

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. S.M. Habib  
F.M. Homan  
Dr. N.A. Kukutsch  
Dr. T.M. Le  
Dr. A.J. Onderdijk  
Prof. dr. T. Rustemeyer

#### 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

#### 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](http://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 Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

#### REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

#### BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

#### VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden (info@grafitext.nl)

#### DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

#### COPYRIGHT

©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;

evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren. **ISSN 0925-8604**

#### SPECIALS TEN BEHOEVE VAN CONGRESSEN/ NASCHOLING/VERGADERINGEN

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

# INHOUD

## 3 Voorwoord: Huidherinneringen

### WETENSCHAP

- 4 Richtlijn Idiopathische axillaire hyperhidrosis: samenvatting
- 8 Gezondheidsraad had voor een polyvalent HPV-vaccin moeten kiezen
- 12 Kennisquiz: dermatologie in beeld
- 14 Kennisquiz: dermatopathologie
- 15 Vitiligo: risico op (pre-)maligniteiten na langdurige UVB lichttherapie
- 16 Lokale immuuntherapie bij melanoom in een vroeg stadium: protocol
- 18 Maligne transformatie van anogenitale lichen sclerosse
- 19 Kennisquiz: dermatoscopie
- 20 Een 5-jarig meisje met breekbaar, niet groeiend haar
- 23 Crisaborolezalf voor constitutioneel eczeem bij jonge kinderen
- 24 Kennisquiz: dermatoscopie
- 25 Lentigo maligna: een nieuwe kijk op een oud probleem
- 29 Intralaesionaal bleomycine in de dermatologie
- 29 Scabiës: welk middel doodt de eitjes (in vitro)?
- 30 Langetermijnresultaten na (hernieuwde) behandeling met PD-1-blokkade voor stadium III/IV melanoom
- 30 Associatie tussen dieet en acne
- 31 Delgocitinizalf voor constitutioneel eczeem
- 31 Psoriasis vulgaris: ixekizumab head-to-head vergeleken met fumaarzuur en methotrexaat
- 34 Kennisquiz: antwoorden dermatologie in beeld
- 36 Kennisquiz: antwoorden dermatopathologie
- 38 Kennisquiz: vervolg en antwoorden dermatoscopie
- 39 Kennisquiz: antwoorden dermatoscopie
- 40 Clascoteronecrème voor de behandeling van acne

### VERENIGING

- 41 In memoriam: Thierry Sampimon
- 42 Wegwijs in richtlijnenland
- 44 Maak kennis met ... Laura Kienhorst

### ILLUSTRATIE OMSLAG

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



# Huidherinneringen

R.C. Beljaards

Het is zo een jaar waarin de wereld in brand lijkt te staan. En associaties tussen de gebeurtenissen en de huid niet moeilijk te vinden zijn. Ik kan het dus weer over corona hebben. En de polarisatie tussen generaties die het virus teweegbrengt. Of over de *Black Lives Matter* beweging. Dat wij als dermatologen de melanocyt beheersen, en speculeren over onze mogelijkheden om pigmentcellen te laten verdwijnen of juist terug te laten keren. En dat de huidskleur wordt bepaald in niet meer dan de buitenste schil van honderd micrometer van een mens, bij uitstek het speelveld van ons huidartsen. Maar het onderwerp is politiek buskruit en ook ik durf mijn vingers er nauwelijks aan te branden. Of over de moordende hitte in de afgelopen weken, al dan niet het gevolg zijnde van klimaatverandering. Ik woon op een steenworp afstand van Zandvoort, niet direct de meest mondaine badplaats. Onverlet al onze dermatologische boodschappen over zon en huid stonden er de afgelopen weken voor mijn voordeur geregeld verkeersinfarcten door mensen die zich massaal naar het hete zand spoedden. Weliswaar beschermd door anderhalve meter, maar niet beschermd door enige vorm van schaduw. Die gevolgen openbaren zich – anders dan corona – niet in enkele dagen, maar na een tiental jaar, dus wie maakt zich druk?

## POSITIEF GEVOLG

Maar net als iedereen ben ik corona-moe. En 'slecht nieuws'-moe. Even geen actualiteitenprogramma's met de doctoren Klavan die eindeloos en ongegeneerd dezelfde antwoorden op hetzelfde thema herhalen. Een positief gevolg van de hele coronacrisis is dat ik – eindelijk – mijn leesachterstand kon inhalen en een tijdelijk halt kon toeroepen aan de immer groeiende stapel boeken die treurig op een leesbeurt lagen te wachten. Alle boeken? Neen, recent ontving ik van een bevriende huisarts een alleraardigst boekje. Het exemplaar heet *Die ene patiënt*, en voor wie het boek niet kent: het is een compilatie van stukjes, eerder verschenen in *de Volkskrant*, waarin artsen die ene patiënt in herinnering brengen die hun leven beslissend veranderde. Hetzij door een medisch relaas zoals de ernst van hun ziekte, maar ook doordat de patiënt onbewust maar onverbidde inzicht verschafte in het medisch handelen van de betreffende arts. De artsen die in het boek aan het woord komen, zijn van velerlei pluimage: psycholoog, huisarts of medisch specialist, variërend van oncoloog tot reumatoloog. Wat mij gaandeweg vooral opviel: geen dermatoloog!

Zou wetenschapsjournalist Ellen de Visser, de schrijfster van de verzamelde interviews, gewoon toevallig geen dermatoloog ontmoet hebben? Of zit hier meer achter? Denkt men dat door

de hoeveelheid patiënten die wij dagelijks zien meteen dat onze contacten vluchtig zijn? Of dat dermatologie slechts een kijkvak is: lichamelijk onderzoek, beschrijven van de efflorescenties en dan een smeersel meegeven? Als dat de perceptie is, dan is dat een *faux pas*. Juist dermatologen zijn levenslang verbonden met hun patiënten, inherent aan de chroniciteit van de meeste huidaandoeningen. Atopisch eczeem, psoriasis alsook huidoncologie zijn het recept van een jarenlange alliantie tussen patiënt en huidarts. Zo kan ik mij persoonlijk een dozijn patiënten herinneren die mijn functioneren als arts duidelijk hebben beïnvloed, of van wie mij hun levensverhaal is bijgebleven. Als oudere jonge dermatoloog zit hier mogelijk een bias in vanwege de hoeveelheid ontmoetingen in de afgelopen dertig jaar, maar ik kan mij nauwelijks voorstellen dat u niet soortgelijke herinneringen heeft.

## INITIATIEF

Vandaar vanaf deze plaats het initiatief om het boek van Ellen de Visser aan te vullen met verhalen over dermatologische patiënten. En de uitnodiging om een stuk te schrijven over "uw ene patiënt", om het even wat de aanleiding daartoe was. De stukjes zijn niet bedoeld om in dit tijdschrift te publiceren, maar als het een mooi aantal wordt, om het – na journalistieke bewerking – te bundelen en als een boek uit te geven.

Ik hoop dat deze oproep positief wordt opgepakt. En dat wij als eindredactie veel bijdragen mogen ontvangen. Onder het motto: "Een dermatologische patiënt is een vriend voor het leven".

### Oproep!

Stuur het verhaal over een beslissende ervaring met één van uw patiënten naar Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl). Wij mikken op stukken van ongeveer 1.000 tot maximaal 1.250 woorden. Wilt u nadere toelichting of overleg? Gebruik dan hetzelfde mailadres.

## CORRESPONDENTIEADRES

Rob Beljaards

E-mail: r.beljaards@nvdv.nl



# Samenvatting richtlijn

## Idiopathische axillaire hyperhidrosis

L.S. van der Schoot<sup>1</sup>, M.T.W. Gaastra<sup>2</sup>, E. de Booi<sup>3</sup>, namens de richtlijnwerkgroep Hyperhidrosis

Deze samenvatting van de richtlijn Idiopathische axillaire hyperhidrosis bevat een overzicht van de aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met idiopathische axillaire hyperhidrosis. De vorige versie van de richtlijn (richtlijn Hyperhidrosis) bestond uit één module, namelijk *Botuline toxine injecties bij axillaire hyperhidrosis*. In de huidige herziening is de richtlijn uitgebreid met twee modules: elektromagnetische ablatie en systemische therapie, twee onderwerpen die behoren tot de meest gangbare behandelingen in de praktijk. Tevens is de reeds bestaande module over behandeling met botulinetoxine geüpdatet.

Hyperhidrosis wordt gekenmerkt door hevig zweten. Hyperhidrosis kan idiopathisch (oftewel primair) zijn of secundair aan gebruik van medicatie of aan andere aandoeningen. Elk deel van het lichaam kan aangedaan zijn. Het komt echter met name voor op de handpalmen, voetzolen en oksels, waar meer eccrine zweetklieren te vinden zijn dan elders op het lichaam. [1] Hyperhidrosis kan zo belastend zijn dat het leidt tot emotionele problemen en verstoring van het dagelijks functioneren. [2] De prevalentie van axillaire hyperhidrosis ligt, afhankelijk van de onderzochte populatie, tussen 0,5% en 5,8%.

### DIAGNOSTIEK EN KLINISCHE KENMERKEN

Met name de anamnese is de basis voor het stellen van de diagnose idiopathische hyperhidrosis. Bij idiopathische hyperhidrosis is er sprake van tenminste 6 maanden excessief zweten zonder secundaire oorzaken (major criterium). Verder dient er sprake te zijn van tenminste vier van de volgende 'minor' criteria: [3]

- Primaire betrokkenheid van de axillae/handpalmen/voetzolen/craniofaciaal;
- Bilateraal en symmetrisch;
- 's Nachts klachtenvrij;
- Tenminste wekelijkse episoden;
- Eerste symptomen voor het 26<sup>e</sup> levensjaar;
- Positieve familieanamnese;
- Verstoring van het dagelijks functioneren.

De Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) wordt gebruikt om de ernst van axillaire hyperhidrosis en de invloed van hyperhidrosis op dagelijkse activiteiten te objectiveren en het behandelresultaat te monitoren. Zie tabel 1. Bij een HDSS  $\geq 3$  is er sprake van een hoge ziektelast.

### BEHANDELING

De eerste keuze in de behandeling van idiopathische axillaire

Tabel 1. Hyperhidrosis Disease Severity Index.

"Hoe scoort u de ernst van uw hyperhidrosis?"

| Score | Antwoord                                                                                    |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Mijn zweten valt niet op en beïnvloedt mijn dagelijkse activiteiten niet.                   |
| 2     | Mijn zweten is dragelijk, maar beïnvloedt regelmatig mijn dagelijkse activiteiten.          |
| 3     | Mijn zweten is nauwelijks dragelijk en het beïnvloedt meestal mijn dagelijkse activiteiten. |
| 4     | Mijn zweten is ondragelijk en beïnvloedt altijd mijn dagelijkse activiteiten.               |

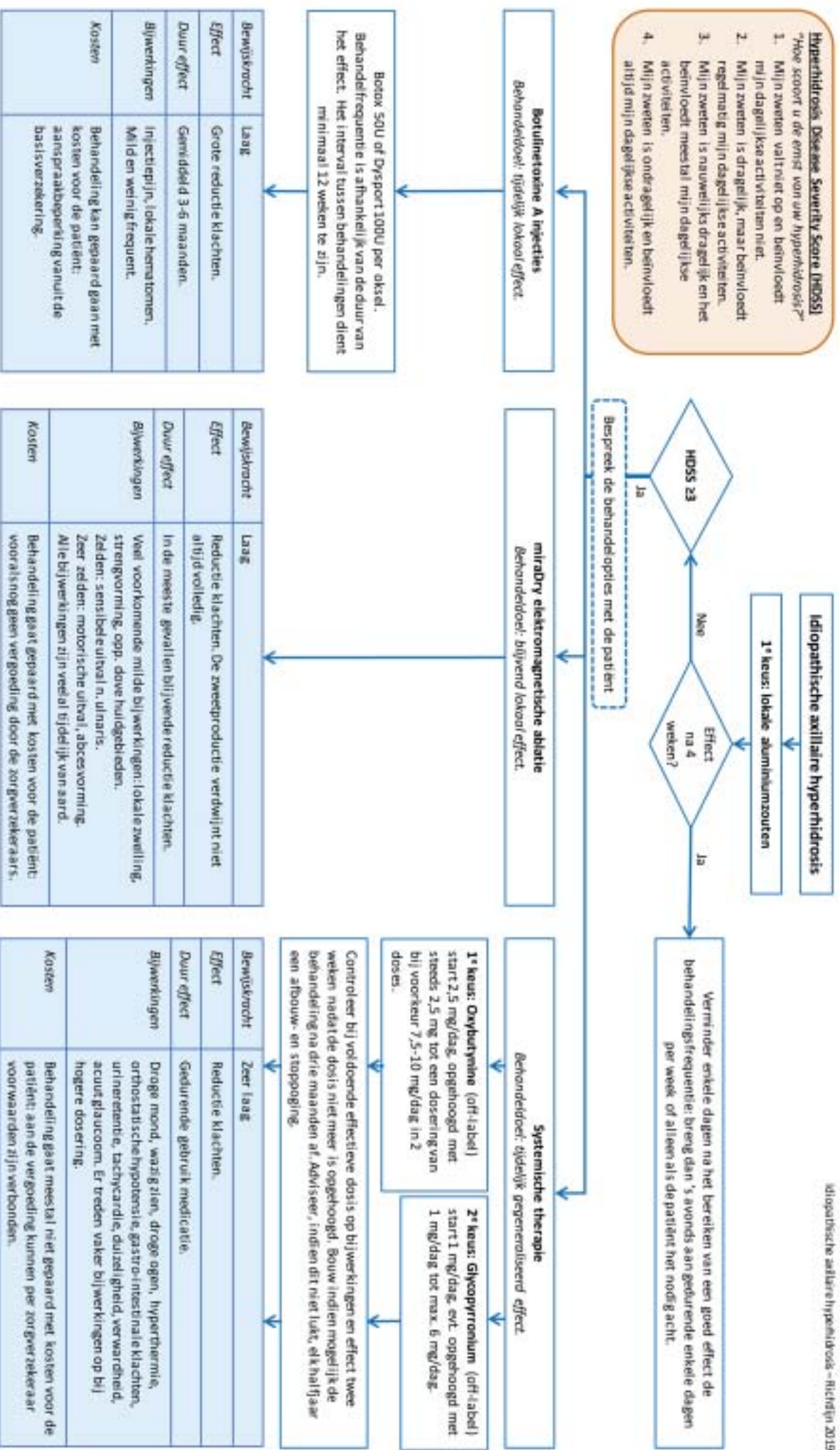
hyperhidrosis is applicatie van lokale aluminiumzouten. Aluminiumchloride oplossing en aluminiumhydroxychloride crème/oplossing zijn geregistreerd voor toepassing bij hyperhidrosis. De patiënt kan dit zelf aanbrengen. Deze behandeloptie is ook eerste keus in de eerste lijn en staat beschreven in de NHG-behandelrichtlijn *Hyperhidrose* uit 2017. Als aluminiumzouten niet effectief zijn, kan de huisarts oxybutynine voorschrijven of de patiënt verwijzen. [4] Behandelingen die vooral worden toegepast in de tweede lijn zijn: injecties met botulinetoxine A (BTX A), elektromagnetische ablatie, iontoforese, chirurgische excisie van zweetklieren (curettage) en sympathectomie. De laatste drie behandelopties zijn in deze richtlijn vooralsnog niet beschreven. Iontoforese is minder geschikt voor axillaire hyperhidrosis, vanwege minder praktische uitvoerbaarheid onder de oksels. Curettage en sympathectomie zijn vanwege het chirurgische karakter en de daarmee gepaard gaande mogelijke bijwerkingen geen eerste keus behandelingen. Zij komen pas in aanmerking bij onvoldoende resultaat van andere behandelingen. Zie voor een overzicht van de behandelopties het stroomschema.

<sup>1</sup> Promovendus, Radboudumc Nijmegen en voorheen arts-onderzoeker, NVDV, Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, Centrum Oosterwal, Noordwest Ziekenhuisgroep en Huid Medisch Centrum Amsterdam

<sup>3</sup> Arts-onderzoeker, NVDV, Utrecht

Tabel 2. Stroomschema behandeling idiopathische axillaire hyperhidrosis.





## Botulinetoxine A

Botulinetoxine A (BTX A) is een neurotoxine, geproduceerd door de bacterie *Clostridium botulinum*. BTX A inhibeert de afgifte van acetylcholine bij de perifere cholinerge sympatische zenuwuiteinden en bij de parasympatische neuronen. De werking van BTX A is tijdelijk. [5] Het effect van BTX A-injecties houdt gemiddeld 3-6 maanden aan. Bijwerkingen van BTX-injecties zijn met name injectiepijn en lokale hematomen. Lidocaïne in combinatie met fysiologisch zout als oplosmiddel voor BTX A-poeder kan injectiepijn reduceren. Behandeling met BTX A kan gepaard gaan met kosten voor de patiënt. Patiënten met HDSS  $\geq 3$  bij wie behandeling met aluminiumzouten onvoldoende effect had of bijwerkingen gaf, komen in aanmerking voor behandeling met BTX A-injecties, gezien de vergelijkbare werkzaamheid, het reversibele effect en de weinige bijwerkingen in vergelijking met elektromagnetische ablatie en systemische therapie. Daarbij kan men kiezen voor Botox 50U of Dysport 100U per oksel.

## Elektromagnetische ablatie

Bij de miraDry elektromagnetische ablatie wordt gebruikt gemaakt van elektromagnetische straling. Door de lokale warmte ontstaat thermolyse, wat de apocriene en eccrine zweetklieren vernietigt of dermate beschadigt dat hun functioneren sterk afneemt. [6] Zweetklieren die weg zijn, kunnen niet teruggroeien. De zweetproductie verdwijnt echter meestal niet volledig. Bij de behandeling is er ook een afname van het aantal haarfollikels. Veel voorkomende milde bijwerkingen zijn lokale zwelling, oppervlakkige dove huidgebieden in de oksel of aan de binnenzijde van de bovenarm en strengvorming (mogelijk ten gevolge van obstructie van lymfevaten). Zeldzame bijwerkingen zijn sensibele zenuwuitval van met name de nervus ulnaris en beperkte motorische uitval (zeer zelden). Tevens zijn er incidentele meldingen van abcesvorming. Beschreven bijwerkingen zijn veelal tijdelijk. MiraDry elektromagnetische ablatie is een behandeloptie bij patiënten met HDSS  $\geq 3$ , bij wie behandeling met aluminiumzouten onvoldoende effect had of teveel bijwerkingen gaf. De ervaring van de werkgroep is dat dit in de meeste gevallen blijvende reductie van hyperhidrosis klachten oplevert.

## Systemische therapie

Anticholinergica hebben een remmend effect op de prikkeloverdracht door acetylcholine in het zenuwstelsel. Ze worden off-label gebruikt bij zowel gelokaliseerde als gegeneraliseerde hyperhidrosis. Oxybutynine wordt het meest gebruikt. Glycopyrronium is een alternatief. De grootste belemmering bij het voorschrijven van beide middelen is het risico op anticholinerge bijwerkingen. Het risico op ernstige bijwerkingen is beperkt. Bijwerkingen treden vaker op bij een hogere dosering. Door de dosering langzaam op te hogen, gebeurt dit minder vaak. Bespreek de bijwerkingen met de patiënt. Anticholinergica moet men voorzichtig gebruiken bij ouderen omdat deze middelen de cognitieve functie kunnen aantasten. Behandeling met oxybutynine is een behandeloptie bij patiënten met een HDSS  $\geq 3$ , bij wie behandeling met aluminiumzouten onvoldoende effect had of te veel bijwerkingen gaf.

Als er naast axillaire hyperhidrosis ook sprake is van elders gelokaliseerde of gegeneraliseerde hyperhidrosis kan dit een extra argument zijn te kiezen voor systemische therapie. Oxybutynine heeft de voorkeur boven glycopyrronium in verband met de hogere kwaliteit van wetenschappelijk bewijs en lagere kosten.

## Organisatie van zorg

Idiopathische axillaire hyperhidrosis is een aandoening die huisartsen en dermatologen regelmatig zien, waarbij de ernst van de aandoening en de reactie op de behandeling bepalen wie wat doet. Dat vereist goede samenwerking en het maken van lokale afspraken. Binnen de tweede lijn kan onderling worden verwezen, bijvoorbeeld naar centra waar bepaalde behandelingen zoals elektromagnetische ablatie plaatsvinden. Een patiënt met idiopathische axillaire hyperhidrosis kan worden terugverwezen naar de huisarts als de klachten voor de patiënt acceptabel zijn.

## Controle en voorlichting

De effectiviteit van elke ingezette behandeling is objectiveerbaar via de HDSS. Controle kan men in het algemeen beperkt houden tot een instructie aan de patiënt om contact op te nemen wanneer het karakter van de transpiratie verandert of er nieuwe klachten ontstaan die secundaire hyperhidrosis doen vermoeden. Voor alle behandelingen geldt dat de patiënt opnieuw contact kan opnemen bij onvoldoende effect van een behandeling. Het is belangrijk dat de voorlichting van verschillende zorgverleners (huisarts, dermatoloog/chirurg en apotheker) aan patiënten met hyperhidrosis op elkaar zijn afgestemd. De informatie op [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl) en [apotheek.nl](http://apotheek.nl) is afgestemd op de NHG-behandelrichtlijn Hyperhidrose 2017 en op de NVDV-richtlijn *Idiopathische axillaire hyperhidrosis* 2019.

## LITERATUUR

1. Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. II. Disorders of sweat gland function. *J Amer Acad Dermatol*. 1998;20(5 Pt 1):713-26.
2. Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, Kütt S, Kozma C, Teale C. Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment. *Dermatology*. 2006;212(4):343-53.
3. Walling HW. Clinical differentiation of primary from secondary hyperhidrosis. *J Amer Acad Dermatol*. 2011;64(4):690-5.
4. de Jongh E, Verduijn MM. NHG-behandelrichtlijn Hyperhidrose. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), 2017. Online beschikbaar op [www.nhg.org](http://www.nhg.org). Laatst geraadpleegd op 09-07-2019.
5. Münchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *Br Med J*. 2000;320(7228):161-5.
6. Jacob C. Treatment of hyperhidrosis with microwave technology. *Semin Cutan Med Surg*. 2013;32:2-8.

## CORRESPONDENTIEADRES

Evelien de Booij

E-mail: [e.debooij@nvdv.nl](mailto:e.debooij@nvdv.nl)



# Gezondheidsraad had voor een polyvalent HPV-vaccin moeten kiezen

C.J.M. van der Vleuten<sup>1</sup>, J.M. Oldhoff<sup>2</sup>, D. Pajkrt<sup>3</sup>, R.N.P.M. Rinkel<sup>4</sup>, J.F.A.M. van Bergen<sup>5</sup>

**De Gezondheidsraad doet in haar recente advies over HPV-vaccinatie ter voorkoming van HPV-gerelateerde kanker géén uitspraak over het type vaccin. Een gemiste kans, denken wij. Want het humaan papillomavirus (HPV) kan naast maligniteiten ook anogenitale wratten en larynxpapillomatose veroorzaken; aandoeningen met een grote impact door ziektelast en kosten. Wanneer de Gezondheidsraad expliciet voor brede HPV-vaccins had gekozen, zouden deze niet-oncogene HPV-types ook relatief eenvoudig en effectief aangepakt kunnen worden.**

Het advies van de Gezondheidsraad over de HPV-vaccinatie binnen het Rijksvaccinatieprogramma voor meisjes én jongens op de leeftijd van 9 jaar, zal een belangrijke invloed hebben op de incidentie van HPV-gerelateerde kanker door bescherming tegen hoogrisico-HPV-types 16 of 18. [1,2] De Gezondheidsraad heeft in haar advies de ziektelast van andere, benigne HPV-gerelateerde aandoeningen niet meegenomen en spreekt zich niet uit over het type vaccin. Ze concludeert dat er op dit moment nog te weinig gegevens beschikbaar zijn om een voorkeur uit te spreken voor een van de vaccins. Toch kan een breed 4- of 9-valent HPV-vaccin (dat ook beschermt tegen de niet-oncogene HPV-types 6 en 11) benigne HPV-gerelateerde aandoeningen, zoals anogenitale wratten en larynxpapillomatose, voorkomen. Dit bespaart veel kosten en leed. [3]

## ANOGENITALE WRATTEN EN LARYNXPAPILLOMATOSE

Anogenitale wratten (AGW, ofwel condylomata acuminata) is een van de meest voorkomende soa's in Nederland en de meest voorkomende virale soa wereldwijd. De incidentie in de huisartsenpraktijk was in 2017 ongeveer 2,4 per 1000 personen. [4] Wanneer de Gezondheidsraad expliciet voor brede HPV-vaccins had gekozen, zouden niet-oncogene HPV-types ook relatief eenvoudig en effectief aangepakt kunnen worden.

Iedereen kan AGW krijgen, jong en oud. Een infectie met niet-oncogene HPV-types (6 en 11) die AGW veroorzaken, ontstaat door seksueel contact, maar kan ook bij veilige seks optreden omdat condoomgebruik niet altijd tegen HPV-besmetting beschermt. Besmetting kan incidenteel ook optreden via vingers of handdoeken.

Het HPV-virus dat AGW veroorzaakt, kan daarnaast larynxpapillomatose veroorzaken, waarbij papillomen op het slijmvlies van het strottenhoofd groeien, die tot stem- en ademhalingsproblemen leiden. Larynxpapillomatose kan ontstaan door perinatale transmissie via het geboortekanaal. [5] Beperkte gegevens wijzen erop dat larynxpapillomatose voorkomt bij 4 tot 7 per 100.000 personen. [5]

## IMPACT

Ondanks het frequent voorkomen van AGW vindt de Gezondheidsraad de ernst van AGW onvoldoende om vaccinatie te overwegen. AGW geven over het algemeen weinig symptomen en genezen bij een deel van de patiënten binnen twee jaar spontaan. Het voordeel van bescherming tegen AGW als gunstig neveneffect wordt door de Gezondheidsraad niet meegenomen in haar advies.

Maar voor de patiënt zijn AGW wél heel belastend en stigmatiserend. Om die reden wordt vaak direct met behandeling gestart, met een grote kans op recidief. De subjectieve klachten, frequente recidieven en stigmatisering geven een grote lijdensdruk [6,7] Schaamte staat het aangaan van een relatie soms in de weg.

Laryngeale papillomatose leidt tot operaties en ziektelast.

Na besmetting met HPV kunnen huidafwijkingen zoals AGW ontstaan, maar de infectie kan ook latent aanwezig zijn en pas later AGW veroorzaken, bijvoorbeeld tijdens de zwangerschap, immuunsuppressie of hiv-infectie. Bij immuungecompromiteerden zijn AGW een ernstig bijkomend probleem en zeer

<sup>1</sup> Dermatoloog, secretaris domeingroep SOA NVDV; afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

<sup>2</sup> Dermatoloog, lid domeingroep SOA NVDV; afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen

<sup>3</sup> Kinderarts infectioloog-immunoloog, afdeling Kindergeneeskunde/Immunologie Amsterdam UMC – locatie AMC, Amsterdam

<sup>4</sup> Kno-arts namens de NVKNO, afdeling KNO hoofd-halschirurgie, Amsterdam UMC – locatie VUmc, Amsterdam

<sup>5</sup> Hoogleraar soa en hiv in de eerste lijn, huisarts, programmaleider Professionals Soa Aids Nederland, Afdeling Huisartsgeneeskunde, Amsterdam, Nederland. Tevens: Adviseur soa-bestrijding, Centrum Infectieziektebestrijding RIVM, Bilthoven

therapieresistent. [8] Uit een Deens onderzoek bleek de hazard-ratio 3,4 voor AGW bij donornierpatiënten vergeleken met de controlegroep. [9]

Met de nieuwe donorwet neemt het aantal orgaantransplantaties naar verwachting toe, wat vaker kan leiden tot uitgebreide, niet-behandelbare HPV-infecties, die een grote impact op de kwaliteit van leven hebben. [10]

## KOSTEN

HPV-gerelateerde infecties met AGW en laryngeale papillomatose als gevolg leiden tot hoge kosten. De directe zorgkosten gerelateerd aan AGW bedragen in Nederland ongeveer 9 miljoen euro per jaar. [11-14] Internationale analyses waarin naast baarmoederhalskanker ook andere HPV-gerelateerde aandoeningen waren meegenomen (waaronder AGW) leverden een incrementele kosten-batenverhouding (ICER) op die gemiddeld 2,9 keer gunstiger is dan de analyses met alleen baarmoederhalskanker als eindpunt. [15]

## TYPE VACCIN

De 4- en 9-valente vaccins beschermen tegen hoogrisico oncogene HPV-types, maar ook tegen de HPV-types 6 en 11, die verantwoordelijk zijn voor 90% van de AGW-gevallen.

Vaccinatie met het 4-valente vaccin is effectief tegen AGW. [16] Het vaccin bleek 79 tot 97% van de AGW te voorkomen, afhankelijk van de HPV-status van de gevaccineerde groep. In veel landen vaccineert men daarom met een breed vaccin, waarbij een (sterke) reductie in AGW is te zien. [3,17] Zo daalde het aantal diagnoses van AGW bij vaccinatie met het 4- of 9-

valent vaccin met 67% ten opzichte van de prevaccinatieperiode en in landen met een hogere participatie (> 50%) zou AGW bijna zijn verdwenen. [18-19]

Het 9-valente vaccin is wat betreft immunogeniciteit niet-inferieur gebleken ten opzichte van het 4-valente vaccin voor HPV-infecties met type 6 en 11, en is waarschijnlijk even goed werkzaam tegen AGW. [20]

Ook de incidentie van larynxpapillomatose daalt significant na introductie van een 4-valent vaccin. [21] In Australië is het aantal gevallen van larynxpapillomatose sinds de introductie van vaccinatie met een breed vaccin afgenomen van 0,16 per 100.000 personen in 2012 tot 0,02 per 100.000 personen in 2016. [22]

De bescherming tegen HPV-gerelateerde kanker is met 4- of 9-valente vaccins even groot. [5] Met het oog op een zo uitgebreid mogelijke bescherming, gaat onze voorkeur uit naar een zo breed mogelijk vaccin.

## CONCLUSIE

Werkzaamheid tegen niet-oncogene HPV-infecties beschouwt de Gezondheidsraad als gunstig neveneffect van HPV-vaccinatie met brede vaccins. Dit vormt geen doorslaggevend argument in haar advies omdat het geen aandoeningen met ernstige gevolgen betreft. Wij grijpen echter de kans om ons hierover uit te spreken, want AGW en papillomatose hebben een grote ziektelast en brengen veel kosten met zich mee. Door nu niet te kiezen voor een breed vaccin wordt een serieuze kans gemist om dit gezondheidsprobleem op een relatief eenvoudige manier effectief uit te bannen. [19]

# FOKKE & SUKKE LATEN HUN KINDEREN MEEBESLISSEN OVER DE HPV-PRIK

WAT WIL JE LIEVER:  
AUTISME...

...OF  
PENISKANKER?



## Commentaar Gezondheidsraad

**G.G. Kenter** | Emeritus hoogleraar gynaecologische oncologie, Amsterdam UMC en AVL/NKI, Amsterdam, voorzitter commissie Vaccinatie tegen HPV

Van der Vleuten et al. pleiten voor toepassing van het 4- of liever nog 9-valente vaccin. Zij noemen het een gemiste kans dat de Gezondheidsraad zich niet uitspreekt over de vaccinkeuze vanwege de mogelijkheid om met dit vaccin ook benigne HPV-gerelateerde aandoeningen, zoals genitale wratten en larynxpapillomen, te voorkomen. Zij wijzen op de grote ziektelast met bijkomende kosten die deze afwijkingen met zich meebrengen, afwijkingen die voorkomen kunnen worden door gebruik te maken van een vaccin dat ook tegen de gerelateerde HPV-types 6 en 11 beschermen. Momenteel wordt gevaccineerd met een bivalent vaccin gericht tegen HPV-types 16 en 18.

Graag licht ik de keuze van de Gezondheidsraad toe. De commissie HPV van de Gezondheidsraad heeft ervoor gekozen om zich te richten op het voorkomen van HPV-gerelateerde kankersoorten en niet op alle HPV-gerelateerde soa's, mede gelet op de acceptatie in de bevolking. Dit kan met alle drie beschikbare vaccins. Door op dit moment te kiezen voor een 4- of 9-valent vaccin, zou er een signaal van de Gezondheidsraad uit kunnen gaan dat het huidige vaccin niet goed genoeg is. Zowel genitale wratten als larynxpapillomen veroorzaken een flinke ziektelast voor degenen die erdoor worden getroffen, daar is de Gezondheidsraad het over eens, maar ze zijn niet lethaal.

De Gezondheidsraad heeft gepleit voor nader wetenschappelijk onderzoek om de effectiviteit en kosten van de drie beschikbare vaccins te berekenen. Ook kruisbescherming is daar een onderdeel van. Mocht een dergelijk onderzoek, dat momenteel wordt voorbereid, tot een uitkomst leiden die toepassing van een ander dan het huidige vaccin aanbeveelt, dan levert dat extra winst op voor bovengenoemde benigne afwijkingen. Tot die tijd komt een pleidooi voor een van de drie vaccins te vroeg.

### LITERATUUR

1. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen HPV. Den Haag: Gezondheidsraad, 2019.
2. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364:401-11.
3. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63:519-27.
4. Slurink IAL, van Aar F, Op de Coul ELM, et al. Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2018. Bilthoven: RIVM, 2019.
5. Schurink TM, De Melker HE. HPV vaccination: background information for the Dutch Health Council. Bilthoven: RIVM, 2017.
6. Lee TS, Kothari-Talwar S, Singhal PK, et al. Cross-sectional study estimating the psychosocial impact of genital warts and other anogenital diseases in South Korea. *BMJ Open*. 2019;9:e025035.
7. Van der Snoek EM, Couwenberg SM, Lammers AM, Van Loon AM. Anogenital warts: influence on quality of life in Dutch soldiers. *Sex*

*Transm Dis*. 2013;40:650-1.

8. Egelkraut EM. The biology of genital human papillomaviruses. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al. Sexually transmitted diseases. Fourth edition. New York: McGraw-Hill, 2008:463-87.
9. Larsen HK, Thomsen LT, Haedersdal M, Dehlendorff C, Sorensen SS, Kjaer SK. Risk of genital warts in renal transplant recipients. A registry-based, prospective cohort study. *Am J Transplant*. 2019;19:156-65.
10. Nederlandse Transplantatie Stichting. Jaarverslag 2018. Nieuwe kansen omarmen. Leiden: Nederlandse Transplantatie Stichting, 2019.
11. RIVM. Genitale wratten. Bilthoven: RIVM, 2019.
12. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, Kanter T, Tan SS. Kostenhandleiding: methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economisch evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen: Zorginstituut Nederland, 2015.
13. Langley PC, White DJ, Drake SM. Patterns of treatment and resource utilization in the treatment of external genital warts in England and Wales. *Int J STD Aids*. 2004;15:473-8.
14. Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, et al. Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2013;13:75.
15. Suijkerbuijk AWM, Donken R, Lugner AK, et al. The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:361-75.
16. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:325-39.
17. Patel C, Brotherton JML, Pillsbury A, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018;23:30-40.
18. Drolet M, Benard E, Perez N, Brisson M. HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394:497-509.
19. Read TRH, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2011;87:544-7.
20. European Medicines Agency. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voor Gardasil 9. Amsterdam: European Medicines Agency, 2015.
21. Devereill M, Phu A, Zurynski Y, Elliott E. Australian Paediatric Surveillance Unit Annual Report, 2016. *Commun Dis Intell*. 2017;41:E284-9.
22. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, et al. A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination programme. *J Infect Dis*. 2018;217:208-12.

Dit artikel verscheen eerder als: van der Vleuten C., Oldhoff M., Pajkrt D, Rinkel R, van Bergen J. Gezondheidsraad had voor een polyvalent HPV-vaccin moeten kiezen. *Huisarts Wet* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12445-020-0581-1>.

### CORRESPONDENTIEADRES

Carine van der Vleuten

E-mail: carine.vandervleuten@radboudumc.nl





# Dermatologie in beeld

E.J.J. Kallen<sup>1</sup>, T.B.J. Demeyere<sup>2</sup>, S.R.P. Dodemont<sup>3</sup>



*Figuur 1 en 2. Klinische presentatie: een 9x6 mm grote, matig tot scherp begrensde, ovale licht erythemateuze vast elastische nodulus.*

Een 32 jaar oude vrouw presenteerde zich sinds twee maanden met een huidafwijking op de voorzijde van de rechterschouder. Deze is begonnen als een 'puistje'. De laesie groeit niet meer, is niet pijnlijk en jeukt ook niet. Patiënte heeft een blanco voorgeschiedenis, gebruikt geen medicatie en de familieanamnese is negatief voor cutane maligniteiten. Bij lichamelijk onderzoek zien we op de ventrale zijde van de rechterschouder een 9x6 mm grote, matig tot scherp begrensde, ovale licht erythemateuze vast elastische nodulus bij een huidtype III volgens Fitzpatrick (figuur 1 en 2).



## (FIGUUR 1 EN 2)

1. Wat is op basis van het klinisch beeld uw differentiaaldiagnose?
2. Wat is in dit geval het meest aangewezen beleid?

De antwoorden vindt u op pagina 34.

## CORRESPONDENTIEADRES

Emily Kallen

E-mail: emily.kallen@hotmail.com

<sup>1</sup> Semi-arts dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

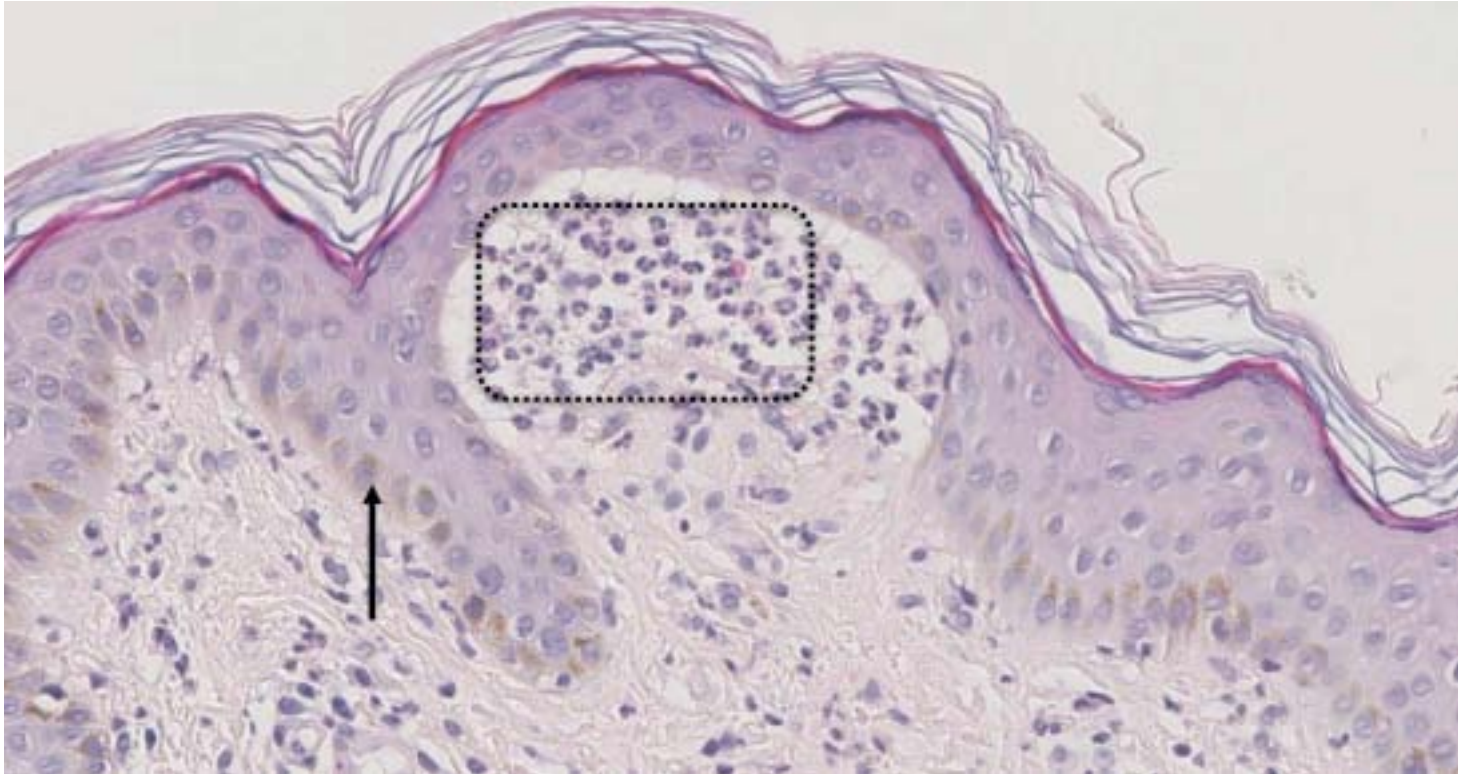
<sup>2</sup> Patholoog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

<sup>3</sup> Dermatoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven en Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht



# Dermatopathologie

T. Middelburg<sup>1</sup>, A.M.R. Schrader<sup>2</sup>, J. Damman<sup>3</sup>, P.K. Dikrama<sup>4</sup>



Figuur 1.

De histopathologie van vesiculobulleuze dermatosen dient op een systematische wijze te worden beoordeeld om tot een adequate differentiële diagnose te komen (zie hiervoor het overzichtsartikel in *NTvDV* nummer 5, 2018). Bij onderstaande casus kunt u deze systematiek toepassen. Om het accent te

leggen op de histologie worden de klinische gegevens van de casus niet vermeld. De quizbespreking wordt afgesloten met een tabel *Van kliniek naar histologie* waarin de klinische bevindingen worden vermeld met het bijbehorende histopathologische kenmerk.

## (FIGUUR 1)

### 1. Wat is het niveau van splijting?

- a) subcorneaal
- b) intragranulair
- c) suprabasaal
- d) subepidermaal

### 2. Stelling: er is sprake van papillair oedeem

- a) waar
- b) niet waar

### 3. Wat wordt aangegeven met de zwarte pijl?

- a) melaninepigment in keratinocyt
- b) lineaire depositie van IgA
- c) ijzerpigment in histiocyten
- d) pigmentincontinentie ten gevolge van een lichenoïde ontsteking
- e) *advanced glycation endproducts* deposities

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, KM Surgical, Christchurch, Nieuw-Zeeland

<sup>2</sup> Aios Pathologie, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden

<sup>3</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

**4. Wat wordt aangegeven in het kader?**

- a) munromicroabces
- b) scabiësmijt
- c) lichenoid infiltraat met basale vacuolisatie
- d) wigvormig infiltraat
- e) papillair microabces

**5. Wat is te verwachten bij direct IF-onderzoek?**

- a) granulaire deposities van IgA in de papillaire dermis
- b) negatieve IF
- c) lineaire deposities van IgG langs de basaalmembraan
- d) IgG-deposities rondom de capillairen

**6. De histopathologische bevindingen passen het beste bij:**

- a) pustulaire psoriasis
- b) scabiës
- c) dermatitis herpetiformis
- d) bulleuze lichen planus
- e) culicosis
- f) bulleus pemfigoïd
- g) bullosis diabeticorum

**De antwoorden vindt u op pagina 36.**

**CORRESPONDENTIEADRES**

Petra Dikrama

**E-mail:** p.k.dikrama@erasmusmc.nl



**IN HET KORT**



## Vitiligo: risico op cutane (pre-)maligniteiten na langdurige UVB lichttherapie

**A.L. Nguyen** | Aios Dermatologie, LUMC, Leiden | Ly Nguyen: a.l.nguyen@lumc.nl

Voor de maximale duur van toepassing van smalspectrum-UVB lichttherapie bij vitiligo luidt het advies: twee jaar. Vanwege de nog onbekende langetermijnrisico's op huidmaligniteiten. Bae et al. onderzochten in een grootschalige, Zuid-Koreaanse, retrospectieve cohortstudie de risico's op het ontwikkelen van cutane (pre-)maligniteiten onder vitiligopatiënten ( $\geq 20$  jaar), behandeld met smalspectrum-UVB lichttherapie van 2008 tot en met 2017. Bron voor de data: de database van de Koreaanse nationale ziektekostenverzekeringen. Hazard ratio's (HR) werden berekend in een multivariate Cox proportionele hazard regressie model, waarbij er werd gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. De primaire uitkomstmaten: actinische keratose, ziekte van Bowen, niet-melanoom huidkanker en melanoom.

Van de 60.321 vitiligo patiënten hadden er 20.105 patiënten geen lichttherapie ondergaan, 4182 patiënten  $\geq 200$  sessies en 717 patiënten  $\geq 500$  sessies smalspectrum-UVB lichttherapie. Tijdens de studieperiode constateerde men 219 keren actinische keratosen, 16 keren ziekte van Bowen, 79 keren niet-melanoom huidkanker en 34 melanomen. Smalspectrum-UVB behandeling was niet geassocieerd met een verhoogd risico op de ziekte van Bowen, niet-melanoom huidkanker of melanoom, ongeacht het aantal lichttherapiesessies. Men zag wel een verhoogd risico gezien op het ontwikkelen van actinische keratose bij patiënten behandeld met  $\geq 200$  sessies smalspectrum-UVB lichttherapie (gecorrigeerde HR 2.269, 95% BI 1.530-3.365,  $P < 0.001$ ).

### CONCLUSIE

Langetermijnbehandeling met smalspectrum-UVB lichttherapie was in deze studie niet geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van huidmaligniteiten. Een kanttekening hierbij is de duur van de follow-up. Er was wel een significant verhoogd risico op actinische keratose bij  $\geq 200$  sessies smalspectrum-UVB lichttherapie. Wat ontbrak in de studie: gedetailleerde informatie over de vitiligo, cumulatieve dosis van lichttherapie en confounding factoren zoals huidtype, zonexpositie, zonbescherming en gebruik van immosuppressiva. Voorzichtigheid is geboden bij het extrapoleren van deze data naar patiënten met andere huidtypes en etniciteiten.

*Bae JM, Ju HJ, Lee RW, et al. Evaluation of skin cancer and precancer in patients with vitiligo treated with long-term narrowband UV-B Phototherapy. JAMA Dermatology. 2020 Mar. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0218.*



# Lokale immuuntherapie bij melanoom in een vroeg stadium – protocol synopsis voor een gerandomiseerde fase 2-studie

J.C.L. Notohardjo<sup>1</sup>, M.W. Bekkenk<sup>2</sup>, M.P. van den Tol<sup>3</sup>, A.J.M. van den Eertwegh<sup>4</sup>, T.D. de Gruijl<sup>5</sup>

**Op dit moment zijn er na chirurgische excisie van de primaire tumor geen adjuvante behandelopties beschikbaar voor patiënten met een stadium I-II melanoom. Eerdere studies naar lokale toediening van CpG-B, een Toll-like-receptor-9 (TLR-9) agonist, op de excisieplek van het primaire melanoom lieten veelbelovende resultaten zien in patiënten met een stadium I-II melanoom. Het doel van de INTRIM-studie is bevestiging van deze resultaten in een grotere groep patiënten met stadium II melanoom.**

## INLEIDING

De incidentie van melanoom neemt jaarlijks toe. In 2018 stelde men in Nederland bij 7.046 nieuwe patiënten de diagnose melanoom [1], met voor het overgrote deel (85 tot 90 procent) een stadium I of II melanoom. [2] De behandeling bestaat uit een chirurgische resectie van het melanoom (en eventueel de schildwachtklier) met curatieve intentie, gevolgd door een *wait-and-see-beleid*. Patiënten met een hoog-risico stadium III melanoom komen tevens in aanmerking voor adjuvante behandeling met anti-PD1 of BRAF/MEK-remmers ter verkleining van de recidiefkans. Deze systemische behandeling met anti-PD1 of BRAF/MEK-remmers is belastend en kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen. Bovendien is het erg kostbaar. [3-4] Voor patiënten met een stadium I-II melanoom zijn op dit moment geen (neo)adjuvante behandelopties beschikbaar. Ondanks de relatief gunstige prognose voor stadium I-II melanoom, bestaat er een risico op het ontwikkelen van een recidief en laten de 10-jaarsoverlevingspercentages [5] zien dat er voor deze groep van patiënten nog de nodige ruimte is voor verbetering. CpG-B, afgeleid van bacterieel DNA, is een oligonucleotide dat sterk bindt aan Toll-like-receptor-9 (TLR-9). TLR-9 is onder andere aanwezig op dendritische cellen, B cellen en NK-cellen. Binding van deze receptor leidt tot de activering van zogenaamde plasmacytoïde dendritische cellen en aanmaak van type-I interferonen, wat bijdraagt aan de activering van de anti-tumor immuunrespons. [6] Het voordeel van behandeling met CpG-B is dat het relatief goedkoop en eenvoudig is, zonder ernstige bijwerkingen. [7] Erder onderzoek met lokale injectie met CpG-B, eventueel in combinatie met het cytokine GM-CSF, liet veelbelovende resultaten zien in de behandeling van stadium I en II melanoom. Patiënten kregen 7 dagen voor de schildwachtklierprocedure een eenmalige intradermale injectie CpG-B (CPG-7909) of placebo op de plaats van de primaire tumor excisie toegediend.

Vergeleken met patiënten die met placebo waren geïnjecteerd, was bij met CpG-B geïnjecteerde patiënten sprake van meer geactiveerde dendritische cellen in de schildwachtklier, alsmede meer geactiveerde NK-cellen, en meer tumor-specifieke T-cellen; de laatste zowel in de schildwachtklier als in het bloed. Daarnaast vonden we in de schildwachtklieren van met CpG-B geïnjecteerde patiënten minder vaak melanoom-metastasen dan in de schildwachtklieren van de patiënten met placebo injectie. Dit wekte het vermoeden dat de versterking van de immuunrespons in de regionale lymfeklieren in staat is om melanoommetastasen in een vroeg stadium op te ruimen. Uiteindelijk vonden we na een mediane follow-up van ruim 7 jaar, dat CpG-B ook resulteerde in een verbetering van de recidiefvrije overleving. Van de 30 patiënten die met CpG-B waren geïnjecteerd, kregen 2 patiënten een recidief van de ziekte, en van de 22 patiënten die met placebo geïnjecteerd waren, kregen 9 patiënten een recidief van de ziekte. [7] In deze gerandomiseerde fase 2-studie, onderzoeken we het effect van de lokale behandeling met CpG-B IMO-2125 bij patiënten met een stadium II melanoom.

## METHODE

### Opzet van de studie

De INTRIM-studie is een dubbelblind, gerandomiseerde fase 2-studie (figuur) en is geregistreerd bij ClinicalTrials.gov. In totaal zullen we deze studie 214 patiënten includeren met een stadium II melanoom en een Breslowdikte groter dan 2 mm (pT3-4cNoMo), die gepland staan voor een re-excisie en schildwachtklierprocedure. Patiënten die voor de studie in aanmerking komen worden (1:1) gerandomiseerd om 7-10 dagen voorafgaand aan de re-excisie en schildwachtklierprocedure een intradermale injectie met het middel IMO-2125 (Tilsotolimod®) of placebo te krijgen, op de plaats van de excisie van het primaire melanoom.

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, Afdeling Medische Oncologie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Cancer Center Amsterdam

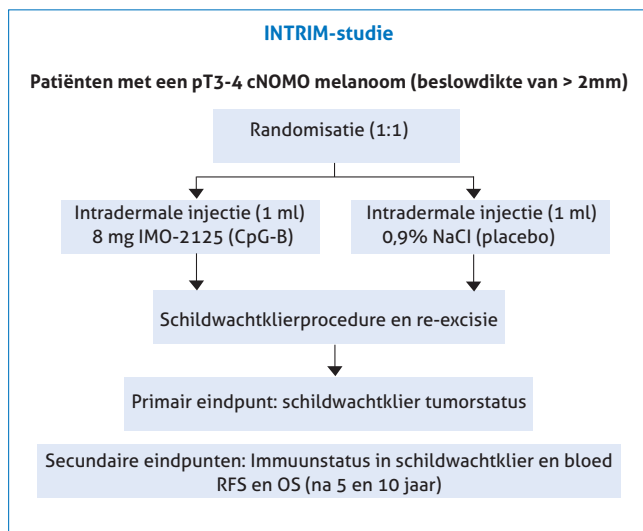
<sup>2</sup> Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Cancer Center Amsterdam

<sup>3</sup> Oncologisch Chirurg, Afdeling Chirurgie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Cancer Center Amsterdam

<sup>4</sup> Medisch Oncoloog, Afdeling Medische Oncologie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Cancer Center Amsterdam

<sup>5</sup> Onderzoeker, Afdeling Medische Oncologie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Cancer Center Amsterdam





Figuur. Studieopzet INTRIM-studie.

Het primaire eindpunt is de tumorstatus van de schildwachtlier. Secundaire eindpunten zijn de immuunstatus in de schildwachtlier en in het bloed, en de recidiefvrije- en de algehele overleving na 5 en 10 jaar.

De belangrijkste inclusiecriteria zijn als volgt: histologisch bevestigde maligne melanoma cutis met een Breslowdikte >2.0 mm, in aanmerking komend voor een re-excisie en een schildwachtlierprocedure, WHO-performance score van ≤1. Daarnaast dienen vruchtbare mannen of vrouwen in te stemmen met het gebruik van effectieve anticonceptie tot minimaal 90 dagen na de intradermale toediening. Patiënten met pathologisch bevestigde locoregionale- of afstandsmetastasen, die een andere maligniteit in de laatste 3 jaar hebben gehad, en patiënten met een actieve infectie of auto-immuunziekte kunnen niet deelnemen aan de INTRIM-studie (tabel).

### Statistiek

Bij de geselecteerde groep patiënten met een pT3-4cNOMO melanoom verwachten we een tumor positief schildwachtlierpercentage van ongeveer 32% in de placebogroep. [1] De verwachting is om dit percentage te verlagen naar 17%. Op basis van deze percentages zullen er voor een eenzijdige Z-test

( $p < 0.05$ ) in totaal 107 patiënten per behandelarm nodig zijn. Een interim-analyse wordt uitgevoerd na de inclusie van 54 patiënten in iedere arm.

### Sub-studie: immuun monitoring

In totaal bekijken we bij 20 patiënten, uit geselecteerde ziekenhuizen, de immuunstatus in de schildwachtlier en in het perifere bloed.

### Verwijzende centra en inclusie

De INTRIM-studie is goedgekeurd door de Medisch-Ethische Toetsingscommissie VUmc en momenteel geopend voor inclusie. Alle ziekenhuizen in Nederland kunnen zonder lokale METC-goedkeuring meedoen aan de studie. De gehele behandeling en follow-up vindt plaats bij de eigen specialist van het verwijzende centrum, met uitzondering van de *informed consent*-procedure en de intradermale toediening. Geïnteresseerden kunnen contact opnemen met het studieteam via [intrim@amsterdamumc.nl](mailto:intrim@amsterdamumc.nl)

### LITERATUUR

1. Incidentie melanoom van de huid en externe genitaliën. <https://cijfersoverkanker.nl>. Geraadpleegd op Februari 2020.
2. Huidkanker in Nederland. [https://www.iknl.nl/getmedia/fddd879f-e15f-4193-b151-647b98167921/IKNL\\_huidkanker-in-NL\\_rapport\\_NKR.pdf](https://www.iknl.nl/getmedia/fddd879f-e15f-4193-b151-647b98167921/IKNL_huidkanker-in-NL_rapport_NKR.pdf). Geraadpleegd op Maart 2020.
3. Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot IV, et al; NVMO-commissie BOM. Adjuvant nivolumab bij stadium IIIB, IIIC of IV melanoom na volledige chirurgische resectie. *Med Oncol* 2018;21(9):53-6.
4. Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot IV, et al. NVMO-commissie BOM. Adjuvant dabrafenib in combinatie met trametinib bij stadium III melanoom. *Med Oncol* 2018;21(9):47-50.
5. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol* 2018;25(8):2105-10.
6. Molenkamp BG, Sluijter BJ, van Leeuwen PA, et al. Local administration of PF-3512676 CpG-B instigates tumor-specific CD8+ T-cell reactivity in melanoma patients. *Clin Cancer Res* 2008;14(14):4532-42.
7. Koster BD, van den Hout M, Sluijter BJR, et al. Local adjuvant treatment with low-dose CpG-B offers durable protection against disease recurrence in clinical stage I-II Melanoma: data from two randomized phase II trials. *Clin Cancer Res* 2017;23(19):5679-86.

Tabel. In- en exclusiecriteria INTRIM-studie.

| Inclusiecriteria                                                                                                                                   | Exclusiecriteria                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Histologisch bevestigde maligne melanoma cutis                                                                                                     | Bekende hypersensitiviteit voor oligodeoxynucleotide                                            |
| Breslow dikte van > 2.0 mm                                                                                                                         | Actieve auto-immuunziekte die behandeling behoeft op het moment van screening                   |
| Patiënten gepland voor een re-excisie en een schildwachtlierprocedure                                                                              | Pathologisch bevestigde locoregionale- of afstandsmetastasen                                    |
| Leeftijd van ≥ 18 jaar                                                                                                                             | Melanoom van een ander orgaan dan de huid                                                       |
| WHO Performance Status ≤ 1                                                                                                                         | Actieve systemische infecties waarvoor antibiotische behandeling nodig is                       |
| Vruchtbare mannen of vrouwen dienen in te stemmen met het gebruik van effectieve anticonceptie tot minimaal 90 dagen na de intradermale toediening | Patiënten met een andere primaire maligne tumor die niet in remissie is voor ten minste 3 jaar* |
| Informed consent                                                                                                                                   | Zwangere vrouwen en/of het geven van borstvoeding.                                              |

\*met uitzondering van niet-melanoom huidkanker, curatief behandelde gelokaliseerde prostaatkanker met niet-detecteerbare prostaat-specifiek antigeen, baarmoederhalskanker in situ bij biopsie of squameuze intra-epitheliale laesies op Papanicolaou (Pap) smear

## KERNPUNTEN

- Van alle nieuw gediagnosticeerde melanoompatiënten wordt bij 85 tot 90 procent een stadium I of II melanoom vastgesteld.
- Hoewel er een risico bestaat op het ontwikkelen van een recidief na chirurgische excisie van de primaire tumor, zijn er geen (neo)adjuvante behandelopties beschikbaar voor patiënten met stadium I-II melanoom.
- Eerder onderzoek liet gunstige effecten zien van lokale behandeling met CpG-B bij stadium I-II melanoom.
- Een eenmalige intradermale toediening CpG-B, een Toll-like-receptor-9 (TLR-9) agonist, was in staat om zowel lokale als systemische immuunstimulatie te bewerkstelligen, en was geassocieerd met minder metastasen in de schildwachtlier en een verbeterde recidiefvrije overleving.
- In deze gerandomiseerde fase 2-studie, onderzoeken we het effect van de lokale behandeling met CpG-B (IMO-2125) bij patiënten met een stadium II melanoom. Het primaire eindpunt is de tumorstatus van de schildwachtlier.
- De gehele behandeling en follow-up vindt plaats bij de

eigen specialist van het verwijzende centrum, met uitzondering van de *informed consent*-procedure en de intradermale toediening in het Amsterdam UMC. Verwijzende centra hoeven daarom geen lokale METC goedkeuring aan te vragen.

## TREFWOORDEN

immuuntherapie – vroegstadium melanoom 0 – TLR-9

## KEYWORDS

immunotherapy – early stage melanoma – TLR-9

## FINANCIËLE ONDERSTEUNING

De studie wordt gefinancierd door Idera Pharmaceuticals. De financierende organisatie heeft geen rol bij het ontwerp en de uitvoering van de studie, noch bij de analyse en interpretatie van de gegevens.

Belangenverstrengeling  
Geen

## CORRESPONDENTIEADRES

Jessica Notohardjo

E-mail: [intrim@amsterdamumc.nl](mailto:intrim@amsterdamumc.nl)



## IN HET KORT



## Maligne transformatie van anogenitale lichen sclerosse

D. Appelen | Aios Dermatologie Radboudumc, Nijmegen | Diebrecht Appelen: [diebrechtappelen@gmail.com](mailto:diebrechtappelen@gmail.com)

Anogenitale lichen sclerosse (LS) kan maligne ontaarden, zowel bij vrouwen als bij mannen. Hoe groot die kans precies is, is echter onduidelijk. *Spekreijse et al.* voerden een systematische review uit om de kans op ontaarding tot plaveiselcelcarcinoom (PCC) in kaart te brengen. Zij includeerden 23 retrospectieve studies, met daaraan voorafgaand een *critical appraisal* van deze studies. Er was sprake van een hoger bias (in 8 studies zelfs een zeer hoog risico op bias). Slechts 4 studies hadden een laag risico op bias. Uiteindelijk analyseerde men 15 studies, met in totaal 14.799 patiënten, van wie 1.166 mannen. De gemiddelde follow-up varieerde van 1,3 tot 8,8 jaar en er was sprake van grote verschillen in studie- en baselinekarakteristieken. *Poolen* van de resultaten was niet mogelijk door de grote heterogeniteit van de studies.

Het absolute risico op het ontwikkelen van een maligniteit varieerde voor vrouwen tussen 0,21 en 3,88%, en de incidentie tussen 0,65 en 8,89/1000 person-years (PY). Het absolute risico bij mannen varieerde tussen 0 en 0,91%, en de incidentie tussen 0-6,49/1000 PY (gebaseerd op 1 studie).

De onderzoekers zagen als determinanten voor het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinoom bij vrouwelijke patiënten met LS: ouder dan 70 jaar, met langer bestaande LS, partiële therapietrouw en met de combinatie van LS en VIN waren geassocieerd met een hoger risico op SCC. Met HPV was geen associatie.

## CONCLUSIE

Het absolute risico voor vrouwen en mannen met LS op maligne ontaarding is respectievelijk 0,21-3,88% en 0-0,91%. Adequate behandeling en follow-up van LS is derhalve belangrijk. Voorzichtigheid is echter geboden vanwege de grote verschillen in de studiekenmerken en baseline. Daarnaast bemoeilijkt de grote variatie in follow-up duur een goede interpretatie van deze risico's.

*Spekreijse JJ, Streng BMM, Vermeulen R, et al. The risk of developing squamous cell carcinoma in patients with anogenital lichen sclerosis: A systematic review. Gynecologic Oncology. 2020;157(3); <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.02.020>.*



# Dermatoscopie

L.A.J. van der Poel<sup>1</sup>, N. Marsidi<sup>1</sup>, N.A. Kukutsch<sup>2</sup>



Figuur 1. Overzichtopname.

Verwezen door de huisarts naar onze Pigmented Lesion Clinic zagen wij een patiënte van 72 jaar met een sinds twee weken bestaande plek op haar linkerborst die mogelijk veranderde in grootte. Zij had geen klachten van de huidafwijking. Patiënte had een blanco dermatologische voorgeschiedenis. Zij had in het verleden enkele malen gebruikgemaakt van de zonnebank. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij bij een patiënte met een huidtype II volgens Fitzpatrick op de linkermamma een 5 mm scherp begrensde symmetrische zwarte papel met op 11 uur aangrenzend een onscherp begrensde lichtbruine macula van 3 mm (figuur 1).

## (FIGUUR 1)

Wat is volgens u de diagnose?

**Kijk naar het dermatoscopische vervolgonderzoek op pagina 38.**

## CORRESPONDENTIEADRES

Louise van der Poel

E-mail: l.a.j.van\_der\_poel@lumc.nl

<sup>1</sup> Aios, afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden



# Een 5-jarig meisje met breekbaar, niet groeiend haar

L.A.J. Derickx<sup>1</sup>, A.M.G. Langewouters<sup>2</sup>



Figuur 1 en 2. Dun pluizig haar met verschillende lengtes tot circa de kaaklijn.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Wij zagen een 5 jaar oud meisje op de polikliniek vanwege korte, niet groeiende en afbrekende haren (figuur 1 en 2). De klachten bestaan sinds de leeftijd van 2 jaar, daarvoor had zij dik bruin haar. De haren zijn ook wat pluizig, vallen snel uit en zijn moeilijk in model te brengen. Patiënte trekt niet aan de haren. Zij is verder goed gezond. In de familie komen geen haaraandoeningen voor, zus van vader mogelijk als kind ook wat dunner haar.

### Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek zien wij dun en pluizig haar met verschillende lengtes maximaal tot ongeveer de kaaklijn, geen afwijkingen aan de hoofdhuid. Haartrektest negatief.

### Aanvullend onderzoek

Microscopisch onderzoek van de haren toont 'floppy sock' en hockeystick fenomeen (figuur 3). Daarnaast hebben enkele haren een misvormde haarwortel en gedraaide haarschacht (figuur 4).

### Diagnose

Op basis van het klinisch beeld en het microscopisch onderzoek van de haarwortel stelden wij de diagnose *loose anagen hair syndrome*.

## BESPREKING

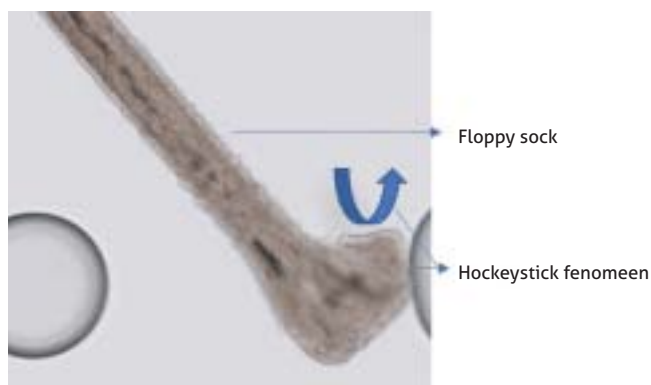
### Haarfysiologie

Elke haarcyclus kent 3 fasen: anageen (groeifase), katageen (overgangsfase) en telogeen (rustfase). In de anagene fase

<sup>1</sup> Anios, Deventer Ziekenhuis, Deventer

<sup>2</sup> Dermatoloog, Deventer Ziekenhuis, Deventer





Figuur 3. Microscopisch beeld van een haar van de patiënt waarbij floppy sock aspect en hockeystick fenomeen zichtbaar zijn.



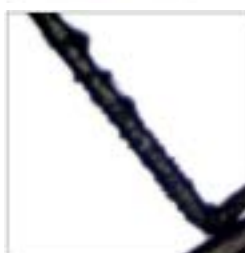
Figuur 4. Misvormde anagene haarwortel met een gedraaide haarschacht.



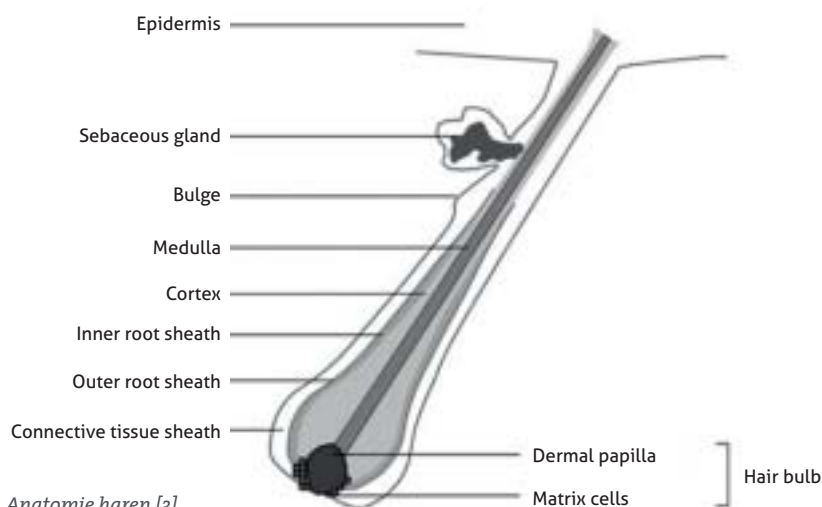
'Floppy sock' [1]



Hockey stick fenomeen [1]



Misvormde haarwortel met gedraaide haarschacht [1]



Figuur 5. Anatomie haren [3].

groeit een haar. Dit duurt ongeveer 3 jaar. Vervolgens komt het haar in de katagene fase (overgangsfase van groei naar rust), die enkele weken duurt.

Daarna belandt een haar in de telogene fase of rustfase. Aan het eind van deze laatste fase van gemiddeld vier maanden valt dat haar uit. Op dat moment is de nieuwe, anagene haar al weer aangemaakt in de follikel en herhaalt de cyclus zich. Normaliter verliest een volwassene 50 tot 100 hoofdharen per 24 uur en verkeert ongeveer 80% van alle hoofdharen in de anagene (groei)fase [2].

### Anatomie (zie figuur 5)

#### De haarwortel

De haarwortel ('haairbulb') is het terminale gedeelte van de haar welke verankerd is in de vetlaag van de schedel. Het is de

kern waaruit de haarvezel groeit. De haarwortel bestaat uit matrixcellen en de dermale papil. De matrixcellen zijn actief groeiende cellen die lange, fijne en cilindervormige haarvezels produceren.

De dermale papil bevindt zich in de basis van elke haarwortel. Deze bevat de bloedtoevoer van de groeiende haren. [4] De haarwortels worden in de huid bedekt met de binnenste (inner-) en buitenste (outer-) wortelschede (root sheath). De binnenste wortelschede bestaat uit drie lagen (van binnen naar buiten): de cuticula, Huxley's laag - gemaakt van hoor-nachtige, platte cellen met nucleus - en Henle's laag - gemaakt van langwerpige cellen zonder zichtbare nucleus. De buitenste wortelschede (ook wel trichilemma) van een haarfollikel loopt tot in de epidermis. [4]

### De haarschacht

De haarschacht wordt gevormd door matrixcellen die differentiëren naarmate ze omhoog bewegen. De haarschacht is opgebouwd uit keratine (hoornstof) en bestaat uit drie lagen. Dit zijn van binnen naar buiten: merg (medulla), schors (cortex) en een beschermende schubbenlaag (cuticula). De buitenste laag van de cortex bevat afgeplatte cellen, de haar(schacht) cuticula, welke in elkaar grijpen met de cuticula van de binnenste wortelschede van de haarwortel. De cortexlaag van de haarschacht bepaalt de kracht/sterkte, de kleur en de samenstelling van een haarvezel. [4]

### Loose anagen hair syndrome (LAHS)

Het loose anagen hair syndrome is een groeistoornis van de haren. Het wordt vaak gezien bij blonde meisjes met een leeftijd tussen 2 en 6 jaar. Waarschijnlijk wordt de aandoening bij jongens ondergerapporteerd vanwege de vaak korte haardracht. [5] Het LAHS wordt gekarakteriseerd door haarverlies en een veranderde structuur van het haar. Haren vallen gemakkelijk en pijnloos uit gedurende de dagelijkse activiteiten. Het haar is pluizig, kroezig, onhandelbaar en groeit slecht waardoor knippen maar zelden nodig is. [6]

Bij LAHS is sprake van vroegtijdige keratinisatie van de binnenste wortelschede, waardoor de hechting tussen cuticula en de binnenste wortelschede van de anagene haren beperkt is. [7,8] De oorzaak van LAHS is vermoedelijk een mutatie in het gen K6HF dat codeert voor het keratine dat de haar bekleedt. De genmutatie erft autosomaal dominant over met variabele penetrantie, maar kan ook sporadisch voorkomen. [8,9] Het LAHS is onder te verdelen in drie varianten: type a) spaarzaam, kort haar dat niet wil groeien; type b) onhandelbaar haar en type c) normaal uitziend haar met overmatige uitval van anagene haren. [10]

De incidentie wordt geschat op 2/1.000.000/jaar. [9] De aandoening verdwijnt normaal gesproken vanzelf. Sporadisch komt het loose anagen hair syndrome voor bij andere syndromen. [11] Beschreven zijn:

- Noonan syndroom: dysmorphe gelaatskenmerken, aangeboren hartafwijking, korte lengte, ontwikkelingsachterstand. Hierbij kan bij microscopie van de haarwortel tevens trichorrhexis nodosa en trichoptilosis zichtbaar zijn.
- Ectodermale dysplasie: hierbij kunnen naast afwijkingen aan de haren afwijkingen aan de nagels gezien worden (dunne/langzaam groeiende nagels, nagels die niet reiken tot de vingertop of ontbreken). Of aan de tanden (ontbrekende, misvormde, driehoekige of puntige tanden). Verder kan sprake zijn van hypohidrosis vanwege het ontbreken van zweetklieren en kan de neus misvormd zijn. Ook kunnen er problemen zijn met ogen (onder andere coloboom), gehoor en ruggenmerg. Pigmentafwijkingen van de huid kunnen worden gezien.
- Neurofibromatose type 1: café-au-lait macula, axillary freckling, neurofibromen, botdefecten, scoliose, ontwikkelingsachterstand, leer- of gedragsproblemen.
- Trichorhinofalangeaal syndroom: karakteristiek hiervoor zijn haar- cranofaciale en musculoskeletale afwijkingen. De meest voorkomende klinische kenmerken: een bolle peervormige neus, lange bovenlip, afstaande oren.

- Nagel-patella syndroom: afwijkingen aan de nagels, aplasie of hypoplasie van de patella en andere botafwijkingen, afwijkingen van de tractus urogenitalis, oogafwijkingen en hyperhidrosis palmoplantaris.
- FG syndroom (ook wel Opitz-Kaveggia syndroom): ontwikkelingsachterstand, macrocefalie, hypotonie en anusatresie.

De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld, lichamelijk onderzoek en een haartrechtest (>70% loose anagen hairs). [6] De haartrechtest wordt uitgevoerd door zachte tractie aan 40-60 hoofdharen. Normaal bestaat circa 10% uit telogene haren, het loslaten van 4-6 haren is een normale bevinding. Bovendien is het aantal losse anagene haren afhankelijk van wanneer het haar voor het laatst gewassen is. Een negatieve haartrechtest sluit het loose anagen hair syndrome echter niet uit, omdat zich niet in elke fase van de haarcyclus evenveel losse anagene haren bevinden. Microscopisch onderzoek van de haarwortel is nodig om de diagnose te bevestigen. [10]

Voor LAHS kenmerkende bevindingen bij het trichogram zijn:

- deformatie van de haarwortel in de vorm van een versleten hockeystick; [12,13]
- een rommelige cuticula, lijkend op een afgezakke sok (floppy sock appearance). [1]

Behandeling van LAHS is vaak niet nodig vanwege het self-limiterende beloop. Doorgaans kan worden volstaan met voorlichting en geruststelling van ouders. Bij hoge ziektelast kan men topicaal minoxidil voorschrijven, aangezien dit de anagene fase van de haarcyclus kan verlengen. [14] Overtuigende bewijsvoering voor de effectiviteit bij LAHS ontbreekt echter.

### LITERATUUR

1. Dhurat RP, Deshpande DJ. Loose anagen hair syndrome. In: *International Journal of Trichology*. 2010;96-100.
2. Peereboom-Wynia JDR. Gezond en ziek haar - Een populair-wetenschappelijke uitleg over het menselijk haar. *Huidziekten*:1-49. <https://www.huidziekten.nl/pdf/HaarboekPeereboomWynia.pdf>
3. Rinne TK. *Getting under the skin of [dissertatie]*. Radboud Universiteit, Nijmegen 2010.
4. Sperling LC. Hair anatomy for the clinician. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(1):1-17.
5. Pham CM, Krejci-Manwaring J. Loose anagen hair syndrome: An underdiagnosed condition in males. *Pediatr Dermatol*. 2010 Jul;27(4):408-9.
6. Tosti A, Piraccini BM. Loose anagen hair syndrome and loose anagen hair. *Arch Dermatol*. 2002 Apr;138(4):521-2.
7. Cheng AS, Bayliss SJ. The genetics of hair shaft disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:1-22.
8. Chapalain V, Winter H, Langbein L, Le Roy J-M, Labrèze C, Nikolic M, et al. Is the loose anagen hair syndrome a keratin disorder? A clinical and molecular study. *Arch Dermatol*. 2002 Apr;138(4):501-6.
9. Baden HP, Kvedar JC, Magro CM. Loose anagen hair as a cause of hereditary hair loss in children. *Arch Dermatol*. 1992;128(10):1349-53.
10. Chong AH, Sinclair R. Loose anagen syndrome: a prospective study of three families. *Australas J Dermatol*. 2002;43(2):120-4.
11. Cantatore-Francis JL, Orlow SJ. Practical guidelines for evaluation of loose anagen hair syndrome. *Arch Dermatol*. 2009;145(10):1123-8.

12. Abdel-Raouf H, El-Din WH, Awad SS, Esmat A, Al-Khiat M, Abdel-Wahab H, et al. Loose anagen hair syndrome in children of Upper Egypt. *J Cosmet Dermatol.* 2009;8(2):103–7.
13. Nunez J, Grande K, Hsu S. Alopecia areata with features of loose ana-

gen hair. *Pediatr Dermatol.* 16(6):460–2.

14. Mirmirani P, Uno H, Price VH. Abnormal inner root sheath of the hair follicle in the loose anagen hair syndrome: an ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jan;64(1):129–34.

#### LEERPUNTEN

- Het loose anagen hair syndrome wordt gekarakteriseerd door haarverlies vooral bij kinderen tussen 2 en 6 jaar. Kenmerken zijn afwijkende haartextuur (pluizig, kroezig, onhandelbaar) en slechte groei waardoor knippen maar zelden nodig is.
- De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld, een haartrektest en microscopisch onderzoek van de haarwortel.
- Specifieke bevindingen bij het microscopisch onderzoek

van de haarwortel zijn: 'floppy sock' en het hockeystick fenomeen.

- De aandoening is self-limiting en bij grote ziektelast valt topicaal minoxidil te overwegen.

#### TREFWOORDEN/KEYWORDS

anagen loose hair syndrome – alopecia – floppy sock – hockeystick fenomeen

#### CORRESPONDENTIEADRES

Leonie Derickx

E-mail: leonie.derickx@gmail.com



#### IN HET KORT



## Crisaborolezalf voor constitutioneel eczeem bij jonge kinderen

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

Het behandelarsenaal voor patiënten <2 jaar met constitutioneel eczeem (CE) is beperkt. Crisaborole 2% zalf is goedgekeurd in de V.S., Australië, Canada en Israël voor behandeling van mild tot matig-ernstig CE bij kinderen ≥2 jaar. In deze fase 4-studie concentreerde men zich op veiligheid, effectiviteit en farmacokinetiek bij kinderen <2 jaar.

Men includeerde 137 kinderen met mild tot matig-ernstig CE van 3 tot <24 maanden uit 30 centra uit verschillende landen. Daarnaast een subcohort patiënten met ernstig CE ( $n=21$ , ISGA 3, ≥35% BSA) voor farmacokinetiek analyse. Er gold een wash-out periode voor topicale/ orale CE-therapie, waar emolliëns was toegestaan op niet-laesionale huid.

Men bracht crisaborole 2% zalf tweemaal daags aan op alle laesionale huid gedurende 28 dagen. Uitkomstmaten waren behandelgerelateerde bijwerkingen en effectiviteit (bereiken ISGA 0 of 1 met ≥2 punten verbetering; verandering in Eczema Area and Severity Index [EASI], BSA, en Patient-Oriented Eczema Measure [POEM]), plasmaconcentratie crisaborole op dag 8 en propyleenglycol, één van de bestanddelen van crisaborole, op dag 29).

Bijwerkingen traden op bij 64%, waarvan 98,9% mild tot matig-ernstig. Behandelgerelateerde bijwerkingen kwamen

voor bij 16,1%. Vier patiënten stopten door een bijwerking, waarvan 2 gerelateerd aan crisaborole. ISGA 0 of 1 met ≥2 punten verbetering op dag 29 werd bereikt bij 30,2%. Gemiddelde EASI score daalde van 11,8 bij baseline tot 5,0 op dag 29 (-57,5%), BSA nam af van 28,1% tot 12,4% (-15,2%), en gemiddelde POEM-afname was -8,5%. Systemische concentraties van crisaborole en haar metabolieten waren vergelijkbaar met de waarden bij kinderen ≥2 jaar. Men kon geen hogere propyleenglycol concentraties in het bloed meten na 29 dagen behandeling in vergelijking met baseline.

#### CONCLUSIE

Crisaborolezalf lijkt een veilige en effectieve behandeloptie bij kinderen <2 jaar oud met mild tot matig constitutioneel eczeem. Enkele beperkingen: geen controlegroep, de korte behandelduur en rapportage van subjectieve bijwerkingen door ouders.

Schlessinger J, Shepard JS, Gower R, et al. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of crisaborole in infants aged 3 to < 24 months with mild-to-moderate atopic dermatitis: A phase IV open-label study (CrisADe CARE 1). *Am J Clin Dermatol.* 2020 Apr;21(2):275–84.



# Dermatoscopie

S.L. Wanders<sup>1</sup>, K.J. Hoogduin<sup>2</sup>, Y.J. Assen<sup>3</sup>



*Figuur 1. Overzichtsfoto's huidafwijking.*

Een 67-jarige vrouw zagen wij in verband met een asymptomatische huidafwijking op de rug die sinds jaren aanwezig was. Volgens partner was de huidafwijking de afgelopen maanden gegroeid en leken er nu korsten op te zitten.

## (FIGUUR 1 EN 2)

1. Welke dermatoscopische structuur/structuren herkent u?
2. Wat is uw diagnose?
3. Wat is uw beleid?

**De antwoorden vindt u op pagina 39.**



*Figuur 2. Detailfoto huidafwijking.*

## CORRESPONDENTIEADRES

Sarah Wanders

**E-mail:** s.wanders@haaglandenmc.nl

<sup>1</sup> Arts-assistent dermatologie, Franciscus Gasthuis en Vlietland, Rotterdam en Schiedam

<sup>2</sup> Klinisch patholoog, Pathan, Rotterdam en Schiedam

<sup>3</sup> Dermatoloog, Franciscus Gasthuis en Vlietland, Rotterdam en Schiedam





# Lentigo maligna: een nieuwe kijk op een oud probleem

D.C.K.S. Tio

Op 17 april 2020 verdedigde Darryl C.K.S. Tio online aan de Universiteit van Amsterdam zijn proefschrift met de titel *Lentigo maligna. Clinical management and histopathological diagnosis*. Zijn promotoren waren Prof. dr. Rosalie M. Luiten (Dermatologie, Amsterdam UMC) en Prof. dr. Rick Hoekzema (Dermatologie, Amsterdam UMC). Zijn copromotoren waren dr. Marcel W. Bekkenk (Dermatologie, Amsterdam UMC) en dr. C. (Bibi) van Montfrans (Dermatologie, Erasmus MC).



*De promovendus op het balkon met een rode fles champagne, geflankeerd door zijn paranimfen. Van links naar rechts: dr. Karen Maijer, dr. Darryl Tio en drs. Sebastiaan van der Bent.*

Lentigo maligna (LM) wordt beschouwd als een melanoom in situ. Meestal komt het voor in het hoofd/halsgebied van oudere patiënten. De behandeling van LM is erop gericht om progressie naar een lentigo maligna melanoom (LMM) te voorkomen. Een LMM kan metastaseren en dit risico is in te perken door behandeling van de precursor afwijking (het LM). In het eerste deel van deze thesis bespreken we hoe Europese dermatologen op dit moment LM behandelen. Tevens wordt ingegaan op het gebruik van imiquimodcrème en de effectiviteit hiervan. Het tweede deel van de thesis omvat diagnostische problemen en een mogelijke oplossing hiervoor. In het laatste deel van dit proefschrift wordt een registerstudie over gemetastaseerd LMM beschreven.

## KLINISCH MANAGEMENT IN EUROPA

In hoofdstuk 2 beschrijven we de resultaten van een vragenlijst onder dermatologen die lid zijn van de Europese Academie voor Dermatologie en Venereologie. Het doel van deze vragenlijst was te onderzoeken hoe men LM in de dagelijkse praktijk behandelt. Uit de antwoorden bleek dat men LM meestal diagnosticeert met behulp van een 3mm stansbiopsie (N=258/415 respondenten; 61%). Dit is niet in overeenstemming met de huidige Nederlandse richtlijn melanoom die een primair excisiebiopsie adviseert. In de Nederlandse en internationale richtlijnen wordt geadviseerd LM chirurgisch te behandelen, ongeacht de leeftijd. We vonden dat er voor behandeling van LM vaker wordt gekozen voor chirurgisch behandeling bij

Dermatoloog, Amsterdam UMC en Centrum Oosterwal, Amsterdam

patiënten <60 jaar oud (357/376 respondenten; 94,9%). Echter, als patiënten >70 jaar oud zijn dan wordt niet chirurgische behandeling vaker toegepast. De meest toegepaste niet-chirurgische behandeling is imiquimodcrème (N=115/376 respondenten; 30,6%) en daarna radiotherapie (N=64/376 respondenten; 17,0%). Concluderend blijkt uit de enquête dat bij oudere patiënten (>70jr) vaker wordt gekozen voor niet-chirurgische behandeling.

### IMIQUIMODCRÈME ALS BEHANDELING

In hoofdstuk 3 bestudeerden we op een systematische wijze de effectiviteit van behandeling van LM met imiquimodcrème. In deze studie hebben we 26 case reports, 11 retrospectieve studies, 3 prospectieve studies en 1 *randomized controlled trial* geïnccludeerd, die samen 471 patiënten beschreven. Na behandeling met imiquimodcrème werd in 369/471 (78,3%) patiënten een complete klinische respons gezien. Een andere bevinding uit deze review was dat een behandelregime met >60 applicaties in totaal een 6.47 ( $p=0.017$ ) keer grotere kans gaf op complete klinische respons en een 8.85 ( $p=0.003$ ) keer grotere kans op een volledige histologische respons. Na een gemiddelde follow-up van 18.6 maanden (bereik 9-37 maanden) werd een recidief gezien in 2,2% van de patiënten (11/471 patiënten). Hoofdstuk 4A beschrijft een prospectieve studie over de effectiviteit van lokale behandeling van LM met imiquimodcrème. In totaal zijn 57 patiënten gedurende 12 weken eenmaal per dag hiermee behandeld. Een complete klinische respons werd gezien bij 84,2% (48/57 patiënten) waarbij er bij 10,5% (6/57) een recidief werd gezien na gemiddeld 22.5 maanden follow-up. Een enkele patiënt toonde hierbij progressie van LM naar LMM (1/57 patiënten; 1,8%). In hoofdstuk 4B wordt een case-series beschreven. Drie LM-patiënten ontwikkelden persisterend lymfoedeem na behandeling met imiquimodcrème. Deze bijwerking was nog niet eerder beschreven.

Zoals beschreven in hoofdstuk 2 wordt LM meestal gediagnosticeerd op basis van een 3mm stansbiops. In hoofdstuk 5 hebben we gekeken in hoeverre de diagnose LM na een primair stansbiops ongewijzigd blijft na excisie van de gehele afwijking. In deze studie zijn 255 patiënten geïnccludeerd waarbij de LM, zoals gediagnosticeerd in het initiële biops, aansluitend is geëxideerd. Bij het gros van deze patiënten (232/255 patiënten; 91%) bleef de diagnose LM ongewijzigd. Echter, in een klein deel (23/255 patiënten; 9%) bleek sprake van LMM. Dit suggereert dat er bij het initiële biops sprake was van een *sampling error*. Over de (lange termijn) klinische consequenties hiervan kunnen wij geen uitspraak doen, omdat deze niet waren opgenomen in de studie.

### DIAGNOSTIEK: HET GEBRUIK VAN CANCER TESTIS ANTIGENS

Histopathologisch onderzoek van LM is niet eenvoudig. Het onderscheiden van atypische melanocyten en melanocyten die duiden op LM blijft een lastig probleem. De zogeheten *Cancer Testis Antigens* (CTA) zijn antigenen die exclusief voorkomen in gezonde testis en op verscheidene maligniteiten, waaronder het melanoom. In hoofdstuk 6 keken we systematisch naar de prevalentie van de CTA op cutaan melanoom. In deze studie hebben we 65 artikelen geïnccludeerd die expres-

## LENTIGO MALIGNA

Clinical management  
and histopathological  
diagnosis



D.C.K.S. Tio

sie beschrijven van 48 verschillende CTA op cutaan melanoom (superficieel spreidend melanoom en nodulair melanoom). Uit de analyse bleek dat cutaan melanoom hoge expressie heeft van de volgende CTA: *Melanoma associated antigen-A3* (MAGE), MAGE-A2, MAGE-A1, MAGE-A4, MAGE-A6, *Preferentially Antigen expressed in Melanoma* (PRAME), NY-ESO-1 en SSX2. De expressie van CTA is tevens hoger in gemetastaseerd melanoom in vergelijking met primair melanoom.

In hoofdstuk 7 hebben we de prevalentie onderzocht van MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A6, MAGE-A10, MAGE-A12, PRAME, NY-ESO-1 en SSX2 in LM en LMM om te evalueren of deze CTA gebruikt kunnen worden voor de diagnostiek van LM en LMM. Er zijn 7 monsters van normale huid, 7 van zon-beschenen huid, 6 van LM en 20 van LMM bekeken met behulp van specifieke antilichamen voor de verschillende antigenen en een MAGE-A kruis-reactief antilichaam. Hierbij vonden wij expressie van MAGE-A in 4 LMM en van MAGE-A1, MAGE-A2 en MAGE-A3 in 3 andere LMM monsters. Daarnaast werd PRAME gezien in 18/20 (90%) LMM en 6/8 (75%) LM. Onze conclusie is dat door bepalen van expressie van MAGE in het initiële biops de kans op het missen van LMM kleiner is. Daarnaast kan PRAME gebruikt worden om een onderscheid te maken tussen normale melanocyten en maligne melanocyten van LM en LMM.

### GEMETASTASEERD LENTIGO MALIGNA MELANOOM

In hoofdstuk 8 bestudeerden we de epidemiologische, histopathologische, klinische en genetische karakteristieken van

gemetastaseerd LMM (mLMM), gemetastaseerd nodulair melanoom (mNM) en gemetastaseerd superficiael spreidend melanoom (mSSM). Het doel was om de karakteristieken van mLMM te vergelijken met die van mNM/mSSM. In de *Dutch Melanoma Treatment Registry* (DMTR) registreert men sinds juli 2013 alle patiënten met gemetastaseerd melanoom. Uit deze database extraheerden wij data van 3959 unieke patiënten. In deze groep hadden 59 patiënten mLMM, 800 mNM en 1513 mSSM. Wij hebben aangetoond dat mLMM vaker werd gediagnosticeerd op een hogere leeftijd dan mNM/mSSM. Tevens kwam mLMM vaker voor in het hoofd/halsgebied. Uit de database van het integraal kankercentrum Nederland (iKNL) hebben wij vervolgens data geëxtraheerd over het voorkomen van primair cutaan melanoom in Nederland in de periode 2013-2018 en vergeleken met het aantal gemetastaseerde melanomen. Hieruit bleek dat het aantal primair LMM (N=59/1840; 3,2%) dat uiteindelijk metastaseerde relatief lager was dan het aantal primaire NM/SSM (N=2.313/35.055; 6,6%) dat metastaseerde. Genetische analyse liet zien dat mLMM patiënten minder vaak BRAF-mutaties hadden (35,0% versus 79,6%;  $p < 0,001$ ) maar relatief vaker het subtype BRAFV600K (45,0% versus 10,6%;  $p < 0,001$ ) en meer KIT mutaties (5,10% versus 0,65%;  $p = 0,002$ ). De effectiviteit van behandeling kon niet worden vergeleken tussen de mLMM en de mNM/mSSM-groep vanwege de te kleine aantallen mLMM. Wel bleek dat binnen de groep mNM/mSSM de overleving het beste was bij patiënten die als eerste behandeling de combinatie ipilimumab/nivolumab of anti-PD1 antilichamen kregen. De overleving tussen mLMM en mNM/mSSM ongeacht behandeling was vergelijkbaar, maar opvallend was dat de melanoom-gelateerde overleving bij mLMM significant beter was. Samenvattend lijken mLMM patiënten een vergelijkbare overleving te hebben als de mNM/mSSM groep. Daarnaast overlijden mLMM patiënten significant minder vaak aan

melanoom, ondanks het feit dat deze patiënten gemiddeld ouder zijn en ze in totaal minder behandelingen krijgen.

## TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

In hoofdstuk 9 bespreken we de huidige dilemma's rondom de behandeling van LM. Onze conclusie is dat er een tekort is aan bewijs voor de beste behandelmodaliteit doordat er tot op heden geen *randomized controlled trials* zijn uitgevoerd (of gepubliceerd). Diagnostiek van LM kan worden verbeterd met behulp van de *Cancer Testis* antigenen MAGE-A en PRAME. Als een huidafwijking suspect voor LM-expressie toont van MAGE-A, dan bestaat het risico dat er mogelijk sprake is van een LMM. PRAME kan worden gebruikt om atypische melanocyten van maligne melanocyten te onderscheiden en kan op die manier bijdragen tot het onderscheid tussen LM en LMM. Tot slot worden data uit de *Dutch Melanoma Treatment Registry* bediscussieerd en tonen wij aan dat er een hoogrisico LM-groep lijkt te bestaan met een groter risico op progressie tot LMM.

Concluderend wordt gesteld dat gebaseerd op de huidige kennis het volgende behandelalgoritme aangehouden kan worden. Als patiënten jonger dan 75 jaar zijn en het LM is klein (<1,0 cm) dan is chirurgische excisie de aangewezen therapie. Indien patiënten ouder dan 75 jaar zijn, het LM groot is (>1,0 cm) of patiënten kunnen of willen geen chirurgische excisie ondergaan, dan moet men lokale behandeling met imiquimod of radiotherapie overwegen. Afhankelijk van de algehele conditie van de patiënt en leeftijd is *watchful waiting* een optie.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Darryl C.K.S. Tio

E-mail: d.tio@amsterdamumc.nl



## Intralaesionaal bleomycine in de dermatologie

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

Bleomycine is geregistreerd voor intraveneuze behandeling van plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-hals gebied en non-hodgkin lymfoom. In de praktijk wordt het ook off-label, intralaesionaal, ingezet bij andere dermatosen. De auteurs includeerden in deze systematic review 25 studies (10 RCTs, 15 non-RCTs) met in totaal 1130 patiënten. Behandelindicaties waren verruca vulgaris (n=14), non-melanoma huidkanker (n=1), cutane metastasen (n=3), keloïd/hypertrofische littekens (n=3), hemangiomen (n=2), likdoorns, en vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN, elk n=1). Bij verrucae was intralaesionaal bleomycine significant effectiever dan cryotherapie of placebo. Een goede respons (niet nader omschreven) was ook zichtbaar bij non-melanoma huidkanker en cutane metastasen; een vergelijking met andere behandelopties ontbrak echter. Bij keloïd en hypertrofische littekens resulteerde bleomycine in significant grotere, doch subjectieve, verbeteringen in vergelijking met topicaal triamcinolon acetonide en/of 5-fluorouracil. In hemangiomen werden betere uitkomsten gezien voor intralaesionaal bleomycine vergeleken met topicaal triamcinolon acetonide, maar alleen voor patiënten die onvoldoende reageerden op oraal propranolol. Bij likdoorns gaf intralaesionaal bleomycine bovenop het verwijderen van callus een grotere pijnreductie en hogere genezingskansen. Bij VIN gaf het juist een toename van ziekteprogressie.

Bijwerkingen waren lokaal: erytheem, zwarte verkleuringen, korstvorming, superficiële ulceratie, hyperpigmentatie en pijn (acceptabel voor patiënten). Geen enkele studie rapporteerde systemische bijwerkingen. De meest gekozen toedieningsmethode was de conventionele naaldinjectie. De lage kwaliteit van de geïncludeerde studies en de heterogeniteit ervan maakten een meta-analyse onmogelijk.

### CONCLUSIE

De auteurs kunnen dan ook geen evidence-based aanbevelingen doen. Toch denken zij dat dit een effectief en veilig middel kan zijn bij therapieresistente verrucae. Bleomycine is makkelijk toe te dienen, goed verkrijgbaar en goedkoop. Het dragen van beschermende handschoenen, mondmasker en spatbril voor zowel arts als patiënt zijn aan te bevelen. In de studie staat helaas niets vermeld over mogelijke langetermijneffecten/bijwerkingen van meervoudige bleomycine injecties.

*Bik L, Sangers T, Greveling K, et al. Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2020;15;S0190-9622(20)30226-7.*



## Scabiës: welk middel doodt de eitjes (in vitro)?

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

Scabiës is wereldwijd een veel voorkomend (therapeutisch) probleem. Zorgen bestaan over mogelijke medicijnresistentie en het falen van behandeling vanwege matige compliance bij lage gevoeligheid van scabiës-eieren voor de therapie. In deze *ex-vivo* studie maakten de auteurs gebruik van een varkensmodel met *Sarcoptes scabiei* var. *Suis*; het oogsten van scabiësmijten bij mensen is nu eenmaal lastig. Er werden ruim 10.000 *Sarcoptes scabiei* var. *suis* eieren en volwassen vrouwelijke mijten in gestandaardiseerde omstandigheden blootgesteld aan de huidige 5 beschikbare lokale en orale medicijnen (permethrin, benzyl benzoate, ivermectin, crotamiton en lindane - de laatste 2 zijn niet in Nederland beschikbaar) en 6 medicijnen in ontwikkeling of reeds in gebruik in de veeteelt (moxidectin, doramectin, selamectin, eprinomectin, afoxolaner en sarolaner). Alle middelen waren effectief tegen (bewegende) mijten. De meeste medicijnen (meestal neuro-inhibitoren) hebben geen invloed op de scabiës-eieren omdat deze neurologisch nog onvoldoende ontwikkeld zijn. Het pure bestanddeel permethrin had geen effect op de scabiës-eieren: na 2 dagen leefde nog 80% van de uitgekomen larven. Echter, het com-

mercieel verkrijgbare permethrin (permetrinecrème) leek het uitkomen van de eieren wel grotendeels tegen te gaan; mogelijk speelt het vehikel in de crème een rol in de activiteit van permethrin. Benzyl benzoate, crotamiton en lindane doodden in vitro de scabiës-eieren, maar de bijwerkingen, de tolerantie van deze middelen en de klinische effectiviteit staan ter discussie.

### CONCLUSIE

Nieuwe behandelingen voor scabiës moeten zich vooral gaan richten op het doden van eieren als aangrijpingspunt van de therapie. Dit maakt *in vivo* onderzoek nodig. Binnenkort start een fase 2-studie met moxidectin oraal (zie NTvDV, nummer 3, maart 2020).

*Bernigaud C, et al. In vitro ovidal activity of current and under-development scabicides: which treatments kill scabies eggs? British Journal of Dermatology. 2020(182):511-3. DOI:10.1111/bjd.18517.*





## Langetermijnresultaten na (hernieuwde) behandeling met PD-1-blokkade voor stadium III/IV melanoom

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

Monoklonale antilichamen gericht tegen de PD-1-receptor zoals pembrolizumab en nivolumab bewerkstelligen in verschillende studies complete respons (CR) bij 8-15% van de patiënten met inoperabel en gemetastaseerd melanoom. Gedacht wordt dat deze CR aanhoudt na het staken van de behandeling, maar langetermijngegevens hierover zijn zeer beperkt.

De retrospectieve analyse betrof 396 dossiers uit de periode 2009-2018 van patiënten  $\geq 17$  jaar oud met inoperabel stadium III/IV melanoom, behandeld met pembrolizumab of nivolumab. Belangrijk: bijna 70% kreeg een behandeling buiten een klinische trial. CR werd door 25,8% ( $n=102$ ) van de patiënten bereikt na een mediane behandelduur van 7 maanden. Het mediane aantal maanden behandeling met PD-1-blokkade na het bereiken van CR was 0 (range: reeds gestopt voor het bereiken van CR tot 26 maanden na CR). De kans op overleving zonder aanvullende behandeling na het bereiken van CR was 72,1% na 3 jaar (mediane follow-up 21,1 maanden). Er was geen significante associatie tussen de duur van PD-1-blokkade voor CR en het risico op progressieve ziekte nadien. De multivariabele analyse toonde vaker CR bij stadium IV M1b en cutane

melanomen versus acrale of slijmvlies melanomen. 78 van de 396 patiënten (onder wie  $n=10$  met CR) werden opnieuw behandeld i.v.m. progressieve ziekte. Respons bij hernieuwde behandeling werd gezien bij 15% ( $n=5$ ) van de 34 patiënten behandeld met PD-1-blokkade als monotherapie en bij 25% ( $n=11$ ) van de 44 patiënten behandeld met PD-1-blokkade gecombineerd met ipilimumab. Het optreden van respons was onafhankelijk van eerdere respons op PD-1-blokkade.

### CONCLUSIE

CR na behandeling met PD-1-blokkade bij stadium III/IV melanoom geeft een kans van 72,1% op overleving na 3 jaar. Opvallend is dat bij hernieuwde behandeling de kans op respons veel lager is, ongeacht de respons op eerdere PD-1-blokkade. Het mechanisme blijft onopgehelderd.

*Betof Warner A, et al. Long-term outcomes and responses to retreatment in patients with melanoma treated with PD-1 blockade. Journal of Clinical Oncology. Epub ahead of print, February 2020.*



## Associatie tussen dieet en acne

A.L. Nguyen | Aios Dermatologie, LUMC Leiden | Ly Nguyen: a.l.nguyen@lumc.nl

Penso et al. onderzochten de associatie tussen dieet en acne in een cross-sectionele studie, als onderdeel van een prospectieve observationele Franse studie. In deze cohortstudie namen onderzoekers bij baseline en vervolgens elke 6 maanden gedetailleerde online dieetvragenlijsten af (3 gevalideerde 24-uurs dieetdagboeken, willekeurig toegekend over een periode van 2 weken). De deelnemers kregen ook een acne vragenlijst toegestuurd. Via een multinominale logistische regressie werd de *odds ratio* (OR) voor kans op acne (actieve acne versus nooit acne) gecorrigeerd voor potentiële *confounding* factoren zoals leeftijd, geslacht, totale calorie-inname, lichamelijke activiteit, en dergelijke.

Er werden 24.452 volwassenen geïnccludeerd (75% vrouw), die minstens 3 dieetvragenlijsten hadden ingevuld. Er waren 1.762 (7%) volwassenen met een actieve acne (18-24 jaar: 1%, 25-39 jaar: 48%, 40-54 jaar: 36% en  $\geq 55$  jaar: 15%) en 13.128 (54%) volwassenen die nooit eerder acne hadden gehad. Consumptie van melk (per 1L: OR 1.76; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 1.00-3.05), suikerhoudende dranken (per 1L: OR 2.29; 95% BI 1.05-5.00), vette en suikerhoudende producten (per 100 gram: OR 1.54; 95% BI 1.09-2.16), inname van koolhydraten (OR 1.43; 95% BI 1.06-1.93) en verzadigde vetzuren (OR 3.9; 95% BI 1.02-

15.00) waren elk onafhankelijk geassocieerd met een actieve acne. Een vet- en suikerrijk dieet was ook geassocieerd met een significant hogere kans op acne, ook onder de subgroep vrouwen met acne.

### CONCLUSIE

Consumptie van melk, suikerhoudende dranken, en vette en suikerhoudende producten lijkt, in lijn met eerdere studies, geassocieerd te zijn met acne. Kanttekeningen: de relatief oudere leeftijd van patiënten met acne, de zelf-gediagnosticeerde actieve acne bij 1/3 van de deelnemers; de associatie tussen dieet en ernst van acne bleef buiten beeld alsook onder andere de invloed van acne behandelingen. Een causaal verband tussen dieet en acne kon men niet aantonen; het blijft dus de vraag in hoeverre deze bevindingen klinisch relevant zijn.

*Penso L, Touvier M, Deschasaux M, et al. Association between adult acne and dietary behaviors: findings from the NutriNet-Santé prospective cohort study. JAMA Dermatol. 2020 jun;e201602. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1602.*



## Delgocitinibzalf voor constitutioneel eczeem

D. Appelen | Aios Dermatologie Radboudumc, Nijmegen | Diebrecht Appelen: diebrechtappelen@gmail.com

Delgocitinib 0.5% zalf is een JAK-remmer (gericht tegen JAK1, JAK2, JAK3 en tyrosine kinase 2), ontwikkeld in Japan. Nakagawa et al. testen in deze door de fabrikant gefinancierde gerandomiseerde dubbelblinde fase-3 studie de effectiviteit en veiligheid van delgocitinib 0.5% zalf versus vehikel in een populatie van 158 Japanse patiënten, allen 16 jaar of ouder en met matig-ernstig CE. De primaire uitkomstmaat was reductie in mEASI (modified Eczema Area and Severity Index)-score na 4 weken. Daarna (via open-label extension) volgde een follow-up van 24 weken waarbij iedereen delgocitinibzalf kreeg. Voorafgaand aan deelname hield men voldoende rekening met eventuele wash-out van topicale en systemische middelen. Tijdens de studieperiode waren enkel antihistaminica en emollientia op niet-behandelgebieden toegestaan als co-medicatie; tijdens de extensieperiode wel topicale corticosteroiden als er sprake was van een exacerbatie.

Aan het eind van deel 1 was er een significant hogere reductie in mEASI in de delgocitinibgroep tegenover vehikel (-44,3% vs 1,7%,  $P < 0.001$ ). Er werd in de delgocitinibgroep bij meer personen een mEASI-50 (51,9% vs 11,5%,  $P < 0.001$ ) en mEASI-75 (26,4% vs 5,8%,  $P < 0.01$ ) bereikt dan in de vehikelgroep. Aan het einde van deel 2 van de studie was de procentuele

verandering in mEASI score t.o.v. baseline voor delgocitinib -56,3%, waarbij 69,3% (95 van 137) en 35,8% (49 van 137) respectievelijk mEASI-50 en mEASI-75 bereikte. Het aantal exacerbaties en de frequentie van het gebruik van topicale corticosteroiden werden niet beschreven.

Bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling traden op bij 4,7% in de delgocitinibgroep en 1,9% in de vehikelgroep. Dit betrof voor delgocitinib voornamelijk nasofaryngitis, lokaal eczema herpeticum en acne. Geen van de bijwerkingen leidde tot staken van de behandeling.

### CONCLUSIE

Veelbelovende resultaten van een nieuwe additionele topicale behandelmodaliteit. Bijwerkingen lijken mild en sporadisch te zijn. Kanttekeningen: de korte studieduur en in de follow-up periode was er geen controlegroep. Tevens was het gelijktijdig gebruik van topicale corticosteroiden toegestaan bij exacerbaties.

*Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology April 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.12.015>.*



## Psoriasis vulgaris: ixekizumab head-to-head vergeleken met fumaarzuur en methotrexaat

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

Het aantal beschikbare biologics voor psoriasis groeit gestaag. Onderling vergelijkende studies zijn schaars. Reich et al. vergeleken in 2016 via een gerandomiseerde, open-label, rater-blinded, head-to-head studie de effectiviteit van ixekizumab (IL-17-remmer) met die van fumaarzuur (FAE) en methotrexaat (MTX) bij 162 volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) met matige tot ernstige plaque psoriasis, naïef voor systemische therapie. FAE en ixekizumab werden opgebouwd volgens het label en de dosering van MTX was, conform de richtlijnen,  $\geq 15$  mg/week, bij onvoldoende effect op te hogen tot maximaal 30 mg/week. Na de interventieperiode van 24 weken volgde een extensieperiode van 36 weken waarbij men patiënten uit de behandelgroepen met MTX en FAE overzette op ixekizumab. Volgens intention-to-treat (ITT) analyse na 24 weken werd de primaire uitkomstmaat Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 bereikt in de ixekizumab-groep door 91% ( $n=49$ ) vs. 70% ( $n=38$ ) in de MTX-groep en 22% ( $n=12$ ) in de FAE-groep. Als secundaire uitkomstmaat werd PASI 90 bereikt door 80% ( $n=43$ ) in de ixekizumab-groep versus 39% ( $n=21$ ) in de MTX-groep en 9% ( $n=5$ ) in de FAE-groep. Absolute PASI  $\geq 3$  werd behaald door 87% in de ixekizumab-groep, 59% in de MTX-groep

en 20% in de FAE-groep. Ook op alle andere secundaire eindpunten, waaronder PASI 100, kwaliteit van leven, static Physician Global Assessment (sPGA), scoorde ixekizumab significant beter dan MTX en FAE.

Opvallend was de hoge uitval in de FAE-groep (57%,  $n = 31$ ): vanwege vooral gastro-intestinale bijwerkingen in de eerste 6-8 weken. Van de patiënten die in de studie op FAE overbleven, bereikte 52% PASI 75 na 24 weken.

### CONCLUSIE

Ixekizumab bleek in deze studie, zoals te verwachten, na 24 weken (sneller) effectiever dan MTX en FAE, al is vooral de effectiviteit van MTX heel behoorlijk. Wellicht heeft het voortvarend ophogen van de dosering MTX hierbij een beperkte rol gespeeld.

*Reich, K. et al. A 24-week multicentre, randomized, open-label, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab vs. fumaric acid esters and methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis naïve to systemic treatment. BJD (2020) 182, 869-79.*

### ZIE PAGINA 12 VOOR DE VRAGEN

1. Voor de differentiële diagnose kan gedacht worden aan keloïd, epidermale cyste, neurotheceoom, neurofibroma, schwannoom, dermatofibroom/dermatofibromasarcoma protuberans, Spitz naevus, melanoom en reticulohistiocytoom.
2. Het meest aangewezen beleid is het afnemen van weefsel voor histopathologisch onderzoek, omdat een maligniteit niet uit te sluiten is. Omdat onze patiënt sowieso de laesie wilde laten verwijderen, kozen wij voor een excisie. Om een recidief te voorkomen, wordt een radicale excisie aanbevolen.

### PATHOLOGISCH ONDERZOEK

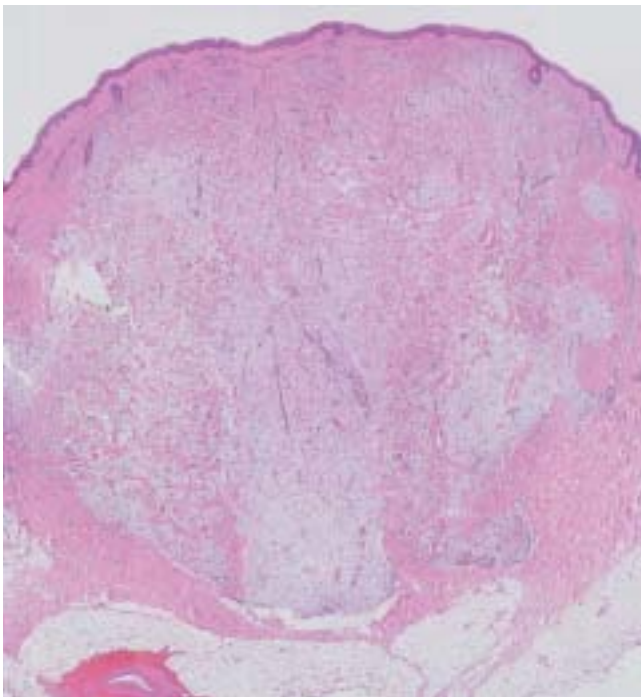
Omdat we een maligne laesie niet uit konden sluiten, hebben we besloten de laesie diagnostisch te excideren. Histopathologisch onderzoek toonde een eerder celarme myxoïde laesie met geringe atypie zonder evidente delingsactiviteit. Immunohistochemische analyse toont een negatieve S100- en GFAP-kleuring en een positieve NKIC3-kleuring. Dit pathologisch onderzoek past bij een celrijk neurotheceoom (figuur 3 en 4).

### DIAGNOSE

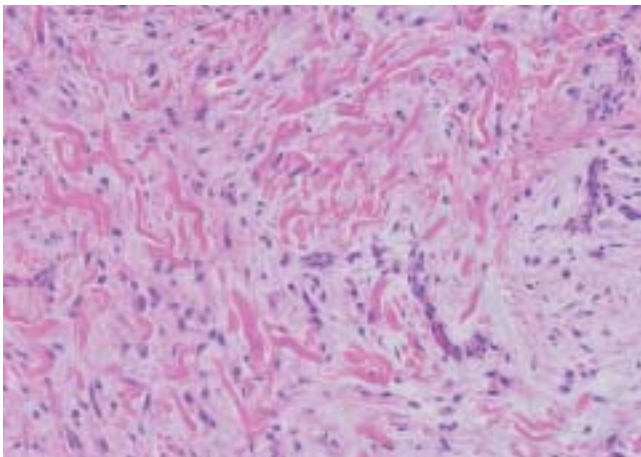
Celrijk neurotheceoom.

### BESPREKING

Neurotheceoma zijn zeldzame, meestal asymptomatische benigne superficiële cutane neoplasmata. Patiënten presenteren zich normaliter met een solitaire, kleiner dan 2 cm grote, koepelvormige, papulomateuze of nodulaire massa met een roze- tot roodbruine kleur. De laesies groeien langzaam en zijn meestal superficieel gelokaliseerd met zelden betrokkenheid van spier- of



*Figuur 3. Histopathologische coupe met HE-kleuring van het neurotheceoom.*



*Figuur 4. Detailopname van de HE-kleuring van het neurotheceoom.*

subcutaan vetweefsel. Het presenteert zich over het algemeen in het hoofd-halsgebied, schouder en bovenste extremiteiten bij vrouwen. De man-vrouwverhouding ligt rond de 2:1 en komt hoofdzakelijk tot uiting tijdens het tweede en derde decennium. [1]

In 1980 classificeerde Gallager en Helwig neurothecoma als dermale tumoren met een neurale origine. Aangezien deze tumoren zich onder de elektronenmicroscopie op dezelfde manier manifesteren als schwanncellen hebben de auteurs gekozen voor de benaming 'neurotheceoom' van het Griekse woord 'omhulling'. [1]

Initieel werd de tumor histologisch ingedeeld in drie subgroepen, primair gebaseerd op de hoeveelheid myxoïde matrix: myxoïd, celrijk en gemengd. De tumoren worden geclassificeerd als een celrijk neurotheceoom bij  $\leq 10\%$  myxoïde matrix, gemengd type neurotheceoom bij een hoeveelheid myxoïde matrix  $> 10\%$  en  $\leq 50\%$  en een myxoïde neurotheceoom bij  $> 50\%$  myxoïde matrix. [2] Myxoïde neurotheceoma (*dermal nerve sheath myxoma*) zijn lobulaire tot plexiforme dermale tumoren samengesteld uit spoelvormige tot stervormige cellen met een opvallende myxoïde matrix. Tumorcellen zijn doorgaans positief voor markers van zenuwcellen, zoals S100-proteïne, GFAP en NGFR.

Het celrijke neurotheceoom is een vergelijkbare, maar meer cellulaire variant, met minder mucinegehalte. Deze is samengesteld uit bundels van spoelvormige tot epitheloïde tumorcellen met afwezigheid of spaarzame mucineuze matrix. De tumorcellen zijn doorgaans niet positief voor markers voor zenuwcellen als S100 en GFAP, maar zijn positief gekleurd bij NKIC3, Ki-M1p en CD68. Er wordt daarom verondersteld dat ze een fibrohistiocytair differentiatie vertonen.

Het gemengd type neurotheceoma vertoont overlappende kenmerken van beide varianten. Immunohistochemische analyse laat vaak verwarrende kenmerken zien met een onregelmatige of afwezige reactiviteit op S100-proteïne. [3]

In het verleden werd gedacht dat een celrijk neurotheceoom en een *nerve sheath myxoma* aan elkaar verwant zijn. Tegenwoordig wordt erkend dat enkele neurotheceoma met veel myxoïde matrix feitelijk *dermal nerve sheath myxoma* zijn. Een entiteit afkomstig van de perifere zenuwschede die overlappende klinische en histologische kenmerken deelt met het neurotheceoom. [1] Histologisch is het positief voor S100 en toont het een variabele reactiviteit op NSE en GFAP. Microscopisch is het meestal erg myxoïd, relatief celarm [5] en multinodulair. Echter, het is bewezen dat het neurotheceoom en het *nerve sheath myxoma* twee verschillende entiteiten zijn. [1]

De indeling op basis van myxoïde stroma is obsoleet. Daarnaast wordt verondersteld dat het neurotheceoom van fibrohistiocytair afkomst is in plaats van een neurale origine. [1] De term 'neurotheceoom' is dan ook verwarrend. Het is echter wel de officiële term die gehanteerd wordt in de WHO 2018. [6]

Onze casus bevat een opvallende myxoïde achtergrond waarbij gedacht zou kunnen worden aan *nerve sheath myxoma*.

Echter, S100 en GFAP zijn negatief en NKIC3 is positief.

Dit past dus bij een celrijk neurotheceoom met veel myxoïde substantie.

Behandeling bestaat uit chirurgische excisie. Er is geen consensus over de excisiemarge, maar een duidelijke microscopische vrije marge wordt geacht voldoende te zijn. [1]

## LITERATUUR

1. Kao EY, Kernig ML. Neurothekeoma, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019 Jan 17.
2. Fetsch JF, Laskin WB, Hallman JR, Lupton GP, Miettinen M. Neurothekeoma: an analysis of 178 tumors with detailed immunohistochemical data and long-term patient follow-up information. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(7):1103-14.
3. Sook JY, Hwa SP, Jee-Bum L, Seong-Jin K, Seung-Chul L, Young HW. Myxoid cellular neurothekeoma: a new entity of s100-negative, cd68-positive myxoid neurothekeoma. *Ann Dermatol* 2014;26(4):510-13.
4. Cavicchini S, Guanzioli E, Del Gobbo A, Scaparro M, Gianotti R. Neurothekeoma, a hard diagnose neoplasm among red nodules. *Australas J Dermatol* 2018;59(4):e280-e282.
5. Bartake A, Palaskar SJ, Narang B, Kathuriya P. Nerve sheath myxoma of the oral cavity: a distinct entity. *Br J Neurosurg* 2019;33(2):213-4.
6. International agency for research on cancer, World Health Organization. WHO classification of skin tumours, 4th ed. Iarc; 2018.

### LEERPUNTEN

- Zeldzame, meestal asymptomatische, benigne, superficiële cutane neoplasmata.
- Lokalisatie is voornamelijk in hoofd-hals gebied, schouder en bovenste extremiteit.
- Het komt met name voor bij vrouwen tijdens het tweede en derde decennium.
- Histologisch geclassificeerd op basis van myxoïde matrix: myxoïd, celrijk en gemengd.

### TREFWOORDEN

neurothekeoma – neurotheceoom – myxoid – cellular – gemengd type

### KEYWORDS

neurothekeoma – myxoid – cellular – mixed type

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling  
Geen

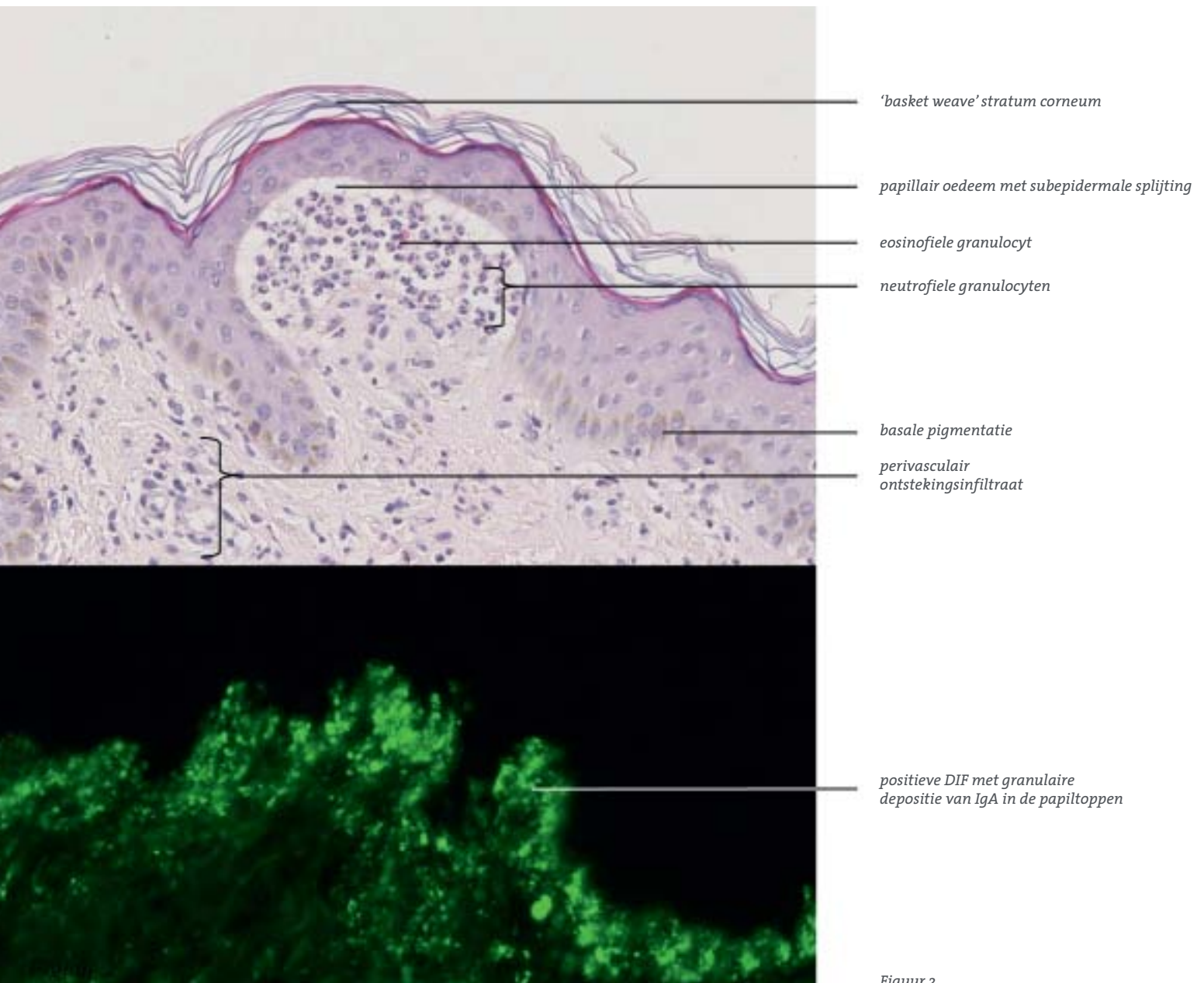


### Antwoorden

1d, 2a, 3a, 4e, 5a, 6c

### HISTOPATHOLOGISCHE BESCHRIJVING (FIGUUR 2)

Het huidbiopt toont een normale epidermis met *basket weave* orthokeratose en basale pigmentatie passend bij een gepigmenteerd huidtype. In de dermis is in de papiltop een begrensde collectie van neutrofiële granulocyten te zien, passend bij een papillair microabces. Direct onder de basaalmembraan treedt daarbij beginnende blaarvorming op door de aanwezigheid van papillair oedeem. Verder toont de dermis een gering lymfohistiocytair infiltraat. De diepere dermis en de subcutis zijn niet afgebeeld.



Figuur 2.

### DIAGNOSE

Dermatitis herpetiformis

### BESPREKING

Dermatitis herpetiformis (DH) is een zeldzame, sterk jeukende huidziekte waarbij papels en vesikels ontstaan op voornamelijk de strekzijden van ellebogen, knieën, billen en de scalp. De mucosa kan in uitzonderlijke gevallen ook aangedaan zijn. Door de intense jeuk zijn er veelal geen vesikels maar vooral excoriaties zichtbaar, hetgeen het stellen van de klinische diagnose kan bemoeilijken. De papels en vesikels zijn vaak gegroepeerd gelegen (herpetiform) waar de ziekte zijn naam aan dankt.

Bij DH is sprake van een vooral IgA-gemedieerde auto-immuunrespons op transglutaminasen met crossreactiviteit voor epidermale transglutaminasen in de dermale papiltop. Dit leidt tot chemotaxis van neutrofiele granulocyten met vorming van microabcesjes in de papiltoppen en later subepidermale vesikel/blaarvorming door bijkomend papillair oedeem. Patiënten met DH hebben vrijwel altijd (90%) ook een glutenenteropathie die veelal asymptomatisch is. Er is ook een verhoogd risico op andere auto-immuunziekten, zoals schildklieraandoeningen, en er is een associatie met het ontwikkelen van een enteropathiegeassocieerd intestinaal T-cellymfoom. De behandeling van DH bestaat uit een glutenvrij dieet al dan niet met medicamenteuze ondersteuning met dapson en/of (topicale) steroïden.

Zoals bij de meeste blaarziekten is ook bij DH de combinatie van kliniek en histologie met immunofluorescentie belangrijk voor het stellen van de diagnose. Huidbiopten kunnen het beste genomen worden van een erythemateus gebied vlak naast een klinisch zichtbare blaar of vesikel. Histologisch wordt er dan klassiek een beeld gezien zoals in deze casus met neutrofiele microabcesjes in de dermale papiltoppen die vaak in meerdere papiltoppen naast elkaar te zien zijn met nog intacte retelijsen ertussen. In wisselende mate kan er ook sprake zijn van bijmenging met eosinofiele granulocyten. Er is vaak enig perivascuair infiltraat in de oppervlakkige dermis. Directe immunofluorescentie (DIF) van perilesionale huid laat een granulaire patroon van IgA-deposities zien in de papiltoppen, waarbij ook IgM en C3 positief kunnen zijn.

Naarmate laesies langer bestaan, veranderen de histologische bevindingen en wordt het stellen van de diagnose lastiger. Er ontstaat meer kernpuin van kapotte neutrofiele granulocyten, met toename van eosinofiele granulocyten in het infiltraat. De blaarvorming kan zich daarbij uitbreiden over meerdere papiltoppen, soms ook met intra-epitheliale vesikelvorming en loslating van de epidermis van de dermis. Ook kunnen er uitgebreide krabeffecten optreden die het histologisch beeld vertroebelen. Er ontstaan dan erosieve veranderingen met sereuze crustavorming en eventuele re-epithelialisatie. In een later stadium is de DIF meestal negatief waardoor de diagnose DH wellicht onterecht verworpen kan worden.

De belangrijkste klinische differentiële diagnoses zijn andere sterk jeukende (vesicobulleuze) dermatosen waaronder lineaire IgA-dermatose (LAD), bulleus pemfigoïd (BP), eczeem en scabiës. Op basis van het histologisch beeld behoren met name LAD, BP en bulleuze lupus erythematosus (LE) tot de overwegingen. Vooral LAD is histologisch vrijwel identiek aan DH, met als belangrijkste verschil de lineaire (LAD) versus granulaire (DH) deposities van IgA bij DIF. Bij bulleuze LE kan eveneens IgA in de papillaire dermis worden aangetroffen, maar dit betreft dan een combinatie met IgG, IgM en C3. Ook is het patroon hierbij niet grof granulaire, zoals bij DH, maar volgens het zogenoemde lupusbandpatroon. In het geval van BP worden lineaire afzettingen gezien van IgG en C3. Het neerslaan van IgA in de basaalembraanzone is derhalve tamelijk specifiek voor LAD en DH, waarbij het onderscheid tussen deze twee gemaakt kan worden door op het patroon (lineair/granulaire) te letten. De klinische differentiële diagnoses eczeem en scabiës zijn histologisch in principe goed te onderscheiden en behoeven geen DIF. Eczeem wordt gekenmerkt door spongiose met vorming van intra-epitheliale vesikels. Bij scabiës wordt een oppervlakkig en diep infiltraat gezien met vaak talrijke eosinofiele granulocyten en dient altijd op zoek te worden gegaan naar de scabiësmijt die subcorneaal gelegen is.

Tabel. *Dermatitis herpetiformis, van kliniek naar histologie.*

| Kliniek          | Histologie                                                       |
|------------------|------------------------------------------------------------------|
| (papulo)vesikels | neutrofiele microabcesjes in de papiltoppen met papillair oedeem |
| excoriaties      | krabeffecten met vorming van erosies en sereuze crusta           |
| erytheem         | vasodilatatie ten gevolge van inflammatie                        |

## LITERATUUR

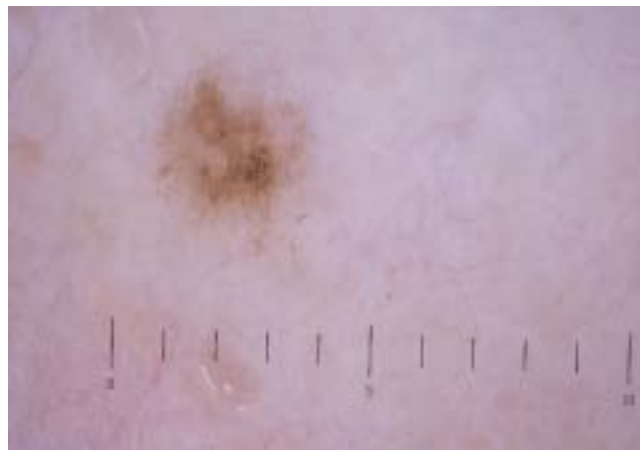
1. Patterson JW. *Weedon's skin pathology*, 4<sup>th</sup> edition. Elsevier, 2016.
2. Jonkman MF (ed.). *Autoimmune bullous diseases, text and review*. Springer, 2016.

### ZIE PAGINA 19 VOOR DE VRAGEN

Na verwijdering van het pluisje ziet u onderstaand beeld (figuur 3A,B)



Figuur 3A. Macroscopische opname.



Figuur 3B. Dermatoscopische opname na verwijdering van het pluisje.

**Wat is uw definitieve diagnose?**

### DIAGNOSE

‘Pluize’ pluis en aangrenzend een lentigo benigna DD naevus naevocellularis.

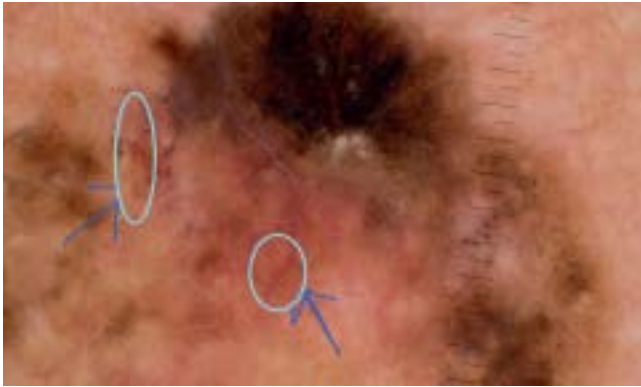
### BESPREKING

Op het eerste gezicht kunnen pluisjes/textieldraden zelf ook lijken op een huidafwijking zoals in deze casus. Met dermatoscopie kunnen ze als pluisjes/textieldraden geïdentificeerd worden. Verder kan de aanwezigheid van pluisjes/textieldraden op de huid een belangrijke aanwijzing zijn voor een onderliggende en in eerste instantie niet zichtbare, erosieve huidafwijking of een ulcererende huidtumor zoals een basaalcelcarcinoom of melanoom. [1] Door lekkage van serum kunnen pluisjes/textieldraden namelijk blijven plakken aan de huid. Bij deze casus bleek het pluisje gelukkig geen aanwijzing te zijn voor een onderliggende huidmaligniteit, maar ging het daadwerkelijk om een ‘pluize’ pluis.

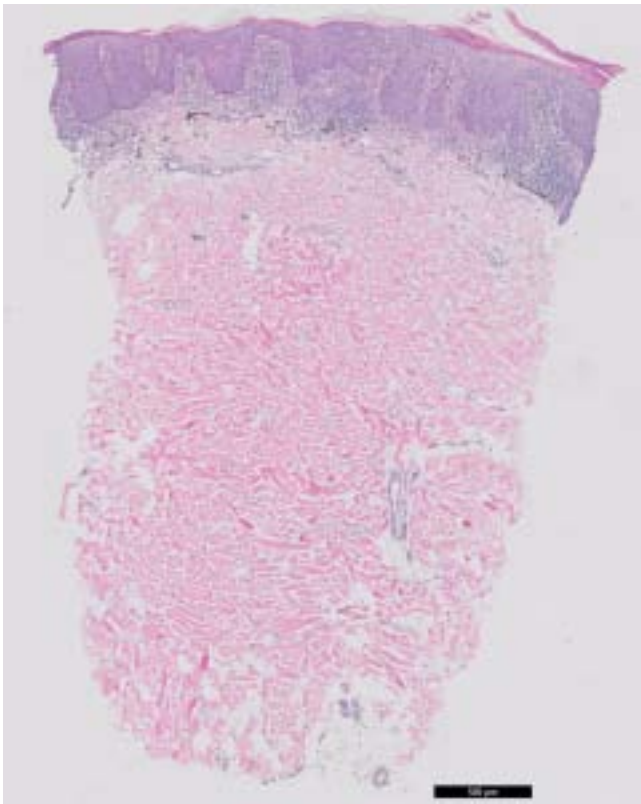
Wanneer textieldraden vastgeplakt zijn op de te beoordelen huid is het van belang om deze te verwijderen en de onderliggende huid te inspecteren. Onder de draadjes kan zich een erosieve/ulceratieve tumor schuilhouden.

### LITERATUUR

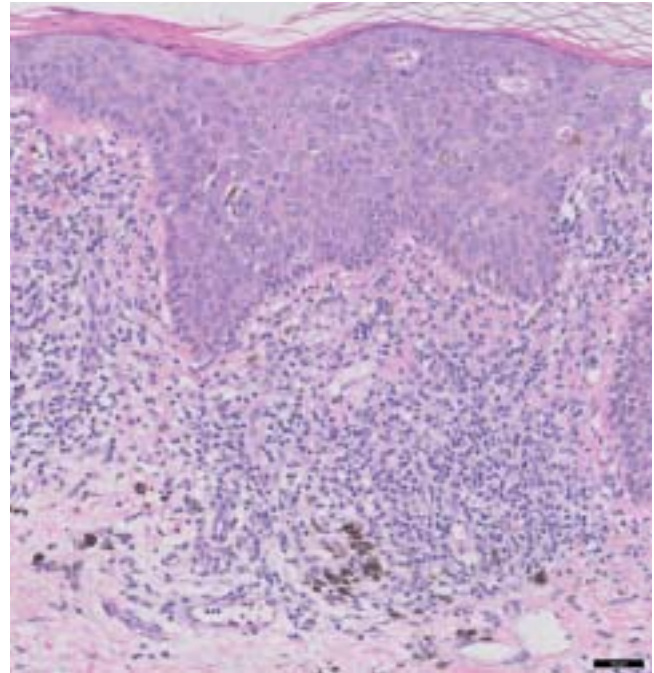
1. Rosendahl C, Cameron A, Tschandl P, Bulinska A, Zalaudek I, Kittler H. Prediction without pigment: a decision algorithm for non-pigmented skin malignancy. *Dermatol Pract Concept* 2014;4(1):59-66.



Figuur 3. Detailfoto van huidafwijking, gemaakt met dermatoscopische lens. Omcirkeld zijn teleangiëctasieën.



Figuur 4. Histologische preparaat met HE-kleuring (hematoxyline-eosine), vergroting 40x. Parakeratose van het stratum corneum is zichtbaar.



Figuur 5. Detail van histologische preparaat met HE-kleuring, vergroting 200x. Hier is duidelijker te zien dat er een onregelmatige distributie is van melanofagen. De epidermis laat keratinocyten zien met vergrote onregelmatige kernen en een minder eosinofiel cytoplasma in vergelijking met normale keratinocyten.



Figuur 6. Huidafwijking na een lokale behandeling met imiquimodcrème, 5 maal per week gedurende 6 weken.

1. Bij lichamelijk onderzoek is op de rechter scapula een grillige bruine, erythematuze plaque zichtbaar van circa 3x1,5cm groot. De huidafwijking is scherp begrensd, asymmetrisch met op enkele plekken wat schilfering. Er is duidelijk sprake van een *ugly duck sign* (figuur 1). Bij dermatoscopie is de huidafwijking asymmetrisch in twee assen en scherp afgrensbaar. Er zijn vijf kleuren (lichtbruin, donkerbruin, rood, grijs en wit) zichtbaar, multiële regulair gerangschikte bruine dots, enkele pseudo-folliculaire ophelderingen en tortueuze vaten/teleangiëctasieën. Echter, een manifest pigmentnetwerk ontbreekt (figuur 3).
2. Klinisch gingen in eerste instantie differentiaal diagnostisch de gedachten uit naar een melanoom of een verruca seborrhoica. Tijdens de excisie-afpraak besloot men om twee bipten te nemen in plaats van een excisie in toto. Dit gelet op de twijfel bij de operateur over de eerdere differentiaal diagnose én de grootte van de huidafwijking. De operateur, een andere dermatoloog, twijfelde aan de huidige differentiaal diagnose. Er waren bij dermatoscopie kenmerken voor een gepigmenteerde Morbus Bowen zoals regulair gerangschikte bruine dots, pseudo-folliculaire ophelderingen en tortueuze vaten/teleangiëctasieën. [1,2] Bij histopathologisch onderzoek volgde de diagnose (gepigmenteerde) Morbus Bowen (figuur 4 [vergroting 40x] en figuur 5 [vergroting 200x]). De epidermis laat atypische keratinocyten zien; ze hebben een vergrote nucleolus en minder eosinofiel cytoplasma in vergelijking met normale keratinocyten. Mitose en apoptotische lichamen zijn zichtbaar in het stratum spinosum. Enkele keratinocyten laten hyperpigmentatie zien. Het stratum corneum laat parakeratose zien. In de onderliggende



dermis is een bandvormig infiltraat van lymfocyten zichtbaar in combinatie met een onregelmatige distributie van melanofagen. De meest voorkomende kenmerken bij dermatoscopie bij een Morbus Bowen zijn: een squameuze oppervlakte (78,8%) en teleangiëctasieën/tortueuze vaten (69,2%). Bij gepigmenteerde Morbus Bowen werden een homogeen pigmentnetwerk (46,9%) en bruine dots (39,5%) gezien. [3] De meeste deze kenmerken waren ook aanwezig bij deze casus.

3. De huidafwijking werd lokaal behandeld met imiquimodcrème volgens het superficiael basaalcelcarcinoom schema (vijfmaal per week gedurende 6 weken). Patiënte zag we 3 maanden later ter controle. Bij onderzoek werd een macula met twee bipt littekens gezien. De huidafwijking was minder erythematosquameus (figuur 6). De imiquimodcrème werd nog 6 weken gecontinueerd. Bij nacontrole, twee maanden later, was alleen nog post-inflammatoire hyperpigmentatie te zien.

## LITERATUUR

1. Mota AN, Piñeiro-Maceira J, Alves MdeF, Tarazona MJ. Pigmented Bowen's disease. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2014;89(5):825-7.
2. Cavicchini S, Tourlaki A, Ghislanzoni M, Alberizzi P, Alessi E. Pigmented Bowen disease of the palm: an atypical case diagnosed by dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 356-7.
3. Yang Y, Lin J, Fang S, Han S, Song Z. What's new in dermoscopy of Bowen's disease: two new dermoscopic signs and its differential diagnosis. *Int J Dermatol*. (2017) 56:1022-5.



## IN HET KORT



## Clascoteronecrème voor de behandeling van acne

A.L. Nguyen | Aios Dermatologie, LUMC, Leiden | Ly Nguyen: a.l.nguyen@lumc.nl

Clascoterone 1% crème, een androgeen receptor inhibitor, is een nieuwe klasse lokale behandeling die aangrijpt op de hormonale pathogenese van acne. Clascoteronecrème wordt na applicatie snel gemetaboliseerd tot een inactieve vorm en is daardoor beperkt systemisch actief.

In twee identieke door de fabrikant gefinancierde fase 3-studies onderzocht men de effectiviteit en veiligheid ervan voor de behandeling van matige tot ernstige acne in het gelaat, bij mannen en niet-zwangere vrouwen  $\geq 9$  jaar. Gelijktijdig gebruik van andere acnebehandelingen was niet toegestaan en patiënten met  $>2$  inflammatoire noduli werden geëxcludeerd. De behandeling bestond uit clascoterone 1% crème of placebocrème 2dd op het gehele gelaat, gedurende 12 weken. De primaire uitkomsten waren het percentage patiënten met behandelsucces ( $\geq 2$ -punt reductie in IGA-score en IGA-score van *clear* [0] of *almost clear* [1]) op week 12, en de absolute verandering in aantal niet-inflammatoire en inflammatoire laesies vergeleken met baseline.

In beide studies werden respectievelijk 353 en 369 patiënten behandeld met clascoteronecrème vs. 355 en 363 patiënten met placebo. Patiënten behandeld met clascoteronecrème bereikten significant vaker behandelsucces (18,4% en 20,3%) tegenover placebo (9,0% en 6,5%). Er was een significante daling in niet-inflammatoire laesies in de clascoterone-groepen (-19,4 en -19,4) t.o.v. placebogroepen (-13,0 en -10,8). Ook waren de inflammatoire laesies in de clascoterone-groepen (-19,3 en -20,0) significant meer gedaald dan in de placebogroepen

(-15,5 en -12,6). De percentages bijwerkingen waren relatief mild en laag (11,3%-13,8%  $\geq 1$  behandlings-gerelateerde bijwerking). Vanwege bijwerkingen staakten 5 patiënten de behandeling en 12 in de placebogroep.

## CONCLUSIE

Het is de vraag welke plaats clascoteronecrème zal innemen in de therapeutische ladder van acne en bij welke specifieke subgroepen dit het meest effectief zal zijn. Toekomstige studies zouden een langere follow-up moeten bekijken alsook onderzoek doen naar de langetermijnveiligheid en potentiële systemische antiandrogene effecten van clascoteronecrème, vooral bij eventuele toepassing op grotere huidoppervlaktes.

Hebert A, Thiboutot D, Gold LS, et al. Efficacy and safety of topical clascoterone cream, 1%, for treatment in patients with facial acne. *JAMA Dermatol* 2020 Apr;e200465. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0465. Online ahead of print.



*Met groot verdriet nemen wij geheel onverwacht en veel te vroeg afscheid van onze geliefde collega*

## Thierry Sampimon (1 mei 1981 – 1 juli 2020)

Thomas Rustemeyer<sup>1</sup>, Yael Kon<sup>2</sup>, Myrte Stok<sup>3</sup>, Sylvie Franken<sup>1</sup> | *Fotografie: Bergman Klinieken*

***Er is niets dat voorgoed verdwijnt,  
als men de herinneringen bewaart***



Hij was een zeer gewaardeerd, betrokken en uitermate kundige dermatoloog, maar vooral een bijzonder geliefd mens. Kenmerkend voor hem was zijn oprechte interesse in mensen, zowel privé als beroepsmatig. Hij stond altijd voor iedereen klaar.

Thierry had vele passies: reizen over de hele wereld, yoga, balletvoorstellingen, mode en vooral lekker eten.

Koken deed hij het liefst voor zoveel mogelijk mensen en als collega mocht je tijdens de lunch hier volop van meegenieten.

Thierry kon je imponeren met zijn humor en mooie glimlach, maar boven alles was hij een heel mooi mens die wij met veel pijn in ons hart zullen missen.

Wij zijn ontzettend blij dat Thierry ons pad heeft gekruist en wij hem hebben leren kennen als vriend en collega.

<sup>1</sup> Dermatoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, Dr. Wikler Klinieken, Purmerend

<sup>3</sup> Dermatoloog, Polikliniek De Blaak, locatie Rijswijk

### CORRESPONDENTIEADRES

Thomas Rustemeyer

E-mail: [t.rustemeyer@amsterdamumc.nl](mailto:t.rustemeyer@amsterdamumc.nl)



# Wegwijs in richtlijnenland

K. Geelen-Korenberg<sup>1</sup>, W.A. van Enst<sup>2</sup> | *Fotografie: Lies Rijkse*

Medisch specialisten worden overspoeld met richtlijnen, leidraden, houvasten, zorgstandaarden, protocollen, standpunten en kwaliteitsstandaarden. En dan is deze opsomming nog lang niet volledig. Het duizelt menig een. Hoe begrijpelijk. Om die reden zetten we de belangrijkste kwaliteitsinstrument voor dermatologen op een rij, zoals die vanuit de NVDV vorm krijgen. Al deze kwaliteitsinstrumenten zijn terug te vinden op de website van de NVDV.

## RICHTLIJNEN

Een richtlijn is een document met vakinhoudelijke aanbevelingen waaraan zorgverleners in principe moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Een richtlijn wordt gebaseerd op systematische samenvattingen van wetenschappelijk onderzoek en afwegingen van voor- en nadelen van de verschillende zorgopties, aangevuld met expertise en ervaringen van zorgprofessionals en zorggebruikers. Richtlijnen vormen het fundament onder het medisch handelen. Ze ondersteunen

de klinische besluitvorming en dragen bij aan betere zorg, transparantie en vermindering van ongewenste praktijkvariatie. Richtlijnen vormen de beroepsstandaard en geven algemene aanbevelingen. Een medisch specialist mag van een richtlijn afwijken en in sommige omstandigheden is dat ook de meest wenselijke optie. In de lokale setting kan de context van de individuele patiënt een andere handeling vereisen dan de aanbeveling uit de richtlijn. Dat moet de zorgverlener dan wel beargumenteren en vastleggen in het patiëntendossier.



Annefloor van Enst (links) en Kim Geelen eendrachtig aan het werk.

<sup>1</sup> Gezondheidswetenschapper en coördinator Kwaliteit en Beleid, NVDV

<sup>2</sup> Klinisch epidemioloog en coördinator onderzoeksconsortium LaCuNe, NVDV

## LEIDRADEN

Een leidraad is een document dat de gezamenlijke mening van de beroepsgroep weergeeft, waarbij de tekst het karakter van een advies kan hebben. Een leidraad bevat regels die, na het doorlopen van een zorgvuldige procedure, door deze professionals zijn aanvaard op basis van gezamenlijk opgestelde waarden. Leidraden berusten dus meer op consensus dan op wetenschappelijk bewijs, en kunnen een meer stringent karakter hebben qua uitvoering dan richtlijnen.

## STANDPUNTEN

De NVDV onderscheidt twee soorten standpunten:

1. algemene standpunten;
2. standpunten nieuwe geneesmiddelen.

## ALGEMENE STANDPUNTEN

Een NVDV-standpunt is een document dat de gezamenlijke mening van de NVDV bevat, waarbij de tekst het karakter van een advies kan hebben. Net als een leidraad berust een standpunt meer op consensus dan op wetenschappelijk bewijs.

## STANDPUNT NIEUWE GENEESMIDDELEN NVDV

Een Standpunt nieuwe geneesmiddelen is een document dat, breed gedragen binnen de NVDV, preludeert op de plek die een nieuw geneesmiddel naar verwachting krijgt in de desbetreffende richtlijn(en). Een Standpunt nieuwe geneesmiddelen vanuit de NVDV is vooral van belang voor het verkrijgen van een vergoedingsstatus, opdat ziekenhuizen die geneesmiddelen kunnen inkopen. Normaal gesproken kan een geneesmiddel een vergoedingsstatus krijgen als dit middel in een richtlijn is opgenomen. Echter, het proces van richtlijnherziening duurt

lang. Dit belemmert innovaties en behandelingsmogelijkheden als vergoeding lange tijd uitblijft. Met de procedure *Standpunt nieuwe geneesmiddelen NVDV* die door de NVDV is opgesteld, worden aanvragen zorgvuldig en uniform uitgewerkt (zie de website van de NVDV voor een uitgebreide beschrijving van deze procedure). Zo ontstaat voor alle partijen duidelijkheid.

## WERKINSTRUCTIES

Een werkinstructie is een document waarin de onderdelen van een procedure of ingreep voor de lokale setting stapsgewijs staan beschreven. Het ondersteunt dat (belangrijke) onderdelen van een ingreep in de voorbereiding of uitvoering worden nageleefd. Net als richtlijnen dragen werkinstructies bij aan betere zorg, meer transparantie en minder ongewenste praktijkvariatie. De werkinstructies van de NVDV vormen een blauwdruk. Dermatologen kunnen deze aanpassen aan de lokale setting van een praktijk.

Momenteel zijn er 6 werkinstructies: 5-FU-crème, curettage, methotrexaat, UVB-lichttherapie, cryotherapie AK en cryotherapie benigne. De commissie Praktijkvoering (verantwoordelijk voor de werkinstructies) nodigt dermatologen uit verbeterpunten, nieuwe onderwerpen en zelf werkinstructies aan te dragen. Juist deze interactie tussen de leden en de commissie levert steeds betere werkinstructies op die we aan alle leden beschikbaar kunnen stellen.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Kim Geelen

E-mail: k.geelen@nvdv.nl





# Laura Kienhorst

Fotografie: Paul Breuker

Laura Kienhorst (35) leidt een dubbelleven: als dermatoloog en als jurist. Sinds april 2020 nam zij de taken over van Saskia de Mare als beleidsadviseur beroepsbelangen bij de NVDV. "De afwisseling tussen die twee aandachtsgebieden houdt me gemotiveerd en scherp. Het combineert het beste van twee werelden."

De route geneeskunde begon bij de Radboud Universiteit, en voerde via een promotieonderzoek over jicht en de associatie met hart- en vaatziekten tot aan de opleiding tot dermatoloog in het UMC Utrecht. Daarnaast studeerde zij rechten in Nijmegen en behaalde een master Gezondheidsrecht aan de Erasmus Universiteit in Rotterdam. Sinds oktober 2019 werkt Kienhorst als dermatoloog in ziekenhuis Tergooi.

## **Wat was als jong meisje uw grote toekomstfantasie?**

"Zoals vrijwel elk jong meisje denk ik: popster. En wat later in mijn jeugd: 'manager' worden..."

## **Mijn hemel, hoe moeten ouders omgaan met een kind dat een toekomst als manager voor ogen heeft?**

"Mijn ouders hadden toch een wat concreter vak in gedachten dan 'manager'. En ik wist zelf eigenlijk ook niet zo goed wat ik dan wilde managen. Nadat mijn ouders me een boek *Management voor dummies* hadden gegeven, verdween mijn belangstelling ervoor snel."

## **Was dermatologie een jeugdliefde of een latere liefde?**

"Het artsenvak in het algemeen was geen jeugdliefde.

Vanwege mijn brede interesse en bijpassend breed vakkenpakket op de middelbare school overwoog ik vrijwel elke opleiding. Omdat een groot aantal medescholieren op de middelbare school graag geneeskunde wilde studeren en ik, dankzij een cum laude eindexamen, niet behoefde te loten, koos ik uiteindelijk ook voor geneeskunde."

Allengs sijpelde nog iets anders door in haar bestaan: maatschappelijke betrokkenheid. "Buiten de werking van het menselijk lichaam en de individuele patiëntenzorg had ik ook andere interesses en dan bedoel ik niet alleen bier drinken in de kroeg. Ik was maatschappelijk geïnteresseerd en wilde verder kijken dan de medische wereld. Om die reden ging ik rechten studeren. Ik wilde weten hoe de maatschappij in elkaar zit en dat begint met de spelregels die in de wet- en regelgeving vastliggen. Het creatief puzzelen met de interpretatie daarvan en deze toepassen op individuele gevallen is zeer boeiend. Maar dan: wilde ik als arts of als advocaat gaan werken? Na enige ervaring als werkstudent op een advocatenkantoor, kwam ik erachter dat het werken met mensen toch mijn voorkeur had boven het werken met papier op kantoor." Dermatologie kwam in beeld. "Ondanks mijn aanvankelijke twijfel over het artsenvak, was het voor mij altijd duidelijk dat dermatologie mijn eerste keuze zou zijn. De redenen? De combinatie van denken en doen, je eigen diagnoses stellen en behandelingen uitvoeren en het feit dat huidziekten veel impact kunnen hebben op het leven van een patiënt. Bovendien is het goed te combineren met mijn andere interesse: bestuur en



Laura Kienhorst: "De afwisseling tussen dermatologie en taken op het gebied van bestuur en beleid houdt me gemotiveerd en scherp."

beleid, zoals momenteel als beleidsadviseur beroepsbelangen." "Als beginnend dermatoloog wil ik me de komende jaren allereerst richten op de vakinhoud. Wel ken ik mezelf goed genoeg en weet ik dat ik een betere dermatoloog ben als ik de vakinhoud kan combineren met neventaken op het gebied van bestuur en beleid."

## **Wat zijn de verschillen tussen een jurist en een dermatoloog?**

"Het belangrijkste verschil is wat mij betreft dat een jurist goed is met tekst en een dermatoloog met beelden."

## **Omdat overeenkomsten de schaduwen zijn van de verschillen...**

### **Wat zijn de overeenkomsten?**

"Beiden moeten de algemene regels, in het geval van een jurist wet- en regelgeving en in het geval van een dermatoloog richtlijnen en protocollen, toepassen op individuele situaties. Dit vergt in beide vakken creativiteit en goede communicatieve vaardigheden."

Beroepsbelangen raken alle dermatologen. Zoveel is zeker. Toch zijn er maar weinig dermatologen die zich met hart en ziel wensen te verdiepen in regelgeving, vergoedingen en andersoortige kwalen. De aantrekkingskracht van de portefeuille beroepsbelangen schuilt in haar "voorliefde voor regeltjes en de samenwerking met alle belangrijke *stakeholders* binnen de zorg. Binnen de portefeuille beroepsbelangen heb ik te maken met onder meer de Nederlandse Zorgautoriteit, de Federatie Medisch Specialisten, zorgverzekeraars en het Zorginstituut."

## **Wat doet u graag in uw vrije tijd?**

"Mijn vrije tijd breng ik het liefst met mijn vriend, familie en vrienden door. Ik hou van uitgebreid tafelen met een goed glas wijn. Daarnaast bezoek ik graag musea en theaters en ben ik veel buiten: golfen, tennissen en een klein rondje hardlopen."

## **Waarvoor mogen ze u 's nachts wakker maken?**

"Voor roze koeken."

## **Wat is uw guilty pleasure?**

Breed glimlachend: "Dat zijn ook roze koeken."

## **Bent u een idealist of een realist?**

"Toch wel een realist. Dromen en plannen maken doe ik graag, maar vervolgens zorg ik wel dat ze realistisch zijn en ik ze daadwerkelijk uitvoer."