangetoond tussen het bestaan van bywaterlaesies en progressie naar systemische vasculitis. [2,5,19] Cutane RV van de middelgrote vaten presenteert zich veelal met cutane ulcera, voornamelijk aan de onderste extremiteiten. Polyarthritis nodosa is een voorbeeld hiervan. Andere huidafwijkingen die passen bij een cutane RV van de middelgrote vaten zijn subcutane noduli, livedo racemosa (figuur 2B) of atrofie blanche. [2,5] Histopathologisch wordt RV gekarakteriseerd door fibrinoïde necrose van de vaatwanden, infiltratie van de vaatwanden met neutrofiële granulocyten, lymfocyten, plasmacellen en leukocytoclasie. [15]

NEUTROFIELE DERMATOSEN

Neutrofiële dermatosen betreft een groep inflammatoire huidafwijkingen die kunnen ontstaan in associatie met inflammatoire darmziekten, maligniteiten of auto-immuunziekten zoals RA. Histologisch wordt het infiltraat in de huid gedomineerd door neutrofiële granulocyten. [15] Gezien de ernst van deze aandoeningen is het van belang om deze huidziekten te herkennen en een associatie met de onderliggende RA te leggen. In het vervolg van dit artikel zullen twee neutrofiële dermatosen die bij RA-patiënten zijn beschreven worden uitgelicht.

Pyoderma gangrenosum

Pyoderma gangrenosum (PG) wordt gekarakteriseerd door zich acuut ontwikkelende cutane ulcera. De diagnose PG kan vaak op basis van het klinisch beeld worden gesteld. Het begint met een erythemateuze papel of pustel die zich ontwikkelt tot een pijnlijk irregulair en diep ulcus met opgeworpen en ondermijnde randen (figuur 4). Het is klinisch van belang om aan



Figuur 3. Bywaterlaesies worden gekarakteriseerd door bruin-erythemateuze purpurische papels.

PG te denken indien RA-patiënten zich presenteren met snel progressieve (pijnlijke) ulcera. De ulceratieve vorm van PG is het meest geassocieerd met RA. [2,15] In een retrospectieve cohortstudie werd bij 11,8% van de PG-patiënten RA gevonden. [20] Dit percentage varieert in de literatuur tot 50%. [5]

Histopathologisch onderzoek van ulcera bij PG is niet specifiek en toont dermaal oedeem met een neutrofiel ontstekingsinfiltraat. Ook kunnen er aanwijzingen zijn voor een secundaire vasculitis vanwege de chronische inflammatie. [5] Een huidbiopt kan een PG verergeren en leiden tot uitbreiding van het ulcus. Afname van een huidbiopt is vooral nuttig om een andere oorzaak of diagnose uit te sluiten. [15]

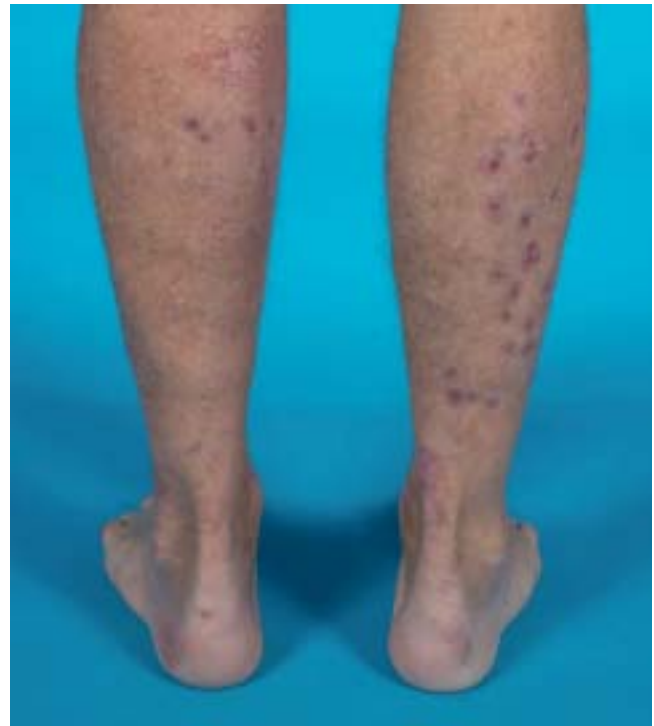
Cutane ulcera bij RA-patiënten komen veel voor, naar schatting bij 9% van de patiënten. [21] Behoudens PG kunnen ook andere onderliggende oorzaken ten grondslag liggen. Chronisch veneuze insufficiëntie (CVI) is een belangrijke oorzaak. Door de beperkte enkelmobiliteit en onvoldoende gebruik van de kuitspierpomp bij RA-patiënten kan het aangeboden veneuze bloed onvoldoende verwerkt worden. Dit kan leiden tot de symptomen van CVI, waaronder het *ulcus cruris*. [22] Andere differentiële diagnoses voor ulcera bij RA-patiënten betreffen ulcera door een vasculitis, neuropathische ulcera, maligniteit of bacteriële pyodermie. [15] Cutane ulcera kunnen ook ontstaan in het kader van het feltysyndroom. Dit is een aandoening die bij ongeveer 1% van de RA-patiënten voorkomt en gepaard gaat met splenomegalie en leukopenie. [23] Deze patiënten kunnen ook reumatoïde noduli ontwikkelen. [24]

Reumatoïde neutrofiële dermatose

Reumatoïde neutrofiële dermatose kan worden gezien bij patiënten met RA. Het is zowel bij reumafactor-positieve als -negatieve patiënten beschreven. Het huidbeeld is polymorf en wordt gekarakteriseerd door nodi, noduli of urticaria-achtige papels en plaques die vaak symmetrisch gelokaliseerd zijn aan de strekzijde van de onderarmen en handen. Ook de nek, de romp of benen (figuur 5) kunnen zijn aangedaan. De huidafwijkingen kunnen spontaan in regressie gaan of na verbetering van de ernst van de RA. [2,25] Klinisch kan het onderscheid met het sweetsyndroom, dat ook kan voorkomen bij RA-patiënten, moeilijk zijn. Het sweetsyndroom kent echter ook andere klinische manifestaties zoals koorts en leukocytose.



Figuur 4. Twee ulcera met paars/livide en ondermijnde randen bij een patiënt met *pyoderma gangrenosum*.



Figuur 5. Klinisch beeld van reumatoïde neutrofiële dermatose op de onderbenen. Het huidbeeld bij deze casus kenmerkte zich door paarse nodi, noduli en papels op de onderbenen.

GRANULOMATEUZE DERMATITIS

Twee granulomateuze dermatiden die zijn beschreven bij RA-patiënten zijn de interstitiële granulomateuze dermatitis met artritis en de palissaderende neutrofiële en granulomateuze dermatitis. Er is geen overeenstemming over de verwantschap tussen deze twee diagnoses. Beide aandoeningen zijn ook beschreven bij andere auto-immuunziekten zoals SLE, vasculitis, (hematologische) maligniteiten en medicatie. [15,26]

Interstitiële granulomateuze dermatitis met artritis

De karakteristieke huidafwijkingen die bij deze diagnose voorkomen zijn in 1965 door Dykman et al. [27] beschreven. Zij beschreven patiënten met RA die subcutane lineaire banden (*rope sign*) ontwikkelden die vanaf de axilla via de flanken naar het abdomen liepen. Het klinisch beeld is polymorf. Interstitiële dermatitis kunnen zich ook presenteren met erythemateuze tot huidkleurige papels en plaques die symmetrisch kunnen voorkomen op bijvoorbeeld de binnenzijde van de bovenbenen (figuur 6), liezen, laterale zijde van de romp, armen



Figuur 6. Interstitiële granulomateuze dermatitis gekarakteriseerd door erythemateuze tot paarse papels en plaques die symmetrisch zijn verdeeld over de binnenzijde van de bovenbenen.

en benen. [28] De aandoening treft voornamelijk vrouwen en gaat gepaard met flares en remissies. [5,28,29] Histologie toont interstitiële granulomen zonder aanwijzingen voor een vasculitis. De differentiële diagnose omvat onder andere een granuloma annulare of een granulomateuze geneesmiddelenreactie. Bij een granulomateuze geneesmiddelenreactie wordt echter histopathologisch ook aantasting van de epidermis (vacuolaire grensvlakdermatitis) gezien. [5,28,30]

Palissaderende neutrofiële en granulomateuze dermatitis

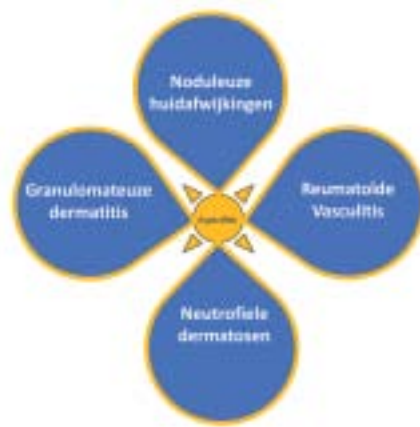
Palissaderende neutrofiële en granulomateuze dermatitis is een histologische beschrijving van een huidbeeld dat zich presenteert met urticaria-achtige papels. Gedurende het beloop kunnen de huidafwijkingen meer geïnfiltrateerd worden en kunnen annulaire plaques, wasachtige papels, pijnlijke subcutane nodi of geïndureerde lineaire banden ontstaan. Ze komen voornamelijk voor aan de (strekzijde van de) extremiteten. [15,31] Histopathologische kenmerken zijn infiltratie van de dermis met neutrofiële granulocyten en afbraak van collageen, celdebris en palissaderende granulomateuze veranderingen. Zoals eerder genoemd, is er in de literatuur geen consensus over de verwantschap tussen deze diagnose en de interstitiële granulomateuze dermatitis met artritis. Ze kunnen worden beschouwd als twee pathologische varianten van hetzelfde ziektebeeld. Wel is er op basis van de histologie verschil te maken. In tegenstelling tot de interstitiële granulomateuze dermatitis met artritis is er bij de palissaderende neutrofiële en granulomateuze dermatitis wel sprake van een leukocytoclastische vasculitis in de histopathologische beoordeling. [5,15]

SAMENVATTING

Reumatoïde artritis (RA) is een auto-immuunaandoening gekenmerkt door een progressieve, veelal symmetrische polyarthritis. RA is een multisysteemziekte, waarbij naast de gewrichten ook andere organen kunnen zijn aangedaan. De management van deze aandoening vereist om deze reden een multidisciplinaire aanpak. Huidafwijkingen bij RA-patiënten worden beschouwd als een van de meest voorkomende extra-articulaire manifestaties en vormen de focus van dit overzichtsartikel. Hoewel er geen officiële indeling is gerapporteerd in de literatuur, zullen de cutane manifestaties bij RA worden uitgelicht aan de hand van de volgende indeling: noduleuze huidafwijkingen, (cutane) reumatoïde vasculitis, neutrofiële dermatosen, granulomateuze dermatitis en aspecifieke huidafwijkingen.

TREFWOORDEN

reumatoïde artritis – cutane manifestaties – reumatoïde noduli – vasculitis



Figuur 7. Groepsindeling van cutane manifestaties van reumatoïde artritis.

ASPECIEKE HUIDAFWIJINGEN BIJ RA

Enkele voorbeelden van aspecifieke huidbeelden zijn atrofia cutis, erythema palmare, urticaria, acrale cutis laxa, longitudinale groeven aan de nagels of een livedo racemosa. Het raynaudfenomeen komt bij 2-17,2% van de patiënten voor. [15]

CONCLUSIE

Er zijn veel huidafwijkingen die kunnen voorkomen bij RA-patiënten (figuur 7). Noduleuze huidafwijkingen zijn de meest klassieke en meest voorkomende cutane manifestatie van RA. Deze huidafwijkingen kennen een uitgebreide differentiële diagnose. Een gedegen anamnese, lichamelijk onderzoek maar ook clinicopathologische correlatie is essentieel in de diagnostiek van de huidafwijkingen die kunnen ontstaan bij RA-patiënten. Goede samenwerking tussen de reumatoloog en dermatoloog is in dit kader van belang.

De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is an auto-immune disease characterized by a progressive and symmetric polyarthritis. RA is a multisystem disease. Not only the joints, but also organs can be affected in patients with RA. The management of RA requires a multidisciplinary approach. Cutaneous manifestations can be considered as the most frequent extra-articular manifestation and are the focus of this review. Although there is no official classification in the literature, we will describe the cutaneous manifestations of RA according to the following groups: nodules, (cutaneous) rheumatoid vasculitis, neutrophilic dermatoses, granulomatous dermatitis and aspecific skin findings

KEYWORDS

rheumatoid arthritis – cutaneous manifestation – rheumatoid nodule – vasculitis

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Meelad Habib

E-mail: s.m.habib@lumc.nl



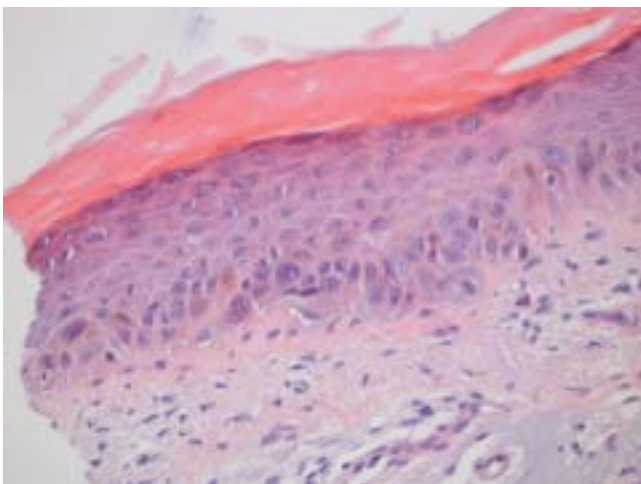
Capecitabine: (neven)effect op actinische keratose

R.I.F. van der Waal¹, A.M.T. van der Velden², S.L.Croonen³

Een 79-jarige man met een symptomatisch aortaklepstenose onderging een work-up voor een TAVI (*transcatheter aortic valve implantation*). Daarbij werd een slecht gedifferentieerd adenocarcinoom van de maag geconstateerd. Tevens werden hierbij laesies in lever en lymfeklier in fossa omentalis gevonden die histopatologisch werden geïdentificeerd als metastasen van het adenocarcinoom. Patiënt was niet medisch bekend met huidafwijkingen, wel met enkele ruwe patches op coeur en armen. De internist-oncoloog besprak met patiënt vervolgens de optie van palliatieve chemotherapie met kuren capecitabine/oxaliplatine. Overige medische voorgeschiedenis was zonder relevante bijzonderheden.



Figuur 1. Erythematosquameuze patches op het coeur.



Figuur 2. Actinisch beschadigde huid, atypie van basale keratinocyten en minimale chronische ontsteking zonder eosinofiele granulocyten.

Enkele dagen na de eerste chemotherapiekur ontwikkelde patiënt erythematosquameuze patches op het coeur en onderarmen (figuur 1). Na ruim een week trad spontane regressie van de erythemateuze component op. Ook tijdens de volgende kuren trad deze huidreactie steeds op, hoewel in afnemende mate, terwijl ook de squameuze patches op coeur en onderarmen per kur afnamen. Gezien het na elke kur hernieuwd optreden van de huidreactie en de spontane regressie van het erytheem werd een reactie op capecitabine -een prodrug van 5-fluoro-uracil (5FU)- vermoed.

Histopathologisch onderzoek toonde een sterk actinisch beschadigde huid met minimale chronische ontsteking zonder eosinofiele granulocyten (figuur 2). Tevens was uitgebreide atypie van de basale keratinocyten te zien, passend bij actinische keratose (AK). Deze dermatose is geïnterpreteerd als het klinisch manifest worden en in latere fase compleet verdwijnen van voordien subklinisch aanwezige AK's, zoals ook topicale applicatie met 5FU in de dermatologie gebruikt kan worden als diagnosticum of therapeuticum bij actinische schade.

Capecitabine wordt na opname gemetaboliseerd tot de werkzame stof 5-FU. Bij gebruik van capecitabine dient men dan ook bedacht te zijn op klinische manifestatie van AK's. Capecitabine is niet ontwikkeld of geregistreerd als diagnosticum of therapeuticum voor AK's.

DIAGNOSE

Huidreactie door capecitabine waardoor AK's manifest werden en in regressie gingen.

CORRESPONDENTIEADRES

Rutger van der Waal

E-mail: rvanderwaal@tergooi.nl

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Tergooi MC, Hilversum

² Internist-oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Tergooi MC, Hilversum

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Tergooi MC, Hilversum



Primair cutaan CD4+ small/medium T-cel lymfoproliferatieve aandoening

E.J.J. Kallen¹, T.B.J. Demeyere², G.A.M. Krekels³

Een 48 jaar oude man presenteerde zich sinds ongeveer 8-9 weken met een huidafwijking preauriculair. Aanvankelijk jeukte het, was het dikker en ging het open. Hij heeft een blanco voorgeschiedenis en de familieanamnese is negatief voor huidmaligniteiten.

Preauriculair rechts zagen wij een matig scherp begrensde, lenticulaire, ronde, huidkleurige tot licht erythemateuze nodus met centraal een crusta bij een man met huidtype II die geen medicatie gebruikt (figuur 1). In eerste instantie werd gedacht aan een geëxcorieerde epidermale cyste, werd fotografische vastlegging toegepast en chloorhexidinecrème voorgeschreven. Echter, bij controle zeven weken later bleek de laesie gegroeid te zijn en hebben we een biopsie afgenomen ter uitsluiting van een huidmaligniteit. Ter vergelijking hebben wij de laesie opnieuw fotografisch vastgelegd (figuur 2). Biopsie toont een laesie passend bij een primair cutaan CD4+ small/medium T-cel lymfoproliferatieve aandoening (figuur 4-6). Borreliaserologie werd afgenomen ter uitsluiting van een Lymegeassocieerd pseudo B-cellymfoom, er volgde revisie in het lymfomenpanel van het LUMC en er is gestart met mometasonzalf (figuur 3). De borreliaserologie is negatief en het LUMC bevestigde de diagnose waarna gekozen is de laesie te excideren met een marge van 2 mm en de patiënt te blijven opvolgen.

BESPREKING

Een primair cutaan CD4+ small/medium T-cel lymfoproliferatieve aandoening presenteert zich voornamelijk als een langzaam groeiende en asymptomatische solitaire laesie in de vorm van een nodus of tumor in hoofd- en nekregio. Echter, de laesie kan ook abrupt ontstaan, in maanden tot jaren ont-aarden, persisteren met minimale veranderingen of spontaan verdwijnen. Ook kan het zich op meerdere plaatsen van het lichaam manifesteren. Normaliter is de laesie asymptomatisch, maar pijn en pruritus zijn ook gerapporteerd. Er is geen geslachtsvoorkeur. [1]

In september 2018 is er een belangrijke herziening gepubliceerd door de World Health Organization – European Organization for Research and Treatment of Cancer (WHO-EORTC). Het primaire cutane CD4+ small/medium pleomorfe T-cellymfoom wordt nu primair cutaan CD4+ small/medium pleomorfe T-cel lymfoproliferatieve aandoening genoemd (PCSMP-TLPD). [2]



Figuur 1. Klinische presentatie bij eerste consult. Een matig scherp begrensde, lenticulaire, ronde, huidkleurige tot licht erythemateuze nodus met centraal een crusta.



Figuur 2. Na behandeling van chloorhexidinecrème tweemaal daags gedurende zeven weken. Duidelijk zichtbaar is de groei van de laesie.



Figuur 3. Status na biopsie en eenmaal daags mometasonzalf gedurende vijf weken.

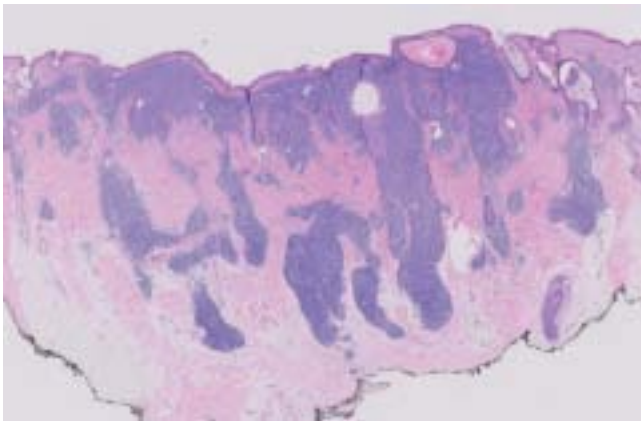
¹ Coassistent, Mohsa huidcentrum, Eindhoven

² Patholoog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

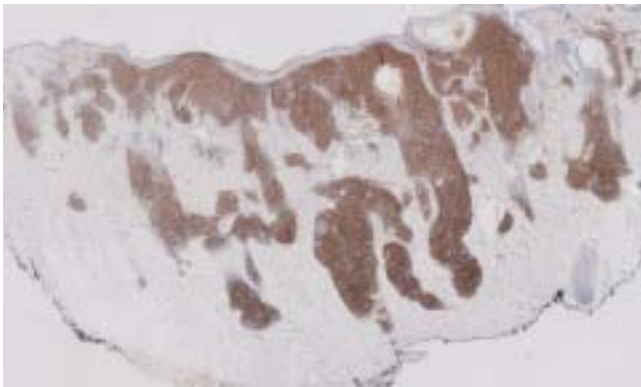
³ Dermatoloog, Mohsa Huidcentrum, Eindhoven

Volgens de WHO-classificatie van hematopoëtische neoplasma's is de indolente T-cel lymfoproliferatieve aandoening beperkt tot de huid en wordt gekarakteriseerd door de expressie van folliculaire T-helpercelmarkers. Met name *B-cell lymphoma 6 (BCL-6)*, *programmed cell death protein 1 (PD-1)* en *C-X-C motif chemokine ligand 13 (CXCL-13)*. [1] Ondanks de oorspronkelijke classificatie van 'lymfoom', is het nu duidelijk dat alle gevallen onveranderlijk gedrag vertonen, geen extensie buiten de huid vertonen en gemakkelijk kunnen worden behandeld met lokale chirurgie, intralesionale en topische corticosteroiden en lokale bestraling. Systemische chemotherapie is overbodig. [1] 2-3% van de cutane lymfomen is een CD4+-lymfoom. [3]

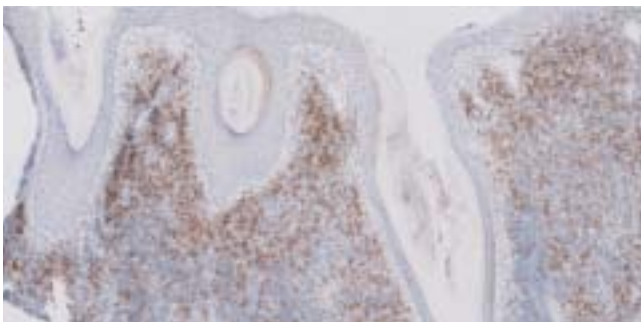
De PCSMP-TLDP heeft dezelfde klinisch-pathologische en immunopathische kenmerken en dezelfde klinische presentatie en goedaardig verloop als de nodulaire pseudo-T-cellymfoom. [2]



Figuur 4. Overzicht van de excisie: toont het dens lymfocytair infiltraat.



Figuur 5. CD4-kleuring: toont dat het een dominant T-helpercelinfiltraat is.



Figuur 6. PD-1 kleuring van de biopsie: deze marker is tamelijk typisch positief in deze entiteit.

Het verschil tussen deze twee is dan ook erg arbitrair. [4] Momenteel is het onderwerp van discussie of het nodulaire pseudo T-cellymfoom en PCSMP-TLDP identiek zijn aan elkaar. [5]

DIAGNOSE

Primair cutaan CD4+-small/medium T-cel lymfoproliferatieve aandoening.

LITERATUUR

1. Gru AA, Wick MR, Eid M. Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2018;37(1):39-48.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; 133(16):1703-14.
3. Cocks M, Porcu P, Wick MR, Gru AA. Recent advances in cutaneous t-cell lymphoma. *Surg Pathol Clin* 2019;12(3):783-803.
4. Cetinozman F, Jansen PM, Willemze R. Expression of programmed death-1 in primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma, cutaneous pseudo-T-cell lymphoma, and other types of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36(1):109-16.
5. Mitteldorf C, Kempf W. Cutaneous pseudolymphoma-A review on the spectrum and a proposal for a new classification. *J Cutan Pathol* 2020;47(1):76-97.

LEERPUNTEN:

- Presenteert zich voornamelijk als een langzaam groeiende en asymptomatische solitaire laesie in hoofd- en nekregio.
- In 2018 belangrijke herziening gepubliceerd door de WHO: primair cutaan CD4+-small/medium pleomorfe T-cellymfoom wordt nu primair cutaan CD4+-small/medium pleomorfe T-cel lymfoproliferatieve aandoening genoemd.
- Momenteel onderwerp van discussie of primair cutaan CD4+-small/medium pleomorfe T-cel lymfoproliferatieve aandoening en pseudo T-cellymfoom identiek zijn aan elkaar.

TREFWOORDEN

primair cutaan CD4+-small/medium T-cel lymfoproliferatieve aandoening

KEYWORDS

primary cutaneous CD4+ small/ medium pleomorphic T-cell lymphoproliferative disorder – PCSMP-TLDP

Gemelde (financiële) belangenverstengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Emily Kallen

E-mail: emily.kallen@hotmail.com



DIAGNOSE

Pseudoporfyrie op basis van naproxen.

BESPREKING

Pseudoporfyrie is een bulleuze fotodermatose die klinisch en histologisch vergelijkbaar is met de stofwisselingsziekte porfyria cutanea tarda (PCT), maar zonder disfunctie van een enzym in de porfyriënsynthese. [1] Pseudoporfyrie is dan ook niet een gevolg van enzymdefecten maar van bepaalde medicatie, overmatige UV-blootstelling - zoals bij UVB-therapie en frequent zonnebankgebruik - of hemodialyse. De meest voorkomende oorzaak van het ontwikkelen van pseudoporfyrie is het gebruik van medicatie, met *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) als meest beruchte. [2] Bij porfyrie zijn het de opgehoopte afbraakproducten van hemoglobine die leiden tot fotosensitiviteit; er is dan sprake van een meetbare opstapeling van porfyriëne en porfyriëneprecursoren in urine, feces en bloed. Bij pseudoporfyrie is de porfyriëneconcentratie in urine, feces en bloed normaal en zijn - in het geval van een door medicatie geïnduceerde pseudoporfyrie - de (afbraakproducten van) geneesmiddelen zelf de fotosensitizers (bij naproxen: fenylpropaanzuur).

Bij hemodialyse gaat men ervan uit dat bepaalde bestanddelen van de spoelvloeistof de fotosensitizers zijn; de pathofysiologie bij UV-geïnduceerde pseudoporfyrie zónder gebruik van een fotosensitief medicament is niet geheel opgehelderd.

Net als bij een PCT ontstaan er bij een pseudoporfyrie vesikels en bullae op delen van de huid die aan de zon zijn blootgesteld, zoals het gelaat en de handruggen. De histopathologie komt overeen met die van porfyrie waarbij subepidermale blaarvorming wordt gezien met weinig ontstekingsinfiltraat in vergelijking met auto-immunblaarziekten. Een histologisch onderscheid is zichtbaar aan de vaatwanden; deze zijn bij PCT meestal verdikt, terwijl dit bij een pseudoporfyrie vrijwel nooit het geval is.

Bij direct immunofluorescentieonderzoek zijn er bij een pseudoporfyrie soms non-specifieke granulaire IgG- en C3-deposities langs de basaalmembraan en bloedvatwanden. [3]

De diagnose pseudoporfyrie is te stellen bij patiënten met symptomen en histologische kenmerken van PCT, in combinatie met normale porfyriëneconcentraties in de urine en/of feces. Daarbij moet er ook sprake zijn van gebruik van fototoxische medicatie, nierdialyse of overmatige UV-blootstelling.

Andere diagnoses moet men uitsluiten, zoals een PCT, erytropoëtische protoporfyrie en nog zeldzamere varianten van porfyrie naast de verschillende blaarziekten met vergelijkbare verschijnselen. Denk hierbij aan epidermolysis bullosa acquisita, bulleus pemfigoïd en bulleuze lupus erythematosus.

Een belangrijke maatregel bij elke vorm van pseudoporfyrie is een effectieve bescherming tegen de zon. In het geval van een geneesmiddelgeïnduceerde pseudoporfyrie is het uiteraard cruciaal om te stoppen met het gebruik van dat geneesmiddel.

Maar zelfs dan kan het nog geruime tijd - soms zelfs maanden of jaren - duren voordat het huidbeeld volledig in remissie gaat. [4]

LITERATUUR

1. Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(1):100.
2. De Silva B, Banney L, Uttley W, et al. Pseudoporphyria and nonsteroidal antiinflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Dermatol* 2000;17(6):480-3.
3. Maynard B, Peters MS. Histologic and immunofluorescence study of cutaneous porphyrias. *J Cutan Pathol* 1992;19(1):40.
4. Schanbacher CF, Vanness ER, Daoud MS, et al. Pseudoporphyria: a clinical and biochemical study of 20 patients. *Mayo Clin Proc* 2001;76(5):488.

SAMENVATTING

Een geval van naproxengeïnduceerde pseudoporfyrie wordt beschreven bij een 53-jarige vrouw met chronische lage rugpijn.

SUMMARY

A case of naproxen induced pseudoporphyria is reported in a 53-year-old woman with chronic lower back pain.



Prurigo pigmentosa

R.E.J. Roach¹, R. van Doorn²

Op de afdeling dermatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum zagen wij in de periode van 2015 tot 2019 drie jonge, vrouwelijke patiënten voor een second opinion in verband met jeukende huidafwijkingen op de rug met een opvallende gelijkenis in de morfologie en distributie.

De eerste patiënte was 19 jaar oud. De recidiverende, jeukende huidafwijkingen op de rug ontstonden vijf maanden eerder voor het eerst spontaan en verergerden mogelijk iets bij zonblootstelling en bij warmte. Eerdere behandeling met clobetasolzalf en mometasonzalf had geen effect.

De tweede patiënte, 28 jaar, had al een half jaar recidiverende, jeukende huidafwijkingen, eveneens op de rug. Er waren geen uitlokkende factoren aanwijsbaar en geen andere klachten. Potente corticosteroiden hadden ook bij haar geen effect. Twee weken voordat zij onze polikliniek bezocht, had de verwijzend dermatoloog doxycycline 100mg voorgeschreven waarna de ernst van de huidafwijkingen was afgenomen.

De derde patiënte was 27 jaar en had de recidiverende, jeukende huidafwijkingen op de rug al ruim vier jaar. Op verdenking van een subacute cutane lupus erythematosus was zij eerder elders behandeld met clobetasolzalf, mometasonzalf en topische pimecrolimuscrème, alsmede prednison en dapson. Ook was zij door een reumatoloog gezien ter uitsluiting van een systemische lupus erythematosus.

De dermatologische voor- en familiegeschiedenis van deze drie patiënten waren blanco en zij gebruikten geen medicatie.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij bij alle patiënten op de rug lumbaal multipiele, reticulair gerangschikte, deels confluerende, scherp begrensde, onregelmatig gevormde, erythema-teuze papels van 3-7 mm in doorsnede, die bij genezing reticulair hyperpigmentatie achterlieten (figuur).

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een pityriasis versicolor, reticulair erythema-teuze mucinose, het syndroom van Gougerot en Carteaud, cutane lupus erythematosus, lichen amyloïdosus, morbus Jessner en sarcoidose.

AANVULLEND ONDERZOEK

Bij de eerste patiënte liet *histopathologisch onderzoek* slechts beperkte afwijkingen zien, bestaande uit minimale chronische ontsteking, en in de hogere dermis een zeer beperkte pigment-incontinentie die zou kunnen passen bij postinflammatoire



Figuur. Confluerende erythema-teuze papels op de onderrug die genezen zijn met nalating van postinflammatoire hyperpigmentatie. A en B) Patiënt 1 / C en D) Patiënt 2 / E en F) Patiënt 3

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

hyperpigmentatie. Er was geen aanwijzing voor eczeem of mucinose. Bij *allergologisch onderzoek* werd geen contactallergie gevonden en een *methyleenblauw preparaat* was negatief voor Malassezia. Histologisch onderzoek bij de tweede patiënte toonde het beeld van een lichenoïde grensvlakdermatitis met ook een lymfocytair, perivasculair ontstekingsinfiltraat. Er werd geen mucinose gezien. In meerdere biopten van de derde patiënte werd een specifieke grensvlakdermatitis met satellietcelnecrose en een perivasculair, overwegend lymfocytair infiltraat met eosinofiele granulocyten gezien. *Laboratoriumonderzoek* bij deze patiënte toonde een negatieve ANF, anti-SSA/Ro, anti-SSB en anti-Sm.

BESCHOUWING

De drie casus vertonen een opvallende gelijkenis. Niet alleen wat betreft de morfologie en het beloop van de huidafwijkingen, maar ook qua locatie en de leeftijd waarop de huidafwijkingen ontstonden. Het histopathologisch onderzoek van de afgenomen huidbiopten was echter weinig richtinggevend en bevestigde geen van de overwogen diagnoses. In de literatuur zochten wij daarom naar inflammatoire dermatosen en hyperpigmentatie met reticulair configuratie. Hierbij is een case report gevonden over prurigo pigmentosa [1]: een dermatologische diagnose die in dermatologische tekstboeken nauwelijks wordt belicht. Onze drie patiënten vertonen de kenmerkende huidafwijkingen en het beloop van deze ziekte-entiteit. Op basis hiervan volgde de diagnose prurigo pigmentosa.

Prurigo pigmentosa is een zeldzame inflammatoire huidaandoening, voornamelijk beschreven bij Japanse patiënten. [1-3] De aandoening kenmerkt zich klinisch door recidiverende uitbraken van sterk jeukende, reticulair gerangschikte papels, vooral gelokaliseerd op de romp. De huidafwijkingen trekken gewoonlijk binnen enkele weken weg, met nalating van post-inflammatoire hyperpigmentatie. De histopathologische kenmerken variëren afhankelijk van het stadium van de huidafwijkingen. [2] Nieuw ontstane huidafwijkingen tonen een oppervlakkig perivasculair en interstitieel infiltraat dat grotendeels bestaat uit neutrofiële granulocyten. Bij oude laesies worden hyperplasie van de epidermis, pigmentincontinentie en een spaarzaam lymfocytair infiltraat waargenomen. Prurigo pigmentosa komt meer voor bij vrouwen dan bij mannen (ratio 6:1) en begint meestal in de derde decade van het leven. [1,3] De etiologie is onbekend. In eerdere caseseries beschreef men een verband beschreven tussen prurigo pigmentosa en factoren zoals frictie, warmte, contactallergieën en diabetes. Deze factoren komen echter niet bij alle patiënten voor.

Alle tot op heden beschreven patiënten met prurigo pigmentosa vertoonden volledige regressie van de jeukende huidafwijkingen na behandeling met tetracyclines of dapson. [3] Het exacte werkingsmechanisme van deze geneesmiddelen op prurigo pigmentosa is onduidelijk, maar heeft mogelijk te maken met de inhibitie van neutrofiële granulocyten. [2,3] Gezien de snellere werking en het mildere bijwerkingenprofiel is doxycycline het middel van eerste keuze en moet men dapson alleen toepassen bij patiënten met een contra-indicatie voor doxycycline. Regressie van de actieve huidafwijkingen

wordt zichtbaar na 1-5 weken behandeling met doxycycline in een dosis van 100mg per dag; de behandeling kan dan worden gestaakt. De post-inflammatoire hyperpigmentatie kan, afhankelijk van het huidtype van de patiënt, maanden tot jaren aanhouden. Indien de huidafwijkingen recidiveren, valt opnieuw behandeling met doxycycline te overwegen. Aanvullende behandeling met topicale corticosteroiden of topicale antibiotica is niet zinvol.

Op dit moment zijn onze drie patiënten klachtenvrij na behandeling met doxycycline 100 mg/dag gedurende twee tot vier weken.

CONCLUSIE

Bij recidiverende, sterk jeukende, reticulair gerangschikte papels op de romp die binnen enkele weken genezen met nalating van post-inflammatoire hyperpigmentatie: overweeg de diagnose prurigo pigmentosa. Deze aandoening reageert goed op behandeling met doxycycline.

LITERATUUR

1. Corley SB, Mauro PM. Erythematous papules evolving into reticulated hyperpigmentation on the trunk: A case of prurigo pigmentosa. *JAAD Case Rep.* 2015;1(2):60-2.
2. Satter E, Rozelle C, Sperling L. Prurigo Pigmentosa: An under-recognized inflammatory dermatosis characterized by an evolution of distinctive clinicopathological features. *J Cutan Pathol.* 2016 Oct;43(10):809-14.
3. Beutler BD, Cohen PR, Lee RA. Prurigo Pigmentosa: Literature Review. *Am J Clin Dermatol.* 2015 Dec;16(6):533-43.

SAMENVATTING

Prurigo pigmentosa is een weinig erkende inflammatoire aandoening, gekenmerkt door recidiverende sterk jeukende reticulair gerangschikte papels op de romp die binnen enkele weken genezen met nalating van post-inflammatoire hyperpigmentatie. Deze aandoening reageert goed op behandeling met doxycycline.

TREFWOORDEN

Prurigo pigmentosa – reticulair – romp – postinflammatoire hyperpigmentatie

SUMMARY

Prurigo pigmentosa is an underrecognized inflammatory disorder that is characterised by confluent erythematous papules on the trunk, that resolve with reticulated hyperpigmentation. The symptoms resolve after short courses of doxycycline.

KEYWORDS

Prurigo pigmentosa – reticular – trunk – postinflammatory hyperpigmentation

CORRESPONDENTIEADRES

Rachel Roach

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



Plaveiselcelcarcinoom bij een patiënt met prurigo nodularis

L.G.J.M. Zwerink¹, C.W. van Haselen², J.W.R. Meijer³

Chronische prurigo (CP) is een overkoepelende term voor huidziekten met als kernsymptoom chronische jeuk (≥ 6 weken), een voorgeschiedenis en/of tekenen van herhaaldelijk krabben (excoriaties en littekens) en een bijpassend klinisch beeld. [1] Subtypes van CP zijn: prurigo nodularis (PN) en lichen simplex chronicus (LSC). CP ontstaat door neuronale sensibilisatie voor jeuk en ontwikkeling van een *itch-scratch cycle*. [2] De exacte pathogenese blijft onbekend. [3] CP wordt histologisch gekenmerkt door (epi)dermale veranderingen en inflammatie. [4,5] Het is bekend dat sommige (chronisch) inflammatoire huidafwijkingen en littekens met name bij een actinische beschadigde huid, kunnen ontaarden tot plaveiselcelcarcinoom (PCC) of keratoacanthoom (KA). [6–8]

Dit artikel beschrijft een casus over het ontstaan van een progressief groeiende, hyperkeratotische huidafwijking, suspect voor een PCC, uit een histologisch bewezen prurigo nodus.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 73-jarige man werd naar onze polikliniek Dermatologie verwezen in verband met een forse hyperkeratotische zwelling rechts pretibiaal bij langbestaande PN. De zwelling was sinds één jaar aanwezig, jeukte en groeide progressief. Een eerder verricht huidbiopt (2016) uit diezelfde zwelling toonde een beeld passend bij PN. Daarnaast vermeldt de dermatologische voorgeschiedenis lichen planus. De voorgeschiedenis vermeldt een hartinfarct, TIA, diabetes mellitus en COPD, waarvoor de benodigde medicatie wordt gebruikt. De familie-anamnese is negatief voor huidkanker.

Hij is niet behandeld met immuunsuppressieve therapie, wel met UVB in verband met zijn PN.

Dermatologisch onderzoek

Pretibiaal rechts zagen we een handpalmgroot gebied met lichenificatie en atrofie, passend bij mengbeeld van PN en LSC, ook wel CP. Centraal was een hyperkeratotische tumor zichtbaar met een afmeting van 4,5 centimeter (figuur 1).

Histopathologisch onderzoek

Er volgde excisie in toto van de hyperkeratotische tumor. Het histopathologisch onderzoek toonde brede invaginerende nesten van plaveiselepitheel waarin wisselende grote hoornparels, oppervlakkige papillomatose en hyperkeratose aanwezig waren, begrensd door een lichenoïde grensvlakontsteking

(figuur 2). Een kenmerk van KA - *lipping* (of *buttressing*) - langs de randen van de laesie, werd niet gezien [9]. Wel het zogenaamde knoopsgatfenomeen, indicatief voor infiltratieve groei. Het beeld is daarom suspect voor een hooggedifferentieerd PCC met verhoorning; differentiaal diagnostisch viel derhalve te denken aan een keratoacanthoom.

DIAGNOSE

PCC bij langer bestaande PN.



Figuur 1. Rechts pretibiaal een gebied met lichenificatie en atrofie, met centraal een hyperkeratotische tumor.

¹ Anios Huisartsgeneeskunde, Huisartsenpraktijk Den Papendiek, Groenlo; destijds coassistent, afdeling Dermatologie, Slingeland Ziekenhuis Doetinchem

² Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Slingeland Ziekenhuis Doetinchem

³ Patholoog, Afdeling Pathologie, Rijnstate Ziekenhuis Arnhem

Therapie en beloop

De plastisch chirurg verwijderde het PCC radicaal en sloot het defect met een split-skin-graft. De split-skin-graft sloeg goed aan en bij de controleafspraken bleef tot op heden een recidief van het PCC uit. Aanvullend onderzoek werd verricht naar de aanwezigheid van eventuele lymfekliermetastasen via echo-grafische screening. Ook werd de patiënt doorverwezen naar een academisch centrum voor analyse van de overige laesies met als vraag: PCC's of PN. Conclusie: prurigo nodi, geen PCC's.

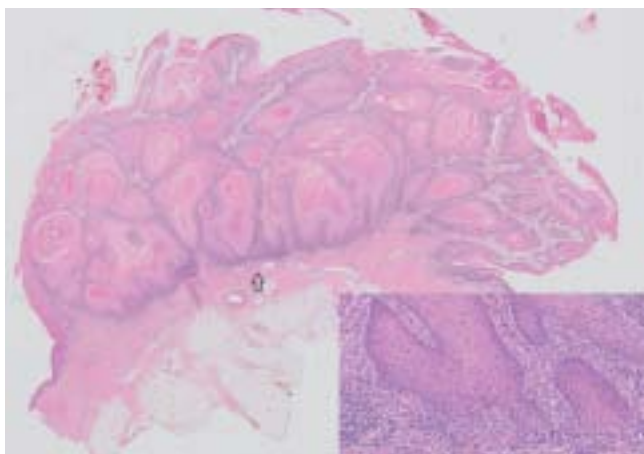
BESPREKING

Hoewel CP zelf een benigne huidziekte is, kunnen laesies in zeldzame gevallen transformeren naar een PCC. In de literatuur is maligne transformatie van PN in het bijzonder pas één keer beschreven. [10] Ook het ontstaan van (gegeneraliseerde eruptieve) KA is beschreven bij PN [8,11-13].

Bij onze patiënt was het klinisch en histologisch beeld rechts pretibiaal, waar zich later het PCC ontwikkelde, aanvankelijk klassiek voor PN. In het excisiepreparaat werd een beeld van een hooggedifferentieerd PCC gevonden (differentiaal diagnose: KA, maar *lipping* ontbrak). Dit maakt het hoogstwaarschijnlijk dat het PCC van de patiënt gerelateerd is aan een prurigo nodus.

Het is bekend dat PCC's en eruptieve KA's kunnen ontstaan in gebieden met verlittekening, na chronisch krabben en/of chronische inflammatie; dat zijn de kenmerkende bevindingen van CP. [1,6,7] Geen wonder dat men suggereert dat chronische inflammatie, onder meer door krabben, een belangrijke rol zou kunnen spelen in de pathofysiologie van zowel PN als PCC's en KA's. [2,14]

Chronische inflammatie kan via cytokines invloed te hebben op verschillende stappen in de celcyclus (onder andere groei, proliferatie en differentiatie) en zou daardoor kunnen bijdragen aan maligne ontaarding, waaronder ook huidkanker en dus PCC.[14] Dit vormt een mogelijk verklaring voor de associatie tussen PN en het ontstaan van PCC. Andere risicofactoren voor maligne transformatie zijn de eerdere behandelingen voor CP (bijvoorbeeld lichttherapie).[7] Daarnaast hebben secundaire PCC's, dus uitgaande van bestaande huidafwijking,



Figuur 2. Overzicht en detail van het excisiepreparaat van het plaveiselcelcarcinoom en invasiefront (overzicht: HE, 10x, detail: HE, 100x).

een slechtere prognose, mede door een grotere kans op metastasering. [6,7]

Naast PCC's kunnen ook KA's ontstaan in CP. Omdat de histologische differentiatie, net als bij onze patiënt, vaak lastig is, wordt dit hier ook besproken. De exacte oorzaak van (generaliseerde eruptieve) KA is onbekend. [8,11,13] Wel lijken inflammatie (eventueel door onderliggende dermatose), ultraviolette straling en dysregulatie in celgroei-pathways bij CP, net als bij PCC's, een rol te spelen. [8,11]. De rol van inflammatie wordt ondersteund doordat anti-inflammatoire systemische medicatie, zoals ciclosporine en methotrexaat, zorgen voor regressie van gegeneraliseerde KA bij PN. [11] Een andere systemische therapie die men gebruikt voor eenzelfde doel zijn retinoïden. [13]

Het onderscheid tussen een benigne prurigo nodus, KA en maligne PCC is zowel klinisch als histologisch zeer lastig, met name als het gaat om een hooggedifferentieerd PCC, zoals bij onze patiënt. Het voorgaande probleem wordt geïllustreerd door het klinisch en histologisch beeld (figuur 1 en 2) uit de casus; het beeld past zowel bij een PCC als een KA. De aanwezigheid van preëxistente prurigolaesies maakt het lastig vast te stellen hoe snel een individuele laesie is gegroeid; één van de belangrijke kenmerken om klinisch te differentiëren tussen PCC en KA. Het feit dat dit onderscheid lastig is, leidt mogelijk tot overbehandeling, met name als het een patiënt betreft met meerdere hyperkeratotische afwijkingen. Ten tweede: PN, zeker in aanwezigheid van actinische schade of een huid-oncologische voorgeschiedenis, bemoeilijkt de oncologische screening [12].

CONCLUSIE

Bij een patiënt met PN is het klinisch lastig een onderscheid te maken tussen een benigne prurigo nodus en secundaire KA of PCC. Zowel een PCC als KA ontstaat meestal bij langer bestaande CP (> 7 jaar). Excisie van de gehele laesie heeft dan de voorkeur in verband met de lastige, histologische differentiatie tussen KA en PCC.

De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

LEERPUNTEN

- Plaveiselcelcarcinomen (PCC) of (eruptieve) keratoacanthomen (KA) kunnen ontstaan in een gebied van chronische prurigo, zoals prurigo nodularis (PN), maar dit is zeldzaam.
- De diagnose kan dan gemaskeerd/vertraagd worden door de preëxistente dermatose, waarbij bovendien het onderscheid tussen KA en PCC lastig is.
- Pathofysiologisch lijken chronische inflammatie, herhaaldelijk krabben en ultraviolette straling een belangrijke rol te spelen bij transformatie naar PCC of KA.

CORRESPONDENTIEADRES

Christian van Haselen

E-mail: c.van.haselen@slingeland.nl



Behandeling van *Staphylococcus aureus*-dragerschap bij ouders vermindert de kolonisatie bij neonaten op de intensive care unit

F.M. Garritsen | dermatoloog St Franciscus Gasthuis en Vlietland | Floor Garritsen; f.garritsen@franciscus.nl

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) is een belangrijke oorzaak van infecties op de neonatale intensive care unit (NICU) en kan leiden tot een bacteriëmie of meningitis. De infectiepreventie richt zich aldaar veelal op zorgmedewerkers, maar ook bezoekende ouders kunnen zorgen voor het overdragen van *S. aureus*.

In deze dubbelblinde, gerandomiseerde klinische trial in twee tertiaire NICUs (Baltimore) includeerde men 236 neonaten van wie ten minste een van de ouders bewezen *S. aureus*-drager was. Ouders werden behandeld met intranasale mupirocine en 2% chloorhexidine-geïmpregneerde doekjes (actieve behandelgroep, n=117) of vaseline intrasnaal en niet-medicinale doekjes (placebogroep, n=119) gedurende 5 dagen. De primaire uitkomstmaat was *S. aureus*-dragerschap bij de neonaat na 90 dagen, waarbij het moest gaan om dezelfde soort als eerder tijdens de screening gevonden bij hun ouders.

Uiteindelijk werden 190 neonaten geïncludeerd in de eindanalyse. 74 van hen waren na 90 dagen *S. aureus*-drager (38,9%); bij 42 van hen (56,8%) was dat dezelfde soort als bij hun ouders. In de behandelgroep vonden de onderzoekers bij 13 van de 89 neonaten een *S. aureus*-kolonisatie, overeenkomend met hun ouders (14,6%); in de placebogroep betrof dit 29 van de 101 neonaten (28,7%); risk difference -14,1% [95% CI, -30,8% tot -3,9%]; hazard ratio 0,43 [95,2% CI, 0,16 tot 0,79]. Als bijwerking werden bij de ouders huidreacties regelmatig gezien (4,8% in de behandelgroep versus 6,2% in de placebogroep).

CONCLUSIE

De onderzoekers concluderen dat het behandelen van ouders de *S. aureus*-kolonisatie bij deze kinderen significant vermindert, maar dat verder onderzoek nodig is om te kijken in



© Dreamstime.com

hoeverre deze data reproduceerbaar zijn in andere centra. Een van de belangrijkste tekortkomingen van deze studie is dat de hoeveelheid en intensiteit van het contact tussen ouders en hun kinderen buiten beschouwing bleef. Daarnaast zou het vooral interessant zijn te weten of ook daadwerkelijk het aantal *S. aureus*-infecties te reduceren is met deze behandeling; deze studie is echter te klein om hierover conclusies te trekken.

Milstone AM, Voskertchian A, Koontz DW, et al. Effect of treating parents colonized with staphylococcus aureus on transmission to neonates in the intensive care unit: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*. 2019; epub ahead of print.



Organisation of skin cancer care revisited

E.C. Kramer-Noels

Op 12 november 2019 promoveerde Eline Noels aan de Erasmus Universiteit op het proefschrift getiteld *Organisation of skin cancer care revisited*. Zij verrichtte het onderzoek onder begeleiding van promotoren prof. dr. T.E.C. Nijsten en prof. dr. V.E.P.P. Lemmens, en copromotoren dr. M. Wakkee en dr. M. Lugtenberg. In het proefschrift evalueert zij de huidige huidkankerzorg en verkent zij mogelijkheden voor verbetering van deze zorg zoals substitutie van zorg en e-health.



Eline Kramer-Noels krijgt haar bul uit handen van haar promotor prof. dr. T.E.C. Nijsten.

Huidkanker is de meest voorkomende kanker wereldwijd en de incidentie stijgt snel. Meerdere factoren zijn hierop van invloed, waaronder de verouderende bevolking, toegenomen blootstelling aan de zon, een verhoogd bewustzijn en betere registratie van huidkanker. Met de toenemende stroom aan vaak chronische patiënten staat de dermatologische zorg voor een enorme uitdaging. Om de toegankelijkheid, kwaliteit en betaalbaarheid van deze zorg te waarborgen, is efficiënte inrichting van de zorg belangrijk.

In de huidige Nederlandse zorg fungeren huisartsen als poortwachters voor toegang tot de tweede lijn, waarmee zij een cruciale rol spelen in de huidkankerzorg. Echter, handvaten die hiervoor ter beschikking staan, zijn beperkt. Pas sinds juni 2017 kunnen Nederlandse huisartsen beschikken over een NHG-Standaard betreffende huidkankerzorg (namelijk de NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen), terwijl er al

sinds 1985 oncologische richtlijnen voor de tweede lijn bestaan. Daarnaast beschouwt men de dermato-oncologische educatie in zowel de artsenopleiding als huisartsenopleiding al geruime tijd als onvoldoende.

Gezien de toenemende zorgbelasting van huidkanker is het aannemelijk dat de kosten hiervan ook stijgen. Uiteindelijk veroorzaakt dit een onvermijdelijke noodzaak voor het optimaliseren van processen en efficiënt gebruik van zorg en zorgpersoneel. Dit proefschrift exploreert de huidige huidkankerzorg en evalueert innovatieve mogelijkheden zoals substitutie van zorg en e-health om deze zorg te verbeteren.

KOSTEN VAN HUIDKANKERZORG

Het eerste deel van het proefschrift exploreert de economische ziektelast van huidkanker in Nederland. Hieruit is gebleken dat huidkanker momenteel de vierde meest kostbare vorm

Beleidsadviseur NVDV, Adviseur Tumorteam algemeen IKNL

van kanker is, met alleen hogere kosten voor borst-, darm- en longkanker. De totale kosten voor alle (benigne en [pre]maligne) huidtumoren zijn gegroeid van € 278 miljoen voor 384.390 patiënten in 2007, naar € 465 miljoen voor 578.355 patiënten in 2017. Dit betreft een 167% groei in kosten bij een 150% groei in patiëntenvolume. Kosten voor medicatie in het kader van huidkanker groeiden van € 0,7 naar € 121 miljoen (2007-2017), resulterend in een 26% aandeel in totale kosten in 2017. Naar verwachting zullen deze kosten de komende jaren nog verder stijgen; enerzijds door verdere toename van het aantal huidkankerpatiënten, en anderzijds door exponentiële groei van nieuwe dure medicijnen (targeted therapieën en immunotherapieën) die steeds vroeger en breder worden ingezet bij huidkanker.

EXPLORATIE VAN HUIDIGE HUIDKANKERZORG

In het tweede deel van het proefschrift werd de zorgconsumptie van patiënten met actinische keratose (AK) in kaart gebracht, alsmede kwantitatief en kwalitatief inzicht verkregen in het zorgpad van patiënten met AK. De prevalentie van AK is hoog; een kwart van de Nederlandse bevolking boven de 50 jaar krijgt hiermee te maken. Hoewel het een premaligne aandoening is, is met name het hebben van multipele AK-laesies een sterke predictor voor huidkanker. Het onderzoek liet zien dat een groot deel van de mensen met AK zich niet bewust lijkt te zijn van het hebben van AK, en daarmee onvoldoende bewust van het risico op huidkanker. Bij de huisarts lijkt de behandeling niet volledig in lijn te zijn met de aanbevelingen van de beschikbare richtlijnen; onder andere risicodifferentiatie in de keuze voor behandeling lijkt niet consistent te worden toegepast. Huisartsen gaven in interviews aan dat de voornaamste redenen hiervoor een gebrek aan kennis en ervaring in de zorg rond patiënten met AK is en de in hun ogen beperkte urgentie tot behandeling van AK. Een derde van de patiënten met AK verwijzen huisartsen direct bij het eerste consult door naar de dermatoloog; een duidelijk verband met de uitgebreidheid van de AK ontbrak. Redenen voor doorverwijzen volgens de huisartsen waren de wensen van patiënten, en daarnaast onvoldoende kennis en ervaring bij de huisarts als gevolg van ontoereikende scholing op dit vlak.

Dit alles veroorzaakt een hoge ziektelast in de tweede lijn, terwijl dit toch (voor een groot deel) patiënten zijn die de huisarts kan behandelen. Investeren in de kennis van huisartsen over behandelmogelijkheden bij AK lijkt daarom noodzakelijk. In de tweede lijn zien we een hoge frequentie van controlebezoeken van patiënten met AK, volgens dermatologen voornamelijk veroorzaakt door patiëntenvoorkeuren en patiëntfactoren zoals leeftijd. Om dit te adresseren, lijkt het van belang hulpinstrumenten voor gezamenlijke besluitvorming in te zetten samen met adequate informatieverstrekking aan patiënten.

OVERGANG NAAR DE HUISARTS

De toenemende patiëntenstroom en kosten vragen om aanpassingen in de organisatie van de huidkankerzorg. Momenteel zijn het nog vaak dermatologen die veel van de huidkankers en voorlopers hiervan behandelen. Met name de

laag-risico huidkankers zoals basaalcelcarcinomen en voorlopers van huidkanker, zoals AK, lijken geschikt voor behandeling door de huisarts.

Waar er voldoende draagvlak lijkt onder zorgverleners voor substitutie van huidkankerzorg van het ziekenhuis naar de huisarts, uit men ook zorgen. Dermatologen noemden daarbij een gebrek aan vertrouwen in huisartsen en een voorkeur van patiënten voor behandeling bij de dermatoloog als voornaamste barrières. Bij huisartsen speelt een gebrek aan zelfvertrouwen om huidkankerzorg uit te voeren, een gebrek aan ervaren vertrouwen van zowel patiënten als dermatologen en een gebrek aan tijd en financiële compensatie. Een essentiële voorwaarde voor een geslaagde aanpassing van de huidkankerzorg bestaat dan ook uit extra scholing van huisartsen in de dermato-oncologie. Daarnaast suggereerden huisartsen nog inspanningen vanuit dermatologen om het vertrouwen van zowel patiënten als van dermatologen zelf te vergroten (bijvoorbeeld door positieve publiciteit ten aanzien van de rol van de huisarts in de huidkankerzorg) en tijd en financiële compensatie. Een geselecteerde groep huisartsen met aantoonbare interesse in substitutie van huidkankerzorg naar de eerste lijn noemden daarnaast praktische oplossingen gericht op de herindeling van de zorgorganisatie om het proces te faciliteren, zoals anderhalvelijnszorg, praktijkverkleining en horizontaal verwijzen.

Met een interventiestudie (SKINCATCH Trial) is het effect van scholing op substitutie van zorg nagegaan in de praktijk. Hieruit bleek dat het aantal laag-risico basaalcelcarcinomen per huisarts eigenlijk te laag is voor de huisarts om zijn vaardigheden op peil te houden, wat de actuele haalbaarheid van substitutie in twijfel trekt. De extra scholing had wel een positief effect op de diagnostiek van huidkanker door huisartsen. Huidkanker werd veel beter herkend en dit resulteerde in minder onterechte verwijzingen naar dermatologen. Dit heeft dan ook de potentie om de efficiëntie en kwaliteit van de huidkankerzorg te verbeteren zolang huisartsen als poortwachter fungeren.

MOBIELE APPS

Ook toekomstige toepassingen van technologische ondersteuning in de vorm van een mobiele app om het risico op huidkanker in te schatten, kunnen een rol spelen in het verbeteren van het zorgpad. In 95% van de gevallen kan een dergelijke app een huidtumor herkennen, waarmee het een waardevol hulpmiddel kan zijn voor vroege detectie van huidkanker. Echter, het aantal keer dat het loos alarm was, is nog hoog (specificiteit 78%) wat kan leiden tot onnodige zorgconsumptie. Aangezien de technologie achter dit soort apps zich snel ontwikkelt, is het van belang dit regelmatig te evalueren. Daarnaast dient verder onderzoek uit te wijzen welke rol dergelijke technieken in de diverse toekomstscenario's gaan spelen en welke plaats ze krijgen in het zorgpad.

CORRESPONDENTIEADRES

Eline Kramer-Noels

E-mailadres: e.kramer@nvdv.nl



Disease specific quality of life in keratinocyte cancer; the development and use of the BaSQoL questionnaire

R. Waalboer-Spuij

Op woensdag 30 oktober 2019 promoveerde Rick Waalboer-Spuij aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. Hij verdedigde zijn proefschrift *Disease specific quality of life in keratinocyte cancer; the development and use of the BaSQoL questionnaire* onder begeleiding van zijn promotoren, dermatoloog prof. dr. T.E.C. (Tamar) Nijsten en epidemioloog prof. dr. L.V. (Lonneke) van de Poll-Franse (hoogleraar cancer epidemiology and survivorship aan Tilburg University, IKNL, en NKI) en copromotor, epidemioloog dr. L.M. (Loes) Hollestein. In het proefschrift worden de ontwikkeling en validatie van de ziektespecifieke kwaliteit van leven-vragenlijst (BaSQoL) beschreven en de resultaten van de metingen met deze vragenlijst.



Rick Waalboer-Spuij met zijn bul.

KERATINOCYTKANKER

Hoofdstuk 1 is de algemene introductie van dit proefschrift. Keratinocytkanker (KC) is een veelvoorkomend gezondheidsprobleem. We beschrijven de verschillende studies op het gebied van gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)-instrumenten bij patiënten met KC. Bij de eerste studies gebruikten we generieke en kankerspecifieke HRQoL-vragenlijsten. In deze studies gaven veel deelnemers aan de gestelde vragen niet zo relevant te vinden. We mogen conclu-

deren dat de aangedane domeinen van HRQoL bij KC-patiënten niet voldoende gemeten worden in generieke en kankerspecifieke vragenlijsten. Dermatologiespecifieke HRQoL-vragenlijsten zijn ontwikkeld om te gebruiken in patiënten met huidziekten, voornamelijk inflammatoire huidziekten. Metingen met deze vragenlijsten bij KC-patiënten geven enkele verschillen weer wanneer diverse behandelingen vergeleken worden, maar hebben onvoldoende indrukvaliditeit en vangen de zorgen van KC-patiënten onvoldoende nauwkeurig.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

De eerder ontwikkelde huidkankerspecifieke HRQoL-vragenlijsten meten wel enkele belangrijke en relevante zorgen, maar niet de belangrijke gedragsveranderingen bij KC-patiënten. De interpretatie is twijfelachtig doordat er verschillende items in één vraag zitten en de indruks- en inhoudsvaliditeit zijn onvoldoende. Daarom was de doelstelling van dit proefschrift om een ziektespecifieke HRQoL-vragenlijst te ontwikkelen en te valideren, en om de HRQoL en de perceptie van KC-patiënten over ziekte, behandeling en informatie te beoordelen.

HRQoL-INSTRUMENTEN

In hoofdstuk 2 hebben we de dermatologiespecifieke Skindex-17-vragenlijst en de huidkankerspecifieke *Skin Cancer Index* (SCI) gebruikt in een open-label multicenterstudie (twee universitaire medische centra en zes perifere ziekenhuizen). Hierbij hebben we patiënten met actinische keratosen (AK) en superficiële basaalcelcarcinomen (sBCC) geïncludeerd als ze geschikt waren voor behandeling met imiquimod 5% crème. Behandeltevredenheid werd gemeten met de *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM). We hebben 118 AK- en 84 sBCC-patiënten geïncludeerd en gevraagd om de HRQoL-vragenlijsten in te vullen bij aanvang van de studie (voorafgaand aan behandeling), direct na de behandeling en 8-16 weken na de behandeling. TSQM is alleen afgenomen op het laatste meetpunt. Lage HRQoL-uitgangsscores werden gevonden op de Skindex-17 en de SCI, die laag bleven na behandeling, wat een lage impact op de HRQoL aangeeft, met uitzondering van een kleine dip aan het einde van de applicatieperiode. Imiquimod 5% crème gaf geen klinisch relevante HRQoL-verbetering of verslechtering bij zowel AK als sBCC zoals gemeten met de Skindex-17 en SCI. De behandeling werd goed getolereerd, maar globale behandeltevredenheid (zoals gemeten met de TSQM) is slechts rond de 55-60% in beide groepen. Wij concludeerden dat de resultaten van deze studie ook suggereren dat de gebruikte HRQoL-instrumenten niet specifiek en sensitief genoeg zijn om de belangrijkste zorgen die van belang zijn in KC-patiënten te ondervangen.

BASQoL-VRAGENLIJST

Hoofdstuk 3 beschrijft de ontwikkeling en validatie van de *Basal and Squamous cell carcinoma Quality of Life* (BaSQoL)-vragenlijst. De ontwikkeling van de vragenlijst vond in eerste instantie plaats in vier fasen, waarbij we de richtlijnen van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QoL)-groep zo goed als mogelijk gevolgd hebben (fase 1: genereren van HRQoL-punten; fase 2: reductie van items; fase 3: pretesten; fase 4: veldtesten). De eerste fase bestond uit het genereren van een uitgebreide lijst met HRQoL-punten relevant voor KC-patiënten. Een focusgroepbijeenkomst, semigestructureerde interviews met zorgverleners en een literatuuronderzoek leidden tot een lijst van 57 punten die voorgelegd werden aan patiënten en zorgverleners ter beoordeling van de relevantie en ter prioritering. Hierdoor werd de lijst gereduceerd tot 33 punten die omgezet werden naar items. Deze werden voorafgaand aan het verdere onderzoek getest door 16 patiënten (fase 2 en 3). De voorlopige vragenlijst met 33 items werd in de praktijk getest in 1.173 patiënten die



geselecteerd werden uit de Nederlandse Kankerregistratie (fase 4). 721 patiënten reageerden (61%) waarvan 85% basaalcelcarcinoom (BCC) had en 15% plaveiselcelcarcinoom (PCC). Principale componenten analyse werd uitgevoerd om uiteindelijk 5 componenten vast te stellen: Zorgen, Uiterlijk, Gedrag, Diagnose & Behandeling en Andere mensen. Item respons analyses werden gebruikt om het aantal items terug te brengen naar 16. Het presteren van de nieuwe vragenlijst werd beoordeeld met 8 criteria volgens de klassieke testtheorie en met een bevestigende factoranalyse en toonde een goede indruks-, inhouds- en begripsvaliditeit.

ENGELSE VERSIE VAN DE BASQoL

In hoofdstuk 4 beschrijven we de aanvullende validatie van de Engelse vertaling van de BaSQoL. In deze prospectieve, observationele studie hebben we 122 BCC- en 65 PCC-patiënten geïncludeerd die gepland stonden voor behandeling in het ziekenhuis van de universiteit van California, San Francisco. Aan hen werd gevraagd om de BaSQoL-vragenlijst in te vullen voorafgaand aan behandeling (T0), 4 weken na behandeling (T1) en 1 week daarna (5 weken na behandeling; T2). Aanvullend werd aan de deelnemers gevraagd om de SCI en de *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) in te vullen 1 week voor de behandeling. In het algemeen waren de gemiddelde BaSQoL-subschaalscores laag, wat een matige impact op de HRQoL aangeeft voor de meeste patiënten. Patiënten met PCC hadden meer angst (gemeten met de Zorgen-subschaal) in vergelijking met de BCC-patiënten. De SCI toonde een hogere impact bij PCC-patiënten in de Emoties-subschaal. HADS-scores waren laag, met uitzondering van enkele patiënten die angst aangaven. De 8 criteria volgens de klassieke testtheorie toonden dat de lijst goed presteert. Interne validiteit was goed met Cronbach's α 's tussen 0,63-0,80 voor de verschillende subschalen. De intraclass correlatiecoëfficiënt (ICC) tussen T1 en T2 was hoog ($>0,75$) voor vrijwel alle subschalen, wat een stabiele weergave van de BaSQoL over de tijd weergeeft.

De BaSQoL-subschalen hadden een hoge correlatie met de subschalen van de SCI, wat een goede convergente validiteit betekent. De correlatie met de HADS was laag, wat een goede divergente validiteit betekent. De Engelse versie van de BaSQoL heeft dus een goede indruks-, inhouds- en begripsvaliditeit. Deze studie valideert de Engelse vertaling van de BaSQoL voor gebruik in het gehele spectrum van BCC- en PCC-patiënten.

HRQoL-IMPACT

In hoofdstuk 5 hebben we de BaSQoL gebruikt om HRQoL-impact te meten bij BCC- en PCC-patiënten in een grote steekproef van de bevolking vanuit de Nederlandse Kankerregistratie. Aanvullende vragenlijsten over kankerspecifieke HRQoL (EORTC QLQ-C30), informatievoorziening (EORTC QLQ-INFO25) en algemene tevredenheid met zorg (EORTC IN-PATSAT32) zijn afgenomen. 721 van de 1.173 (61%) patiënten namen deel aan de studie. HRQoL-impact zoals gemeten met de BaSQoL was hoger bij vrouwelijke en jongere patiënten. Eén derde (N=237) van alle patiënten gaf aan ontevreden te zijn over de gegeven informatie zoals gemeten met het gedichotomiseerde item

We vonden geen statistisch significante verschillen tussen de verschillende behandelingen betreffende HRQoL, patiënttevredenheid en cosmetische resultaten. Deze informatie kan gebruikt worden door specialisten die betrokken zijn bij KC-behandeling om de kennis van patiënten over verschillende aspecten van ziekte te verbeteren, aangezien patiëntenvoorkeur een belangrijke factor speelt bij de keuze voor een behandeling.

‘tevredenheid met informatievoorziening’ binnen de EORTC QLQ-INFO25-vragenlijst. Van alle patiënten gaf 16% (N=116) aan dat ze meer informatie hadden willen ontvangen over huidkanker in het algemeen, maar ook over oorzaken, behandelingen en follow-up en hoe nieuwe plekken te herkennen. Dit verhoudt zich tot 37% (84/225) van alle ontevreden patiënten en 7% (28/416) van de tevreden patiënten. Ontevredenheid met de ontvangen informatie was geassocieerd met jongere leeftijd, tumorlokalisatie in het gezicht, geen partner hebben en het hebben van meerdere comorbiditeiten. HRQoL was slechter bij patiënten die ontevreden waren over de ontvangen informatie (bijvoorbeeld: de BaSQoL-zorgen gemiddelde score bij tevreden patiënten: 0,54 (95% BI: 0,48-0,59), ontevreden patiënten: 0,77 (95% BI: 0,67-0,87), $p=0,001$). De verdeling van tevreden versus ontevreden patiënten over de ontvangen informatie verschilde wezenlijk tussen de negen deelnemende ziekenhuizen en zelfstandige behandelcentra. Echter, na correctie voor patiënt- en tumorkarakteristieken was de variabele ‘deelnemend centrum’ niet langer geassocieerd met tevredenheid over de ontvangen informatie. Ontevredenheid over de ontvangen informatie was geassocieerd met een impact op de HRQoL. Mogelijk kan de HRQoL verbeterd worden door de informatievoorziening te verbeteren.

BASQoL EN KC IN HET HOOFD-HALSGBIED

In hoofdstuk 6 hebben we de BaSQoL-vragenlijst gebruikt om de impact te meten van diagnose en behandeling van KC in het hoofd-halsgebied in een willekeurige steekproef van 347 patiënten, onafhankelijk van de steekproef van de validatiestudie. Aanvullende vragenlijsten over kankerspecifieke HRQoL (EORTC QLQ-C30) en algemene tevredenheid met zorg (EORTC IN-PATSAT32) zijn afgenomen. Eén enkel item is gebruikt om het cosmetische resultaat van de behandeling vast te stellen. HRQoL is ook vergeleken met een leeftijd- en geslachtgekoppelde normpopulatie. 215 patiënten (62%) namen deel aan de studie. Patiënten met KC rapporteerden een betere algehele kwaliteit van leven en minder pijn in vergelijking met de normpopulatie. We vonden geen statistisch significante verschillen met betrekking tot HRQoL. We vonden tevredenheid met zorg en cosmetisch resultaat tussen KC-patiënten die behandeld werden met conventionele excisie, Mohs micrografische chirurgie en radiotherapie. De impact van KC en de behandeling bleek laag en meer positief dan negatief, aangezien de KC-patiënten een betere kwaliteit van leven rapporteerden in vergelijking met de normpopulatie. We vonden geen statistisch significante verschillen tussen de verschillende behandelingen betreffende HRQoL, patiënttevredenheid en cosmetische resultaten. Deze informatie kan gebruikt worden door specialisten die betrokken zijn bij KC-behandeling om de kennis van patiënten over verschillende aspecten van ziekte te verbeteren, aangezien patiëntenvoorkeur een belangrijke factor speelt bij de keuze voor een behandeling.

CORRESPONDENTIEADRES

Rick Waalboer-Spuij

E-mail: r.waalboer@erasmusmc.nl



Skin resident T cells

Implications for immune homeostasis and disease

T.R. Matos

Op vrijdag 8 november 2019 verdedigde Tiago R. Matos aan de Universiteit van Amsterdam zijn proefschrift getiteld *Skin Resident T cells. Implications for immune homeostasis and disease*. Tiago promoveerde met toekenning van het *judicium cum laude*. Het is meer dan dertig jaar geleden dat dit *cum laude judicium* werd toegekend aan een promovendus van de afdeling Dermatologie van de Universiteit van Amsterdam. Het onderzoek werd verricht op Harvard Medical School (Boston, USA) en op de afdeling Dermatologie van het Amsterdam UMC (AMC, Amsterdam) onder begeleiding van zijn promotoren prof. dr. M. A. de Rie (dermatoloog, Amsterdam UMC), prof. dr. R.A. Clark (dermatoloog, Harvard Medical University and Brigham and Women's Hospital) en zijn copromotor dr. M.B.M. Teunissen (Immunoloog, Amsterdam UMC). De belangrijkste bevindingen staan hieronder beschreven.



Tiago Matos ontvangt zijn bul uit handen van de promotoren prof. dr. R.A. Clark en prof. dr. M.A. de Rie.

Tissue resident memory T cells oftewel weefselresidente T-geheugencellen (afgekort tot T_{RM} -cellen) zijn cruciale cellen voor het behoud van gezond weefsel. In de huid gelokaliseerde T_{RM} -cellen zijn niet alleen belangrijke spelers bij het in stand houden van de cutane immuunhomeostase, maar kunnen wanneer ze afwijkende activatiesignalen ontvangen ook een essentiële rol spelen bij verschillende huidaandoeningen (hoofdstuk 1).

OORSPRONG, DIFFERENTIATIE EN MIGRATIE

In **deel I** gaat we dieper in op de oorsprong, differentiatie en migratie van T_{RM} -cellen. In **hoofdstuk 2** wordt het sleutelartikel van Jan Bos et al. (1987, AMC - Amsterdam) besproken, waarin voor eens en voor altijd bevestigd werd dat lymfocyten permanent aanwezig zijn in een gezonde huid. Deze cruciale ontdekking heeft bijgedragen aan een nieuwe richting van het immunologisch onderzoek van de huid, waarbij het belang

Aios, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

van T-cellen voor de gezonde en zieke huid duidelijk wordt. In **hoofdstuk 3** onderzochten we hoe T_{RM} -cellen kunnen ontstaan uit verschillende circulerende T-cel subsets die naar de huid kunnen migreren. Hoewel de zogenoemde centrale T-geheugencellen (T_{CM}) de meest effectieve voorlopers zijn, kunnen T_{RM} -cellen ook ontstaan uit andere circulerende T-cel subsets. Dit illustreert de enorme overmaat en flexibiliteit van T-cellen in hun reacties op ziekteverwekkers in perifere weefsels. Na te hebben vastgesteld dat T_{RM} -cellen kunnen worden gegenereerd uit alle subtypen circulerende T-cellen, wordt in **hoofdstuk 4** verder benadrukt hoe afzonderlijke lymfocytsubtypen in de bloedcirculatie een rol kunnen spelen in de bewaking van weefsel. Humane T_{CM} en effector-T-geheugencellen (T_{EM}) zijn beide aanwezig in gezond menselijk weefsel en kunnen onder andere homingreceptoren voor perifere weefsel tot expressie brengen, hebben indrukwekkende effectorfuncties en kunnen zelfstandig een huidontsteking induceren. Dit ondersteunt een nieuwe rol voor humane T_{CM} bij primaire immunosurveillance van perifere weefsels. Met als uitgangspunt dat er verschillende subklassen van lymfocyten aanwezig zijn in perifere weefsels die voor immunosurveillance zorgen, geven we in **hoofdstuk 5** een gedetailleerde beschrijving van de relatieve verhoudingen en functionele activiteiten van residente versus recirculerende T-cellen in de menselijke huid. In deze studie tonen we aan dat de menselijke huid wordt beschermd door vier functioneel verschillende populaties van T-cellen: twee residente (T_{RM} $CD103^+$ of $CD103^-$) en twee recirculerende (T_{CM} en T_{MM}) T-cel subsets, met verschillende migratie-eigenschappen (epidermis versus dermis) en verschillende functionele activiteiten. In **hoofdstuk 6** bewijzen we dat epidermale T_{RM} -cellen mobiel zijn, zowel bij de mens als bij de muis. $CD8^+$ T_{RM} patrouilleren door de huid door voortdurend te migreren door de papillaire dermis en epidermis, net onder het niveau van sessiele langerhanscellen.

PATHOGENISCHE T_{RM} -CELLEN IN HUIDZIEKTEN

In **deel II** hebben we de rol van T_{RM} -cellen bij psoriasis, graft-versus-hostziekte (GvHD) en vitiligo bestudeerd. In **hoofdstuk 7** is de bijdrage van residente T-celpopulaties bij psoriasis onderzocht. In dit hoofdstuk tonen we aan dat IL-17-producerende $\alpha\beta$ -T-celklonen met psoriasis-specifieke antigeenreceptoren aanwezig zijn in klinisch genezen psoriatische huidlaesies. Mogelijk vertegenwoordigen deze oligoklonale T-celpopulaties een groep van ziekte-initiërende pathogene T-cellen bij psoriasis en zou langdurige genezing van deze ziekte kunnen worden bereikt door onderdrukking van deze residente T-celpopulaties. In **hoofdstuk 8** beschrijven we de rol van interleukine-9 (IL-9) als een vroege ontstekingsversterker en de invloed ervan op T_{RM} -cellen. IL-9-producerende $CD4^+$ -T-helpercellen zijn even frequent aanwezig als IL-17 producerende T-helpercellen (TH17-cellen) bij psoriasis, maar het meeste IL-9 werd geproduceerd door niet-TH17 cellen. IL-9 heeft vroege effecten op T_{RM} -cellen, hetgeen consistent is met een rol van IL-9 als een vroege ontstekingsversterker in diverse inflammatoire huid-aandoeningen. In **hoofdstuk 9** hebben we de rol van T_{RM} -cellen bij GvHD onderzocht. GvHD is een belangrijke oorzaak van ziekte en overlijden bij patiënten na hematopoëtische stamceltransplantatie. We laten zien dat wanneer T_{RM} -cellen in de

Nieuwe behandelingen gericht op pathogene T_{RM} -cellen kunnen patiënten wellicht genezen van chronische inflammatoire huidziekten.

huid worden geprikkeld door allogene donorafgeleide antipresenterende cellen, T_{RM} -cellen gaan prolifereren en cytokinen produceren waarvan bekend is dat ze deelnemen aan de pathogenese van GvHD. De resultaten suggereren dat T_{RM} -uitputtingsstrategieën nuttig zouden kunnen zijn bij het verminderen van GvHD. In **hoofdstuk 10** laten we zien hoe cutane T_{RM} -cellen bijdragen aan het ontstaan van vitiligo en het cutane melanoom, en daarom een potentieel therapeutisch target zijn. De aanwezigheid van autoreactieve T_{RM} -cellen in humane vitiligolaesies en in muismodellen van vitiligo geven aan dat het remmen van deze cellen effectief kan zijn als een duurzame behandelingsstrategie voor vitiligo. Omgekeerd is de inductie van melanoomreactieve T_{RM} -cellen nodig om effectieve bescherming tegen tumorgroei te bereiken.

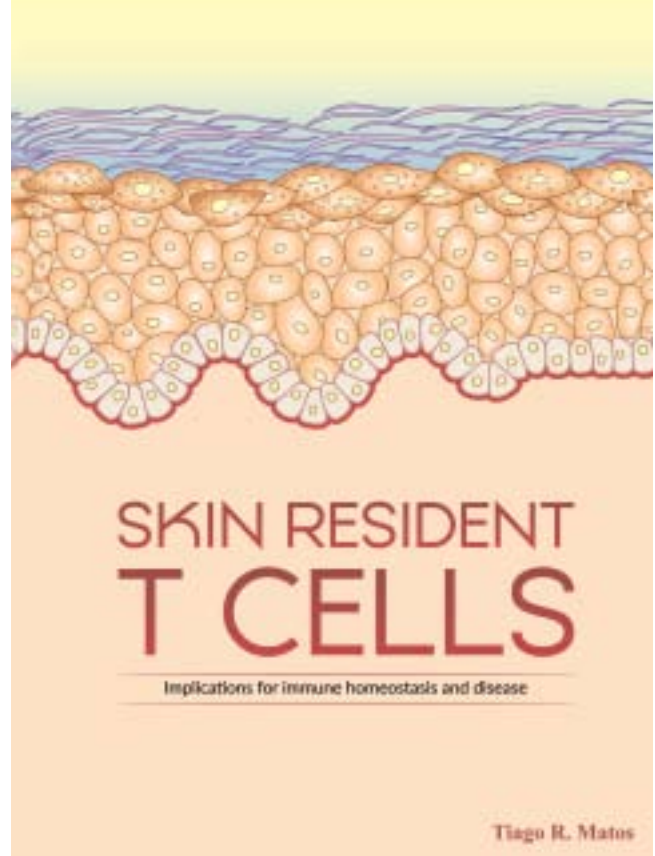
LICHTTHERAPIE VOOR T_{RM} -HUIDZIEKTEN

In **deel III** beschrijven we de waarde van lichttherapie voor T_{RM} -gerelateerde ziekten, zoals psoriasis en vitiligo. In **hoofdstuk 11** introduceren we lichttherapie als misschien wel de oudste vorm van behandeling in de dermatologie voor een breed scala van huidziekten. Het is een uiterst effectieve, veilige en algemeen gebruikte vorm van behandeling. De ultraviolette straling (UVR), afkomstig van de zon of kunstmatige lichtbronnen, heeft een krachtig immunomodulerend effect. In **hoofdstuk 12** geven we een overzicht van de immunologische mechanismen waardoor ultraviolette straling werkt.

UVR activeert meestal het aangeboren immuunsysteem, terwijl het adaptieve immuunsysteem wordt onderdrukt en leidt tot zowel lokale als systemische effecten. Het effect is anti-geenspecifiek, werkt op zowel effector- als regulerende T-cellen, verandert de antigen presenterende celfunctie en induceert de uitscheiding van cytokinen en oplosbare mediators. UVR kan een gunstig effect hebben op de huid (denk aan vitamine D), maar is tegelijkertijd ook de belangrijkste oorzaak van huidkanker. In **hoofdstuk 13** worden de moleculaire en cellulaire mechanismen beschreven die leiden tot lichttherapiegeïnduceerde carcinogenese. In **hoofdstuk 14** gaan we in op de bestaande literatuur van vier belangrijke ultraviolette B (UVB)-modaliteiten van lichttherapie bij de behandeling van psoriasis: heliotherapie, breedband UVB, smalband UVB (NBUVB) en de excimerlaser en -lamp. In dit hoofdstuk bieden we een geactualiseerd en uitgebreid overzicht van UVB-lichttherapieën voor psoriasis. Lichttherapie was ook de eerste beschikbare behandeling voor vitiligo en is de meest veilige en efficiëntste therapie gebleken. NBUVB is in staat repigmentatie te stimuleren en ziekteregressie te induceren.

RESEARCH TECHNIQUES MADE SIMPLE

In **deel IV** beschrijven we de nieuwste technologieën die voor dit proefschrift worden gebruikt, zoals massacytometrie en *high-throughput sequencing* van de T-celreceptor (TCR). In **hoofdstuk 15** bespreken we de uitdaging van effectieve communicatie tussen wetenschappers en artsen. Tevens vindt introductie plaats van de hoofdstukken waarin onderzoekstechnieken in eenvoudige bewoordingen worden beschreven - *research techniques made simple* (RTMS). Manuscripten in RTMS-format zijn fundamentele hulpmiddelen om onderzoekskennis en vocabulaire te delen die noodzakelijk zijn voor een effectieve communicatie tussen klinici en onderzoekers. In **hoofdstuk 16** beschrijven we de belangrijkste experimentele methoden voor *mass cytometry by time of flight* (CyTOF) – een massacytometrietechniek waarbij cellen (gelabeld met een grote serie antilichamen die elk geconjugeerd zijn met een uniek metaalisotoop) geïoniseerd worden, waarna een massaspectrometer de tijd determineert die de verschillende ionen nodig heeft om de detectieplaat te bereiken. Geavanceerde CyTOF kan een grote impact hebben op onze wetenschappelijke kennis. Het succes van massacytometrie-experimenten hangt echter af van het volledig begrijpen van de methode en van het beheersen van variaties bij het maken van vergelijkingen tussen monsters. In **hoofdstuk 17** bespreken we enkele veelgebruikte en toegankelijke massacytometrie data-analysetools, waaronder *Principal Component Analysis* (PCA), *Spanning-tree Progression Analysis van Density-normalized Events* (SPADE), *t-distributed stochastic neighbor embedding* (t-SNE)-gebaseerde visualisatie (viSNE), automatische classificatie van cellulaire expressie door niet-lineaire stochastische inbedding (ACCENSE) en clusteridentificatie, karakterisering en regressie (CITRUS). *High-throughput-sequencing* (HTS) van de TCR is een andere nieuwe snel voortschrijdende immunologische techniek die gevoelige en nauwkeurige identificatie en kwantificering mogelijk maakt van elke afzonderlijke T-celkloon die aanwezig is in elk biologisch monster. In **hoofdstuk 18** gaan we in op de methodologie, vooruitgang en beperkingen van



Het proefschrift is te vinden op:

<http://hdl.handle.net/11245.1/088e57f2-8667-4ba4-b56b-14b8f3052c70>

HTS van de TCR en beschrijven we nieuwe toepassingen van deze techniek op het gebied van dermatologisch onderzoek. We recapituleren de hoofdstukken van deel IV door middel van een quiz. In **hoofdstuk 19** worden de technieken die in dit deel van het proefschrift werden besproken samengevat in een PowerPoint presentatie en een quiz.

TOEKOMSPERSPECTIEVEN

Ter afsluiting van het proefschrift worden in **hoofdstuk 20** de belangrijkste resultaten en definitieve conclusie van deze thesis besproken. In **hoofdstuk 21** presenteren we de toekomstige perspectieven van T_{RM} -cellen in de preventieve en therapeutische geneeskunde. Er zou meer onderzoek gedaan moeten worden naar de veiligheid van het blokkeren en induceren van T_{RM} -cellen in mensen. Over deze nieuwe subset van T-cellen kan veel worden geleerd. Het gebruik van deze kennis bij de ontwikkeling van therapeutische en preventieve therapieën kan leiden tot een betere kwaliteit van leven van veel patiënten met huidaandoeningen. Nieuwe behandelingen gericht op pathogene T_{RM} -cellen kunnen patiënten wellicht genezen van chronische inflammatoire huidziekten. Bovendien worden vaccins doorgaans gegenereerd om systemische geheugenrespons te induceren, wat soms leidt tot onvoldoende bescherming. Het herkennen van T_{RM} -cellen als sterke versterkers van weefselspecifieke immuniteit kan een revolutie teweegbrengen in vaccinatiestrategieën van de toekomst. Het is noodzakelijk om ons begrip van T_{RM} -biologie, pathogeniciteit en bijbehorende mechanismen van immuunbescherming uit te breiden, om effectievere behandelingen te ontwikkelen die mogelijk ook infectieziekten kunnen voorkomen.

CORRESPONDENTIEADRES

Tiago Matos

E-mail: t.matos@amsterdamumc.nl



Ablatieve fractionele lasers in de behandeling van huidziekten

A.A. Meesters

Op 24 september 2019 promoveerde Arne Meesters aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift *Ablative fractional lasers in the treatment of skin disorders. A new aurora in dermatologic therapy*. Zijn promotoren waren prof. dr. M.A. de Rie en prof. dr. ir. R.M. Verdaasdonk, zijn copromotor was dr. A. Wolkerstorfer.



Arne Meesters ontvangt zijn bul van zijn promotor prof. dr. ir. Ruud M. Verdaasdonk.

Ablatieve fractionele lasers worden tegenwoordig regelmatig gebruikt binnen de dermatologie. Deze lasers creëren een rasterpatroon van microscopische ablatiekanalen in de huid, waar verdamping optreedt. De huid tussen deze kanalen blijft intact. Behandeling met een ablatieve fractionele laser is minimaal invasief, aangezien de ablatiekanalen snel en zonder littekenvorming genezen. De meest gebruikelijke indicaties zijn huidverjonging en littekenbehandelingen, hoewel de behandeling tevens wordt toegepast voor veel andere huidproblemen.

In de afgelopen jaren worden ablatieve fractionele lasers steeds vaker gebruikt voor *drug delivery* met topische geneesmiddelen. Bij deze zogeheten *fractional laser assisted drug delivery* worden de ablatiekanalen gebruikt om lokale geneesmiddelen door toe te dienen, zodat de barrière van het stratum corneum wordt omzeild. Lokaal aangebrachte geneesmiddelen kunnen hierdoor beter doordringen in de huid. In het proefschrift beschrijven we verschillende aspecten van fractionele lasertechnologie en -therapie.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

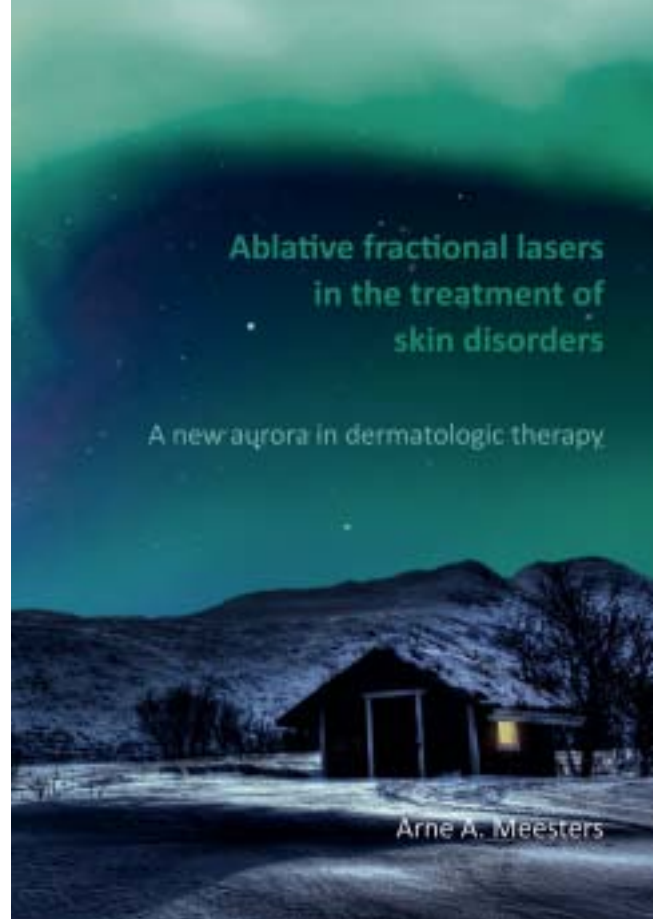
TECHNISCHE ASPECTEN

In **hoofdstuk 2** beschrijven we een aantal vergelijkende experimenten met een fractionele CO₂-laser, een fractionele Er:YAG-laser en een fractionele Er,Cr:YSGG-laser. De dynamische effecten van variaties in pulsduur, pulsenergie en spotgrootte op de vorming van ablatiekanalen hebben we beoordeeld in polyacrylamidegel met behulp van een hogesnelheidscamera. We vonden dat variaties in pulsduur, pulsenergie en spotgrootte een duidelijke invloed hebben op de uiteindelijke eigenschappen van ablatiekanalen. Verrassend was dat het gebruik van verschillende golflengten (dat wil zeggen, een variatie in het type laser) bij de gebruikte instellingen geen effect had op de eigenschappen van de ablatiekanalen, zolang alle andere laserparameters constant werden gehouden. Behandeling met een korte pulsduur leidt tot diepe smalle kanalen. Hogere pulsenergie geeft diepere en bredere kanalen. Behandeling met grotere spotgrootten kan paradoxaal genoeg leiden tot smallere ablatiekanalen. Deze bevindingen benadrukken het belang van de pulsduur. In tegenstelling tot wat algemeen wordt aangenomen, zijn wij van mening dat deze parameter een grotere invloed heeft op de eigenschappen van de ablatiekanalen dan de golflengte van de laser.

In **hoofdstuk 3** bespreken we de histopathologische bevindingen in biopten van patiënten die deel hebben genomen aan twee gerandomiseerde gecontroleerde studies. Biopten afgenomen van acht patiënten die behandeld zijn met ablatieve fractionele laser voor naevus van Becker hebben we vergeleken met biopten afgenomen van vier patiënten met postinflammatoire hyperpigmentatie en zes patiënten met ashy dermatose die behandeld zijn met non-ablatieve fractionele laser. Drie maanden na de behandeling werd in de biopten van patiënten behandeld met ablatieve fractionele laser dermale fibrose waargenomen, terwijl dit in de biopten van patiënten die met een non-ablatieve fractionele laser werden behandeld niet het geval was. Deze fibrose zou een subtiele subklinische uiting van verlittekening kunnen aanduiden, maar zou mogelijk ook kunnen worden gezien als een teken van de dermale hermodellering die vaak verantwoordelijk wordt gehouden voor het verstrakkende effect waarvan bij huidverjongingsprocedures gebruik wordt gemaakt. Dit zou dan weer een aanwijzing kunnen zijn dat ablatieve fractionele lasertherapie meer effect zou kunnen hebben dan non-ablatieve fractionele lasertherapie voor deze indicatie.

FRACTIONAL LASER ASSISTED DRUG DELIVERY

In **hoofdstuk 4** beschrijven we drie studies met betrekking tot *fractional laser assisted drug delivery* van lokale anesthetica. Het doel was om adequate lokale anesthesie van de huid te verkrijgen door lokale anesthetica aan te brengen op huid die is voorbehandeld met ablatieve fractionele laser met relatief pijnloze instellingen. In alle drie de studies hebben we verschillende combinaties van voorbehandeling en lokale anesthetica toegepast op proefplekken op de rug van gezonde vrijwilligers. Na een vooraf bepaalde applicatieduur hebben we een gestandaardiseerde pijnprikkel toegediend met de fractionele laser en hebben we om een pijnscore gevraagd.



Uit deze studies volgt dat voorbehandeling met een ablatieve fractionele laser met zeer lage instellingen leidt tot significante reductie van pijn, reeds binnen 10-15 minuten na het aanbrengen van een topisch anestheticum. Een applicatieduur langer dan 15 minuten heeft geen toegevoegde waarde. Een vloeibare oplossing met 4% articaïne en 0,001% adrenaline is hierbij effectiever dan topische anesthetica in crèmeformulering, zoals 2,5%/2,5% lidocaïne/prilocainecrème of 7%/7% lidocaïne/tetraïne-crème. We zien hierin een aanwijzing dat een vloeibare formulering effectiever is dan een crème, omdat dit gemakkelijker in de laserkanalen intrekt. Het gebruik van een laserdensity van 15% leidt tot effectievere anesthesie dan een density van 5%, terwijl wij geen onderlinge verschillen zagen tussen het gebruik van een CO₂-laser en een Er:YAG-laser.

In **hoofdstuk 5** behandelen we twee studies met als doel om de *fractional laser assisted delivery* te onderzoeken van de fluorescerende stof indocyaninegroen (ICG). Meerdere proefplekken in ex vivo menselijke buikhuid kregen verschillende voorbehandelingen met uiteenlopende fractionele apparaten. Na verschillende applicatieduren, hebben we fluorescentie van ICG beoordeeld met behulp van fluorescentiefotografie aan het huidoppervlak en in diepere lagen.

Voorbehandeling met de fractionele CO₂-laser, fractionele Er:YAG-laser en met microneedling vergroot de opname van ICG in de huid. Bij fractionele radiofrequentie zagen we dit effect niet. Hogere fluorescentie-intensiteit zagen we op de plekken die voorbehandeld waren met de Er:YAG-laser met relatief hoge pulsenergie. Mogelijke verklaringen hiervoor blijven speculatief, maar zijn mogelijk de grotere diameter van de ablatiekanalen bij de Er:YAG-laser of het feit dat deze laser misschien meer mechanische schade aan de huid veroorzaakt, waardoor de huid meer permeabel wordt voor ICG, in vergelijking met de CO₂-laser en microneedling.

We vergeleken verder het effect van *penetration enhancement techniques* zoals handmatige massage, akoestische drukgolven en alternerende over- en onderdruk op de opname van ICG in huid die voorbehandeld is met de fractionele CO₂-laser. Met name akoestische drukgolven en massage gaven verbeterde opname van ICG in dit model en leidden tot een mogelijke reductie van de noodzakelijke applicatieduur. Massage gaf de meest homogene en reproduceerbare resultaten.

POTENTIËLE KLINISCHE INDICATIES

In **hoofdstuk 6** presenteren wij de resultaten van een gerandomiseerde gecontroleerde studie met betrekking tot ablatieve fractionele lasertherapie voor naevus van Becker. Bij elf patiënten met naevus van Becker hebben we een proefplek behandeld met ablatieve fractionele laser in drie sessies. Na een follow-up van zes maanden werd een significante verbetering in de *physician's global assessment* geobserveerd ten opzichte van de onbehandelde controleplek. Meer dan 50% verbetering van de pigmentatie werd slechts bij vijf patiënten waargenomen. In twee patiënten werd zelfs verslechtering van de hyperpigmentatie gezien in het kader van postinflammatoire hyperpigmentatie. De conclusie is dat ablatieve fractionele lasertherapie met de hier gebruikte instellingen tot verbetering van hyperpigmentatie kan leiden bij sommige patiënten met naevus van Becker, maar dat er een risico bestaat op het ontstaan van postinflammatoire hyperpigmentatie. De effectiviteit op de lange termijn is bovendien niet bekend.

In **hoofdstuk 7** beschrijven we twee patiënten met een allergische reactie op rode tatoeage-inkt. Beide patiënten werden behandeld met ablatieve fractionele lasertherapie. Bij de eerste patiënt was aan het einde van de behandeling de rode tatoeage-inkt nagenoeg verdwenen. Deze patiënt rapporteerde een duidelijke verbetering van haar symptomen, waaronder jeuk. De tweede patiënt ontwikkelde echter een gegeneraliseerde eczematuze reactie na de vijfde behandeling. Deze bevindingen bevestigen dat het mogelijk is om substantiële hoeveelheden tatoeagepigment te verwijderen met behulp van ablatieve fractionele laser, maar dat er een risico bestaat op een gegeneraliseerde overgevoelighedsreactie, mogelijk door lymfogene verspreiding van de allergene tatoeage-inkt.

In **hoofdstuk 8** presenteren wij drie casus van patiënten die werden behandeld met gefractioneerde CO₂-laser voor mild rhinophyma. In twee van deze patiënten zagen we verbetering van erytheem en huidtextuur na een follow-up van 6-18 maanden. Deze patiënten rapporteerden afname van talgafscheiding van de neus en afname van jeukklachten. Bij de derde patiënt zagen we geen duidelijke veranderingen na meerdere behandelingen. Ook de patiënt zelf had geen verbetering bemerkt. Deze resultaten suggereren dat gefractioneerde CO₂-lasertherapie tot verbetering kan leiden bij sommige patiënten met mild rhinophyma met weinig *downtime* en een gunstig bijwerkingenprofiel in vergelijking met conventionele chirurgische procedures. We veronderstellen evenwel dat voor patiënten met verder gevorderd rhinophyma volledig ablatieve behandelingen, zoals conventionele CO₂-laserablatie en elektrocoagulatie, geschikter zijn.

In **hoofdstuk 9** beschrijven we een gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin autologe celsuspensietransplantatie voor piebaldisme en segmentale vitiligo wordt onderzocht. Bij deze techniek worden autologe epidermale cellen uit non-laesionale huid verwerkt tot een suspensie, die vervolgens wordt aangebracht op laesionale gedepigmenteerde huid (het acceptorgebied). Van oorsprong werd de gehele laesionale epidermis van het acceptorgebied afgeschaafd met een volledig ablatieve laser voorafgaand aan het aanbrengen van de suspensie. Doel van deze studie was om een minimaal invasieve methode van voorbehandeling van het acceptorgebied te vinden om genezing te bespoedigen en het risico op littekenvorming en infectie te reduceren. Met dit doel vergeleken we de conventionele diepe volledige CO₂-laserablatie van het acceptorgebied met oppervlakkige volledige CO₂-laserablatie en fractionele CO₂-laserablatie. Oppervlakkige volledige CO₂-laserablatie bleek even effectief te zijn als diepe volledige CO₂-laserablatie. Fractionele CO₂-laserablatie was niet effectief.

TOEKOMSPERSPECTIEVEN

In de algemene discussie (**hoofdstuk 10**) van dit proefschrift bespreken we de huidige situatie ten aanzien van fractionele lasertherapie. We concluderen dat de potentiële klinische indicaties talrijk zijn (waarvan enkele tevens besproken in dit proefschrift), maar dat de algehele kwaliteit van het onderzoek betrekkelijk laag is. Wij geven aan dat meer gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies noodzakelijk zijn, maar ook dat een goed begrip van laserweefselinteractie van groot belang is. Fantoomhuidmodellen kunnen in dit kader in de toekomst vaker gebruikt worden om de karakteristieken van de ablatiekanalen bij de vele verschillende beschikbare fractionele lasers te onderzoeken. Verder benadrukken wij het belang van internationale registers voor de documentatie van de laserapparatuur en -instellingen zoals die voor verschillende indicaties in verschillende centra in de praktijk worden gebruikt.

Daarnaast concluderen we dat *fractional laser assisted drug delivery* een opkomende techniek is. In onze visie is de volgende stap de ontwikkeling van geneesmiddelen exclusief voor het doel van *fractional laser assisted drug delivery*. We speculeren over de mogelijke toekomstige rol van *fractional laser assisted drug delivery* in de dermato-oncologie. Ten slotte bespreken we de mogelijkheden van ontwikkeling van zogenoemde *home-based* fractionele lasersystemen. Dergelijke systemen zouden nieuwe perspectieven kunnen bieden voor de behandeling van chronische inflammatoire huidaandoeningen vanuit de thuissituatie.

CORRESPONDENTIEADRES

Arne Meesters

E-mail: a.a.meesters@amsterdamc.nl