

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

HOOFDREDACTIE



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

THEMA

WETENSCHAP

VERENIGING

REDACTIE

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

UITGEVER EN ADVERTENTIES

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

REDACTIECOORDINATIE EN EINDREDACTIE

Laura Fritschy (l.fritschy@nvdv.nl)

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden (info@grafitext.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2019 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 240,- per jaar.
Studenten (NL) € 115,- per jaar.
Buitenland € 360,- per jaar.
Losse nummers € 30,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie redactiecoördinatie.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden 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**

INHOUD

349^{STE} WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE

- 3 Voorwoord
- 4 Programma

Inflammatoire dermatosen (deel 1)

- 6 Tien jaar ChildCAPTURE: wat heeft het verzamelen van data opgeleverd?
- 10 BioCAPTURE: real world evidence

Oncologie (deel 1)

- 14 Niet alles is wat het lijkt binnen de geriatrische dermato-oncologie
- 18 Kwetsbaarheid bij patiënten binnen de geriatrische dermato-oncologie
- 22 Glomustumoren: je gaat ze pas zien als je het door hebt

Inflammatoire dermatosen (deel 2)

- 26 De wolf breidt zijn leefgebied uit
- 30 Eosinofiele fasciitis en intraveneuze toediening methotrexaat
- 34 De dermatoloog aan het roer

Oncologie (deel 2)

- 38 Cutane bijwerkingen van immunotherapie
- 42 Cutaan lymfoom: het is niet altijd wat het lijkt

Vaatanomalieën – HECOVAN

- 45 Nieuwe inzichten bij klippel-trenaunaysyndroom

WETENSCHAP

- 49 Systemische therapie bij primaire hyperhidrosis
- 54 Isotretinoïne als specialistische behandeling

COVERFOTO

Detail van de illustratie op pagina 3.

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.



349^{ste} Wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

**Vrijdag 22 november 2019, Van der Valk Hotel, Nijmegen-Lent
De Oversteek**

Beste collega's,

Graag nodigen wij u uit voor de 349ste Wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

In het afgelopen jaar is er veel veranderd. Professor Peter van de Kerkhof, hoofd van de afdeling Dermatologie, professor Joost Schalkwijk, hoofd van het onderzoekslaboratorium Dermatologie en dr. Rianne Gerritsen zijn in verband met hun pensionering vertrokken. Wij presenteren u op deze dag de vernieuwde staf en de aandachtsgebieden van onze afdeling. Wij hopen u daarbij een interessante mix van kliniek en wetenschap te bieden en we zullen nieuwe ontwikkelingen toelichten op het gebied van onze bijzondere aandachtsgebieden. Hierbij hebben we met name gekeken naar wat voor u zowel klinisch als wetenschappelijk interessant zou zijn. De titel van de dag is 'De Oversteek' hetgeen ook de naam is van de waterwerken aan de Waal. De Oversteek symboliseert de overgang naar een veranderde afdeling, de aanstaande verhuizing naar een nieuw gebouw in het Radboudumc en de wederzijdse samenwerking en verbinding die we met u willen maken.

U bent van harte welkom in Hotel Van der Valk Nijmegen-Lent, gelegen vlakbij deze Oversteek. Wij hopen u een informatief en innovatief programma te bieden.

*Namens de afdeling Dermatologie,
prof. dr. Elke M.G.J. de Jong*

Radboudumc

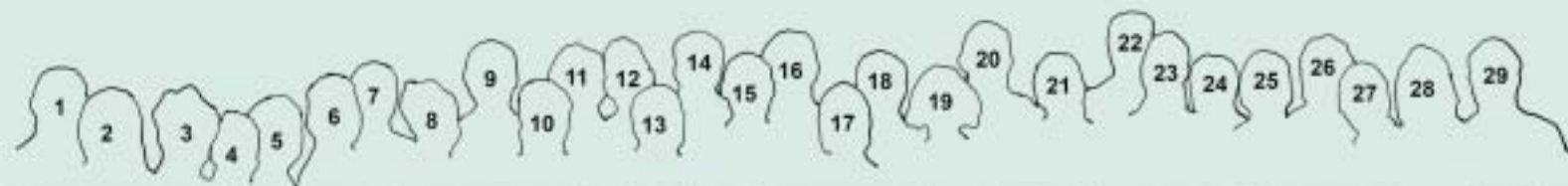


09.15 - 9.45 uur	Ontvangst met koffie en thee	13.00 - 14.00 uur	Huishoudelijke vergadering NVDV
09.45 - 9.55 uur	Opening en introductie Dermatologie Radboudumc 2020 <i>Elke de Jong</i>	14.00 - 14.15 uur	Voorzitter Raad van Bestuur Radboudumc <i>Prof. dr. Paul Smits</i>
09.55 - 10.15 uur	Nieuwe gezichten en oude bekenden binnen het translationeel onderzoek <i>Ellen van den Bogaard</i>	14.15 - 15.05 uur	Blok inflammatoire dermatosen (deel 2) <i>Marieke Seyger en Rieke Driessen</i> Inleiding gecombineerde reuma-derma-sprekuren bij kinderen en volwassenen <i>Marieke Seyger</i> Een ongewone presentatie van juveniele cutane lupus erythematosus: de wolf breidt zijn leefgebied uit <i>Anke Hendriks</i> Eosinofiele fasciitis en behandeling met intraveneus methotrexaat <i>Lotte Voeten</i> Inleiding acne <i>Rieke Driessen</i> Ernstige hidradenitis suppurativa als multisysteemziekte: de dermatoloog aan het roer <i>Renée Richters</i>
10.15 - 10.40 uur	Blok inflammatoire dermatosen (deel 1) <i>Elke de Jong en Marieke Seyger</i> Inleiding inflammatoire dermatosen <i>Marieke Seyger</i> 10 jaar ChildCAPTURE: wat heeft het verzamelen van data opgeleverd? <i>Inge Bronckers</i> BioCAPTURE: Real World Evidence en de huidige behandeling van patiënten met psoriasis <i>Juul van den Reek</i>		
10.40 - 11.05 uur	Pauze		
11.05 - 11.55 uur	Blok oncologie (deel 1) <i>Satish Lubeek en Marcel Pasch</i> Inleiding dermato-oncologische zorg <i>Satish Lubeek</i> Niet alles is wat het lijkt binnen de geriatrische dermato-oncologie <i>Martina Kerkhof</i> Behandelbelasting bij oudere patiënten met een hoogrisicobasaalcelcarcinoom <i>Marieke van Winden</i> De identificatie en consequenties van kwetsbaarheid bij patiënten binnen de geriatrische dermato-oncologie <i>Satish Lubeek</i> Inleiding nageltumoren <i>Marcel Pasch</i> Glomustumoren: je gaat ze pas zien als je het door hebt <i>Jolanda Hellenbrand</i> Subunguaal myopericytoom: soms zie je het toch verkeerd als je het door hebt <i>Floor Lijten</i>	15.05 - 15.25 uur	Pauze
		15.25 - 15.50 uur	Blok oncologie (deel 2) <i>Michelle van Rossum</i> Inleiding melanomen en cutane lymfomen <i>Michelle van Rossum</i> Cutane bijwerkingen van immunotherapie <i>Anne de Waal</i> Cutaan lymfoom: het is niet altijd wat het lijkt <i>Liesbeth Sondermeijer</i>
		15.50 - 16.30 uur	Blok vaat anomalieën - HECOVAN <i>Carine van der Vleuten</i> Nieuwe inzichten bij klippel-trenaunaysyndroom <i>Carine van der Vleuten</i> Casuïstiek binnen het PIK3CA Related Overgrowth Spectrum (PROS) <i>Diebrecht Appelen</i>
11.55 - 13.00 uur	Lunch	16.30 - 16.35 uur	Afsluiting <i>Elke de Jong</i>
		16.35 - 17.00 uur	Borrel

abbvie

GALDERMA





1. André Moyakine
2. Tessa Kouwenhoven (aios)
3. Wendelien Veldkamp (aios)
4. Lieke van Vugt (aios)
5. Lotte Voeten (aios)
6. Jolanda Hellenbrand (aios)
7. Rieke Driessen
8. Anke Hendriks (aios)
9. Carine van der Vleuten

10. Floor Lijten (aios)
11. Marijke Kamsteeg
12. Satish Lubeek
13. Jeffrey Zweegers (aios)
14. Piet van Erp
15. Mehmet Demirbas (aios)
16. Daan Smulders (aios)
17. Inge Bronckers (aios)
18. Diebrecht Appelen (aios)

19. Michelle van Rossum
20. Roland Mommers
21. Elke de Jong
22. Marcel Pasch
23. Liesbeth Sondermeijer (aios)
24. Marleen Veenstra (aios)
25. Charlotte Hetterschijt (aios)
26. Ellen van den Boogaard
27. Martina Kerkhof (aios)

28. Marieke Seyger
29. Daniel van Hezik (aios)

Niet op de foto:
Demia Tiemes
Yvonne Roest (aios)
Renée Richters (aios)
Anne de Waal (aios)



Tien jaar ChildCAPTURE: wat heeft het verzamelen van data opgeleverd?

I.M.G.J. Bronckers¹, M.M.B. Seyger²

In ongeveer een derde van de gevallen ontstaat psoriasis op de kinderleeftijd. Tien jaar geleden was er relatief weinig bekend over de effectiviteit en veiligheid van behandelingen voor psoriasis bij kinderen en de meeste behandelingen waren off-label. Ook over de invloed van psoriasis op de kwaliteit van leven van kinderen waren nauwelijks gegevens beschikbaar. Sinds september 2008 worden de klinische gegevens van alle kinderen met psoriasis < 18 jaar die in het Radboudumc Nijmegen op de polikliniek worden gezien prospectief verzameld in het ChildCAPTURE-register (*Continuous Assessment of Psoriasis Treatment Use Registry in children*). Data over psoriasissubtypen en -ernst, effectiviteit en veiligheid van behandelingen, en de kwaliteit van leven worden in dit register verzameld. Mede dankzij verwijzingen van collega-dermatologen uit het gehele land (waarvoor dank!), zijn de afgelopen tien jaar ruim vijfhonderd kinderen opgenomen in dit register. De belangrijkste bevindingen uit het ChildCAPTURE-register zullen in dit artikel worden besproken.

KWALITEIT VAN LEVEN

De invloed van psoriasis op de kwaliteit van leven (KvL) van kinderen werd in kaart gebracht met behulp van de gevalideerde vragenlijst *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) en door semigestructureerde interviews met enkele kinderen en hun ouders. De Jager et al. lieten zien dat 65% van de kinderen met psoriasis een gevoel van stigmatisatie beschrijft, en kinderen voornamelijk worden beperkt in sociale activiteiten. [1,2] Daarnaast toonden ze door het meten van de CDLQI aan dat kinderen met psoriasis een verminderde KvL ervaren, en dat er slechts een matige correlatie bestaat tussen KvL en de ernst van psoriasis. [3] Om kinderen dus goed te kunnen helpen, is het belangrijk om niet alleen naar de ernst van psoriasis te kijken, maar ook de CDLQI te gebruiken. Het invullen kost maar drie minuten en de vragenlijst is eenvoudig via internet te downloaden (<https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/childrens-dermatology-life-quality-index>).

Oostveen et al. lieten vervolgens in een groep van 125 patiënten zien dat kinderen het meeste last hebben van jeuk en 'problemen met de behandeling', en dat het behandelen van psoriasis de KvL positief beïnvloedt. Behandeling resulteerde voornamelijk in een afname van jeuk en minder verstoorde nachtrust. [4] Recent hebben Bruins et al. bij 319 kinderen met psoriasis laten zien dat de KvL het meest verbeterd als een PASI90 of hoger wordt bereikt. Daarnaast werd aangetoond dat systemische behandelingen de KvL gunstiger beïnvloeden dan lokale behandelingen, onafhankelijk van de psoriasis-ernst. [5]

VEILIGHEID EN EFFECTIVITEIT

Ditranol

Het merendeel van de kinderen met psoriasis wordt topicaal behandeld met goed resultaat. Indien behandeling met lokale corticosteroiden, vitamine D-analogen en calcineurineremmers onvoldoende effectief blijkt, of het te behandelen huidoppervlak te groot is, dient volgens onze Nederlandse richtlijn ditranolbehandeling bij kinderen te worden overwogen voordat lichttherapie of systemische behandeling wordt ingezet (figuur 1). [6] Behandeling met ditranolcrème of -zalf vindt bij voorkeur in dagbehandeling plaats, eventueel in combinatie met teledermatologie. Oostveen et al. toonden een reductie in PASI van 69,3% na behandeling met ditranolcrème, na een gemiddelde behandelduur van 11,4 weken. Gemiddeld genomen houdt het behandelde effect 5,5 maanden aan. Lokale irritatie van de huid en verkleuring van de kleding zijn de meest voorkomende bijwerkingen. [7] Het ditranolprotocol zoals het in het Radboudumc gehanteerd wordt, is online te vinden op: <https://www.radboudumc.nl/verwijzers/verwijzersinformatie/dermatologie/ditranol-protocol>.

Systemische behandelingen

Ongeveer 20% van de kinderen met psoriasis heeft een matig-ernstige tot ernstige psoriasis, waarbij UVB-lichttherapie (vanaf de puberteit) of systemische behandeling (methotrexaat [MTX], fumaarzuur, ciclosporine, acitretine, biologics) geïndiceerd zijn. De evidence met betrekking tot systemische behandelingen bij kinderen was echter beperkt. [8] Dankzij het ChildCAPTURE-register konden prospectieve data van diverse behandelingen worden verkregen. Behandeling met

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

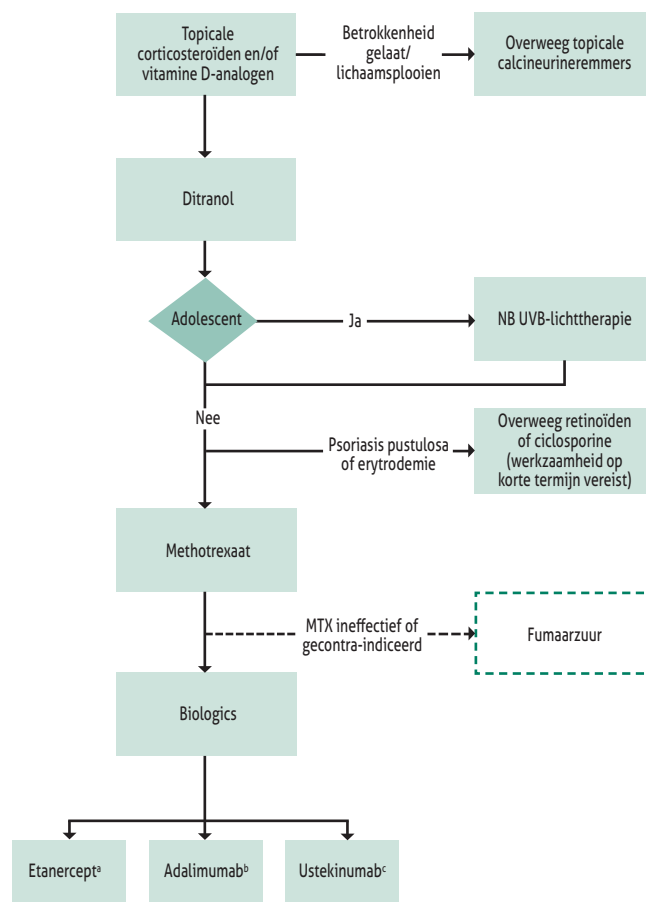
² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

dimethylfumaraat bij kinderen met psoriasis resulteerde in een afname van de PASI van 10,5 naar 6,2 gedurende zes maanden behandeling. In 64,3% van de kinderen werd uiteindelijk een afname van de PASI beschreven. Gastro-intestinale (GI)-klachten, flushing, lymfocytopenie en eosinofilie waren de meest voorkomende bijwerkingen. [9]

Van Geel et al. beschreven tevens de effectiviteit en veiligheid van MTX bij 25 kinderen met psoriasis. Na zes maanden behandeling bereikte 33,3% van de kinderen een PASI75. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren misselijkheid, infecties en vermoeidheid. [10] Deze data werden later bevestigd in een internationale gerandomiseerde dubbelgeblindeerde fase III-studie. In deze studie werd de effectiviteit en veiligheid van MTX versus adalimumab onderzocht bij kinderen en adolescenten met psoriasis. De PASI75 werd na vier maanden bereikt bij 58% van de patiënten die behandeld werden met adalimumab (0,8 mg/kg) versus 32% van de kinderen behandeld met MTX (0,1-0,4 mg/kg/week) ($p = 0,027$). De meest voorkomende bijwerkingen in beide groepen waren infecties. [11] Om meer inzicht te krijgen in de effectiviteit en bijwerkingen van MTX en biologics in de dagelijkse klinische praktijk bij kinderen met psoriasis werd een internationale retrospectieve multicenter studie opgezet waaraan 10 centra in Europa en 10 centra in Noord-Amerika deelnamen en 446 kinderen geïnccludeerd werden. Bronckers et al. lieten zien dat MTX de meest voorgeschreven systemische behandeling was bij kinderpsoriasis (69,2%), gevolgd door biologics (27,2%), acitretine (14,6%), ciclosporine (7,7%) en fumaarzuur (4,9%). Kinderen behandeld met MTX rapporteerden meer bijwerkingen dan kinderen behandeld met een biologic, en MTX werd vaker gestaakt vanwege bijwerkingen dan een biologic. Deze bijwerkingen bestonden voornamelijk uit gastro-intestinale (GI)-klachten en leverenzymstoornissen. In deze studie werd tevens onderzocht dat het gebruik van foliumzuur 1 mg 1x per dag (6 of 7 dagen per week) in plaats van foliumzuur 5 mg 1x per week (24 uur na MTX) bij MTX-gebruik gepaard ging met significant minder GI-klachten. Voor de dagelijkse praktijk zou dit betekenen dat kinderen die behandeld worden met MTX mogelijk minder GI-bijwerkingen ervaren indien foliumzuur 1 mg 6 dagen per week wordt geadviseerd. [12] Retrospectieve effectiviteitsdata van hetzelfde internationale kindercohort toonden dat biologics effectiever zijn dan MTX en een betere *drug survival* hebben. Gezien het feit dat MTX ook in deze studie bij 40% van de kinderen een PASI75 bereikte na zes maanden, blijft MTX een effectieve en veilige behandeling voor kinderen met psoriasis. [13]

VOORSPELLERS VOOR ZIEKTE-ERNST

Gezien de significante impact van psoriasis op de kwaliteit van leven van kinderen en het mogelijk ontwikkelen van comorbiditeit (ook bij kinderen is een toegenomen kans op onder andere obesitas, hypertensie en depressie beschreven), is het belangrijk om kinderen die mogelijk een ernstige psoriasis ontwikkelen vroegtijdig te detecteren. Er zijn enkele cross-sectionele studies verricht die een positieve correlatie beschrijven tussen de ernst van psoriasis bij kinderen en klinische parameters, zoals overgewicht/obesitas en nagel-



Figuur 1. Therapeutisch algoritme voor de behandeling van kinderpsoriasis.

^a Etanercept is sinds 2009 door de EMA geregistreerd voor kinderen ≥ 6 jaar met ernstige chronische plaque psoriasis die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor conventionele systemische therapieën of lichttherapie. Dosering: 0,8 mg/kg (tot maximaal 50 mg per dosis) 1x per week.

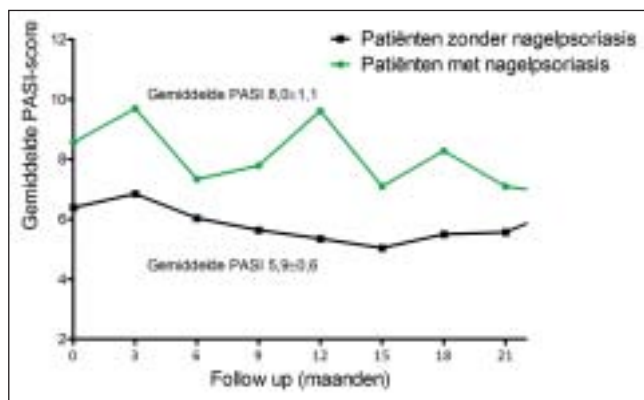
^b Adalimumab is sinds 2015 door de EMA geregistreerd voor de behandeling van ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen ≥ 4 jaar die onvoldoende reageren op, of niet geschikt zijn voor topische therapieën of lichttherapie. Dosering: 0,8 mg/kg (tot maximaal 40 mg per dosis) op week 0, 1 en daarna om de week.

^c Ustekinumab is sinds 2015 door de EMA geregistreerd voor matige tot ernstige plaque psoriasis bij adolescenten ≥ 12 jaar die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor lichttherapie of systemische therapieën. Dosering bij adolescenten < 60 kg is 0,75 mg/kg. Bij gewicht ≥ 60 ≤ 100 kg wordt 45 mg gegeven, > 100 kg 90 mg. Toediening op week 0, 4 en daarna elke 12 weken.

Afkortingen: MTX, methotrexaat; EMA, European Medicines Agency; TCS, topische corticosteroiden.

Figuur gemodificeerd uit Hoeger PH et al. Harper's textbook of pediatric dermatology, 2 Volume Set, 4th Edition, Chapter 31 Psoriasis: management.

psoriasis. [14,15] Data uit het ChildCAPTURE-register ($n = 343$) lieten zien dat de aanwezigheid van nagelpsoriasis bij kinderen (19%) geassocieerd was met een significant hogere PASI, zowel tijdens de intake als gedurende twee jaar follow-up (figuur 2).



Figuur 2.

De psoriasisernst uitgedrukt in PASI gedurende twee jaar follow-up in kinderen met psoriasis waarbij de nagels respectievelijk wel ($n = 65$) of niet ($n = 278$) zijn aangedaan tijdens het eerste consult.

Linear mixed models werden gebruikt om de PASI- en PGA-scores tijdens follow-up in kaart te brengen. In beide modellen zijn geslacht, psoriasisduur en psoriasisernst tijdens het eerste consult geïncorporeerd als potentiële confounders.

Afkortingen: PASI, psoriasis area and severity index; PGA, physician global assessment.

Figuur gemodificeerd uit Bronckers IMGJ et al. Nail involvement as a predictor of disease severity in paediatric psoriasis: Follow-up data from the dutch ChildCAPTURE registry.

Acta Derm Venereol 2019;99(2):152-7.

Dit suggereert dat nagelpsoriasis een mogelijk klinische voorspeller is voor het ontwikkelen van ernstigere psoriasis op kinderleeftijd. [16] De aanwezigheid van scalp-psoriasis was eveneens geassocieerd met een hogere PASI. Bovendien bleek bij kinderen met uitgebreide scalp-betrokkenheid vaker een positief koebnerfenomeen voor te komen. Dit suggereert een potentiële rol van krabben en/of trauma bij uitgebreide scalp-psoriasis bij kinderen. Uitleg van dit fenomeen en instructies om de jeuk-krabcyclus te doorbreken kan helpen bij de behandeling van psoriasis capitis. [17] Momenteel wordt met behulp van de data uit het ChildCAPTURE-register onderzocht welke klinische parameters geassocieerd zijn met een ernstiger beloop tijdens follow-up. Het voortijdig kunnen detecteren van kinderen met een ernstiger ziektebeloop maakt het mogelijk om een vroege en persoonsgerichte behandeling in te zetten, een behandeling die erop gericht is ernstige ziekte te voorkomen.

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

SAMENVATTING

Dankzij de verwijzingen van collega-dermatologen uit het hele land werden de klinische data van meer dan 500 kinderen met psoriasis in het ChildCAPTURE-register verzameld. Deze data hebben aangetoond dat psoriasis de kwaliteit van leven (KvL) van kinderen met psoriasis vermindert, met name door klachten van jeuk en de last die kinderen door de behandeling zelf ervaren. Het behandelen van psoriasis verbetert de KvL, zeker wanneer gestreefd wordt naar een maximale PASI-verbetering en indien systemische behandelingen worden ingezet. Methotrexaat (MTX) is een veilige en effectieve behandeling voor kinderen met psoriasis. De biologics zijn effectiever en laten een betere *drug survival* zien. Kinderen met nagel- of scalp-psoriasis hebben vaak een ernstigere psoriasis. De aanwezigheid van nagel-psoriasis lijkt zelfs een voorspeller te zijn voor een ernstiger beloop in de toekomst.

TREFWOORDEN

kinderpsoriasis – ChildCAPTURE-register – kwaliteit van leven – psoriasisbehandelingen

SUMMARY

The ChildCAPTURE registry now contains clinical data of >500 pediatric psoriasis patients, and we cannot thank our fellow dermatologists enough for the referrals. Our data demonstrated that psoriasis has a negative impact on quality of life (QoL). Itch and treatment side effects seemed to have the highest impact on QoL. Optimal treatment improves this QoL, particularly when aiming for a high PASI response and the use of systemic agents. Though methotrexate (MTX) is a well-tolerated and effective treatment for pediatric psoriasis, data from our international retrospective cohort study confirmed that biologics were more effective than MTX in a real-world practice setting and showed a longer overall drug survival. It was concluded from our ChildCAPTURE registry that children with nail or scalp involvement often have a more severe form of psoriasis. Recently, the presence of nail psoriasis has been suggested as a potential clinical predictor for a more severe disease course over time in pediatric psoriasis.

KEYWORDS

pediatric psoriasis – ChildCAPTURE registry – quality of life – psoriasis treatments

CORRESPONDENTIEADRES

Inge Bronckers

E-mail: inge.bronckers@radboudumc.nl



BioCAPTURE: real world evidence

en de huidige behandeling van patiënten met psoriasis

J.M.P.A. van den Reek¹, E.M.G.J. de Jong²

Sinds 2005 is de behandeling van patiënten met psoriasis uitgebreid met biologics en kleinmolecuulremmers (*small-molecule inhibitors* [smi]). Deze therapieën hebben de psoriasiszorg aanzienlijk verbeterd en dermatologen hebben op grote schaal ervaring opgedaan met deze middelen. Het BioCAPTURE (*Continuous Assessment of Psoriasis Treatment Use REgistry*)-netwerk is een samenwerking van dermatologen uit negentien centra waarbij ervaringen van artsen en patiënten worden verzameld over effectiviteit, veiligheid, patiëntgerapporteerde uitkomsten, *drug survival* (DS) en kosteneffectiviteit. In dit artikel geven we de belangrijkste inzichten afkomstig uit deze zogenaamde *Real World Evidence* (RWE) weer, en brengen deze in verband met trialdata. Het doel is om de dermatoloog in staat te stellen de juiste keuzes voor de individuele patiënt te maken in de dagelijkse praktijk.

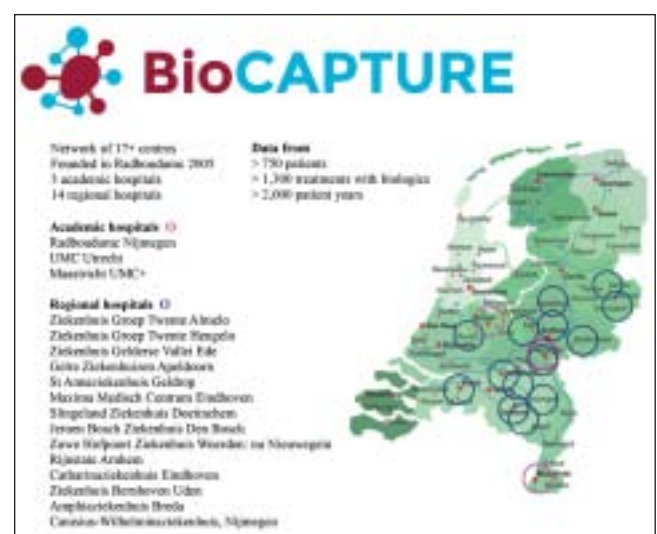
In 2005, bij de introductie van biologics voor psoriasis, is BioCAPTURE gestart in het Radboudumc en daarna uitgebreid tot het huidige netwerk van 19 ziekenhuizen (figuur 1). Momenteel bevat het data van ruim 750 patiënten met meer dan 1300 behandelingen met een biologic of smi. De data worden verzameld door een groep toegewijde dermatologen die zoveel mogelijk ondersteund worden door (research)verpleegkundigen. De data worden jaarlijks geanalyseerd, weergegeven in een rapport en beschikbaar gesteld aan de deelnemende centra. Jaarlijks wordt ook een meeting georganiseerd om de resultaten te bespreken en belangrijke onderzoeksvragen uit het veld te identificeren. BioCAPTURE-data leiden tot zogenaamde RWE, dit is anders dan evidence die voortkomt uit gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs) en is complementair. Waar RCTs gaan over de relatief gezonde patiënt, gaat RWE over de patiënt die wij voor ons zien in de spreekkamer, waarbij comedicatie, comorbiditeit en levensfase een rol spelen bij de behandeling (figuur 2). Momenteel bestaat ons arsenaal uit elf biologics uit vier groepen (TNF- α -remmers, IL12/23-, IL17- en IL23-remmers) en één smi, apremilast (tabel). Door voor spellers voor succes dan wel falen van een behandeling te analyseren, kan een betere keuze gemaakt worden uit deze behandelopties.

WAT IS ER GEVONDEN?

Bij de introductie van de biologics werden met name bijwerkingen zoals infecties en toename van (huid)maligniteiten gevreesd. De kans op infecties is inderdaad verhoogd en infecties kunnen een ernstiger beloop hebben. Dit wordt met name gezien bij infliximab. [1] Bij de andere biologics is er voornamelijk een verhoogde kans op bovensteluchtweginfecties. [2] De kans op non-melanoma huidmaligniteiten lijkt verhoogd, maar lijkt vooral toe te schrijven aan behandelingen die voor-

afgegaan zijn aan de biologic, zoals UVB, PUVA en cyclospore. [3,4] De kans op een melanoom lijkt in een recente meta-analyse niet verhoogd. [3] Biologics zijn effectief bij de patiënt in de dagelijkse praktijk, maar de effectiviteit zoals in een trial wordt bereikt met hogere doseringen medicatie dan in RCTs, of in combinatie met andere antipsoriatische behandelingen zoals methotrexaat. [5] Laboratoriumcontroles voor biologics zijn recent versoepeld in de richtlijnen en kunnen bij stabiele patiënten worden opgerekt tot eenmaal per half jaar. [2]

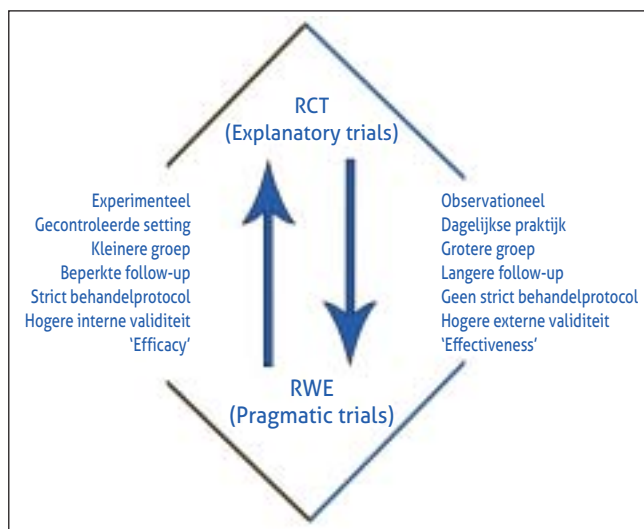
Bij *drug-survival* (DS)-studies wordt een consistent beeld gezien waarbij patiënten vaak zeer lang behandeld kunnen worden met eenzelfde biologic met goed resultaat. DS is een samengestelde maat waarbij het effect van de behandeling,



Figuur 1. Het BioCAPTURE-netwerk.

¹ Arts, postdoc dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



Figuur 2. Real world evidence vs. gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs).

bijwerkingen, wensen en gedrag van arts en patiënt gezamenlijk een rol spelen. [6] DS is een zeer geschikte maat om data van verschillende landen te vergelijken of op te nemen in een meta-analyse. [7,8] Wanneer een behandeling met een biologic gestopt wordt, is dat vaker door vermindering van effectiviteit, dan door het optreden van bijwerkingen. [9] Een recente meta-analyse van 37 studies en 32.631 patiënten heeft laten zien dat ustekinumab de hoogste DS had, gevolgd door adalimumab. [7] Wanneer vergeleken wordt met methotrexaat, blijkt de DS veelal lager dan die van biologics, en stoppen patiënten vaker vanwege bijwerkingen en subeffectiviteit dan bij biologics. [10] Een andere meta-analyse van 32 studies en 32.194 patiënten liet zien dat een hogere *Body Mass Index* (BMI) en vrouwelijk geslacht een voorspeller is voor een kortere DS. [8] Dit komt met name door subeffectiviteit bij hogere BMI en door meer bijwerkingen bij vrouwen. [11,12] Het hebben van artritis psoriatica is een voorspeller voor langere DS. [8,11]

Wanneer we de mening van patiënten betrekken bij DS, zien we dat 80% van de mensen na één jaar een goede kwaliteit van leven bereikt bij behandeling met een biologic. [13] Toch

blijft het een discussiepunt of dat genoeg is. Recente studies laten zien dat patiënten een *Physicians Global Assessment* (PGA) van 0 of 1 prefereren, hetgeen overeenkomt met psoriasis *clear/almost clear*. [14] Dit komt overeen met een relatieve PASI90 of PASI100, een relatieve verbetering van de psoriasis met 90% of 100%. Ondanks dat in RCTs PASI90 en PASI100 steeds vaker en langer bereikt worden, bereiken patiënten in de praktijk dat vaak niet. [15] Dit kan behalve met BMI, comorbiditeit en comedicaatie ook te maken hebben met het minder strakke behandelregime en de erg lange duur van psoriasis voorafgaand aan de start van een biologic. Deze periode bedraagt in Nederland 18-20 jaar. [16] Verder is er nog winst te halen in *treatment satisfaction*, aangezien met name gebruiksgemak en effectiviteit nog steeds items zijn waar de patiënt verbetering zou willen zien. [17]

Belangrijk is om te realiseren dat psoriasis deel uitmaakt van het grotere geheel van psoriatische ziekten waartoe ook artritis psoriatica (PsA) behoort. [18] Psoriasis gaat meestal 8-10 jaar vooraf aan PsA, hetgeen psoriasis tot de beste biomarker voor PsA maakt. Hierdoor wordt aan dermatologen een unieke mogelijkheid geboden om PsA in een vroege fase te detecteren. Momenteel zijn daarvoor meerdere screeningsvragenlijsten beschikbaar zoals de *Psoriasis Epidemiology Screening Tool* (PEST). [18] Het is belangrijk om een goede route met reumatologen af te stemmen zodat patiënten in een vroege fase van PsA adequaat behandeld kunnen worden en gewrichtsschade voorkomen kan worden. De piek van de incidentie van psoriasis ligt bij de jongvolwassenen. Zij zijn *at risk* voor schade doordat zij door hun ziekte belangrijke mijlpalen in hun leven moeilijker kunnen behalen, zoals voltooien van een opleiding, vinden van werk, maar meer nog hun sociale ontwikkeling, het vinden van een partner en de weg vinden in de maatschappij. Dit fenomeen noemen we *cumulative life course impairment*. [19] Deze schade kan voorkomen/verminderd worden door het tijdig behandelen van psoriasis. Meerdere biologics hebben nu een label met minder restricties, waarbij het starten van een biologic op jonge leeftijd mogelijk is wanneer er een indicatie is voor systemische therapie.

De *holy grail* is dat we als artsen kunnen voorspellen welke behandeling voor een individuele patiënt het beste is, en daarnaast dat we kunnen voorspellen welke patiënt PsA zal gaan ontwikkelen. Hiervoor zijn voorspellende biomarkers nodig en in de wetenschap wordt al zowel naar genetische als immunologische biomarkers gezocht. Dit heeft tot op heden nog niet tot een bruikbare set biomarkers geleid. Er zijn aanwijzingen dat *HLA-Cw6* geassocieerd is met een betere respons op ustekinumab, echter de voorspellende waarde is klein en daardoor is deze biomarker niet geschikt voor de kliniek. [20] Momenteel worden immunologische en genetische profielen gekoppeld aan therapierespons van patiënten in BioCAPTURE, om verdere stappen te kunnen zetten richting predictie van therapie-succes en predictie van het ontwikkelen van PsA. Tijdens de behandeling is *therapeutic drug monitoring*, dat wil zeggen het meten van medicatiespiegels en antistofvorming tegen biologics, een belangrijke methode voor het bepalen van de werkzaamheid en juiste dosis van biologics bij een individuele patiënt. [21]

Zowel onderbehandeling als overbehandeling kan schadelijk

Tabel. Huidige arsenaal aan beschikbare biologics.

Generieke naam	Merknaam	Aangrijpingspunt	Toedieningsweg
Infliximab	Remicade*	TNF α	i.v.
Etanercept	Enbrel*	TNF α	s.c.
Adalimumab	Humira*	TNF α	s.c.
Certolizumab-pegol	Cimzia	TNF α	s.c.
Ustekinumab	Stelara	IL12/23	s.c.
Secukinumab	Cosentyx	IL17	s.c.
Ixekizumab	Taltz	IL17	s.c.
Brodalumab	Kyntheum	IL17	s.c.
Guselkumab	Tremfya	IL23	s.c.
Risankizumab	Skyrizi	IL23	s.c.
Tildrakizumab	Ilumetri	IL23	s.c.
Apremilast	Otezla	PDE4	o.

i.v.=intraveneus, s.c.=subcutaan, o=oral; *biosimilars zijn ook beschikbaar.

zijn voor een patiënt. Overbehandeling kan worden vermindert door het verlagen van de dosis van een biologic. Hiervoor zijn al meerdere studies verschenen waarbij dosisverlaging of intervalverlenging is toegepast. [22] Een recente gerandomiseerde pragmatische studie toonde aan dat intervalverlenging van adalimumab, etanercept of ustekinumab mogelijk was bij 53% van de patiënten met PASI $\leq$ 5, DLQI $\leq$ 5 en stabiele ziekte (CONDOR-studie). [22] Een nieuwe studie naar dosisverlaging van de nieuwste biologics (a-IL17, a-IL23) zal in 2020 van start gaan in een consortium van Belgische en Nederlandse ziekenhuizen (BeNeBio-studie).

HOE TE KIEZEN?

Op basis van patiëntprofielen en comorbiditeit kan al een verstandige keuze gemaakt worden voor een geschikte biologic. Hiervoor zijn, behalve de Nederlandse richtlijn, ook recent twee publicaties verschenen die zeer praktisch bruikbaar zijn. [23,24] Er zijn al duidelijke stappen in de richting gezet van predictie van therapiesucces (verschillen in DS van de biologics, invloed van BMI, geslacht en PsA) bij patiënten met psoriasis. Verdere finetuning van de juiste keuze van een biologic en dosering voor de individuele patiënt wordt momenteel onderzocht door therapeutische *drug monitoring* en analyse van immunologische en genetische profielen.

Dankzij de samenwerking tussen dermatologen, in het BioCAPTURE-netwerk maar ook daarbuiten, kunnen deze analyses plaatsvinden, pragmatische trials gericht op de praktijk worden uitgevoerd en de kennis hierover worden gedeeld. Wij zijn de deelnemende collega's dermatologen, arts-onderzoekers en verpleegkundigen daarvoor zeer erkentelijk.

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

Verdere finetuning van de juiste keuze van een biologic en dosering voor de individuele patiënt wordt momenteel onderzocht door therapeutische *drug monitoring* en analyse van immunologische en genetische profielen.

SAMENVATTING

Het behandelarsenaal voor patiënten met psoriasis is uitgebreid met biologics en kleinmolecuulremmers (*small-molecule inhibitors* [smi]). BioCAPTURE is een samenwerking van dermatologen waarbij ervaringen van artsen en patiënten worden verzameld over effectiviteit, veiligheid, patiëntgerapporteerde uitkomsten, *drug survival* en kosten-effectiviteit. Opbrengsten van dit *Real World Evidence* (RWE) zijn kennis over (kosten)effectiviteit, medicatiegebruik en veiligheid in de dagelijkse praktijk, inzicht in de mening van patiënten en het vinden van voorspellers voor therapiesucces dan wel falen zoals BMI, geslacht en artritis psoriatica. Voorspellers voor succes van behandeling worden gevonden door koppelen van patiëntkarakteristieken, genetische en immunologische biomarkers aan RWE-data uit registers. Onderzoek naar dosisverlaging en *therapeutic drug monitoring* kunnen bij uitstek plaatsvinden in een RWE-netwerk. Met RWE wordt de dermatoloog in staat gesteld de beste keuzes te maken voor de patiënt in de praktijk. In dit artikel worden de huidige inzichten samengevat die voortkomen uit BioCAPTURE en andere RWE-bronnen met betrekking tot biologics voor psoriasis.

TREFWOORDEN

biologics – real world evidence – registers – psoriasis – kleinmolecuulremmers – BioCAPTURE

SUMMARY

The treatment options for patients with psoriasis have been expanded with biologics and small-molecule inhibitors (smi). The BioCAPTURE network is a collaboration between dermatologists in which the experiences of doctors and patients on effectiveness, safety, patient-reported outcomes, drug survival, and cost-effectiveness are gathered. This real-world evidence (RWE) yields knowledge on (cost) effectiveness, use of medication and safety in daily practice, insight into the opinion of patients and predictors for therapy success or failure such as BMI, gender, and psoriatic arthritis. Predictors for treatment success are sought for by linking patient characteristics, genetic and immunological biomarkers to RWE data from registries. Research into dose reduction and therapeutic drug monitoring can pre-eminently take place in real-world practice. RWE enables the dermatologist to make the best choice for the patient in daily practice. This article summarizes current insights resulting from BioCAPTURE and other RWE sources regarding the use of biologics for patients with psoriasis.

KEYWORDS

biologics – Real World Evidence – registries – psoriasis – small-molecule inhibitors – BioCAPTURE

CORRESPONDENTIEADRES

Juul van den Reek

E-mail: juul.vandenreek@radboudumc.nl



Niet alles is wat het lijkt binnen de geriatrische dermato-oncologie

M.A.M. Kerkhof¹, M.E.C. van Winden², W. van Aalst³, A. Amir⁴, B.A.W. Hoebe⁵, S.F.K. Lubeek⁶

Behandelafwegingen bij ouderen met huidmaligniteiten kunnen uitdagend zijn, omdat het voordeel van een behandeling tegenover de beperkte levensverwachting van een patiënt soms lastig in te schatten is. Of een patiënt (te) kwetsbaar wordt geacht voor een behandeling kan door verschillende zorgverleners en de patiënt zelf anders worden ingeschat. In dit artikel presenteren wij een casus die de relativiteit van het begrip kwetsbaarheid toont.

Een 82-jarige vrouw bezocht in april 2015 de polikliniek Dermatologie van het Radboudumc met sinds jaren bestaande pijnlijke huidtumoren frontotemporale en preauriculair rechts. De dermato-oncologische voorgeschiedenis vermeldt tweemaal resectie van de laesie frontotemporale (2007) en een basaalcelcarcinoom (BCC) in de hals (2010). De overige voorgeschiedenis vermeldt een pT1NoNoMo mammacarcinoom rechts waarvoor mammasparende behandeling, in het kader waarvan curatieve radiotherapie.

Bij inspectie zagen wij een volledig actieve vrouw, zelfstandig in staat tot normale activiteiten zonder beperkingen, met frontotemporale een moeilijk afgrensbare erythematuze glanzende geïndureerde tumor van 55 x 45 mm met centraal een crust (figuur 1). Rechts preauriculair werd een ronde matig



Figuur 1. Recidief basaalcelcarcinoom frontotemporale bij presentatie op polikliniek in 2015.

begrensde glanzende erythematouze plaque van 40 x 25 mm gezien. Er waren bij het onderzoek verder geen bijzonderheden te zien en er werden in het hoofd-halsgebied en axillair geen pathologisch vergrote lymfeklieren gepalpeerd. Histopathologisch onderzoek toonde tweemaal een nodulair BCC. Multidisciplinair werden de behandel mogelijkheden van resectie en radiotherapie afgewogen, waarbij patiënte zelf koos voor curatieve radiotherapie van beide BCC's. Zij werd van mei tot en met juni 2015 bestraald met 54 Gy in achttien fracties, met directe elektronenvelden (6-9 MeV) en een fractionering van viermaal per week.

Bij oncologische follow-up in oktober 2016 werd in het radiatiegebied frontotemporale histopathologisch opnieuw een recidief BCC vastgesteld. Een CT-scan toonde erosieve aantasting van de tabula externa. Patiënte werd meermaals in onze multidisciplinaire tumorwerkgroep dermato-oncologie besproken. Door de radiotherapeut werd zij als vitaal ingeschat, echter primair herbestralen zou naar verwachting onvoldoende effectief en te toxisch zijn. Derhalve werd een complete lokale excisie met neurochirurgische trepanatie overwogen. Patiënte werd preoperatief poliklinisch met een compleet systematisch geriatrisch onderzoek (*comprehensive geriatric assessment*) gescreend en beoordeeld als een geriatrisch kwetsbare patiënte met een verhoogd delierrisico, waarbij het delierrisico met name zou zijn bepaald door leeftijd, lichte cognitieve stoornissen en operatieduur. Uiteindelijk werd patiënte door de neurochirurg te kwetsbaar geacht om de tabula interna weg te nemen, wel zou nog een palliatieve resectie mogelijk zijn. Omdat patiënte aangaf bang te zijn voor conditionele achteruitgang ten gevolge van de operatie gaf zij aan dat zij het op 83-jarige leeftijd niet meer nodig achtte om een operatie uit te laten voeren.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Arts-onderzoeker dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Physician assistant klinische geriatrie, afdeling Geriatrie, Radboudumc, Nijmegen

⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

⁵ Radiotherapeut, afdeling Radiotherapie, Radboudumc, Nijmegen

⁶ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



Figuur 2A. CT van de schedel: de tabula externa en interna zijn niet meer intact (rode pijl). Tevens ter plaatse indruk van verdikking van de dura.

Begin juni 2017 werd er gestart met vismodegib met als doel een reductie van tumorvolume dan wel complete regressie te behalen. In verband met niet-acceptabele bijwerkingen bestaande uit spierpijn, moeheid, krampen, vocht in de handen en verminderde mobiliteit, werd de vismodegib na 44 dagen gestaakt. Het effect van de vismodegib op het BCC was twijfelachtig. In samenspraak met patiënte werd nadien een *best supportive care*-beleid gehanteerd en afgezien van verdere behandeling.

In juli 2018 werd vervolgens vanwege toenemende snelle groei tot 6,5 cm, hevige pijnklachten en verdere aantasting van nu ook de tabula interna, toch gekozen voor herbestraling met een curatieve dosis, met een 6 MV VMAT fotonenplan tot een dosis van 60 Gy in dertig fracties, fractionering vijfmaal per week. Met patiënte werd besproken dat, gezien het eerdere gedrag van de tumor, de uiteindelijke kans op curatie klein was en dat met name langdurige tumorregressie en klachtenreductie werd beoogd. De belasting van het schedelbot door de eerste bestralingsbehandeling was relatief matig. Echter, vanwege blootliggend schedelbot bij de necrotiserende tumor was het risico op een langdurig probleem met een open wond en blootliggend schedelbot bij regressie van de tumor groot. Vanwege het al reeds bestaan van deze problemen en toename daarvan door tumorgroei, opteerde patiënte voor herbestraling. Postradiotherapie toonde de tumor goede regressie, echter ontstond daarbij een groot defect tot op de meningen met necrotiserend schedelbot. Een MRI-scan zes maanden na radiotherapie toonde verdenking op tumorrecidief met doorgroei door het schedelbot en compressie op de aanliggende verdikte dura. Er waren verder geen aanwijzingen voor intracraniele metastasen of pathologische vergrote lymfeklieren in de hals (figuur 2A,2B). Patiënte gaf aan dat niet-behandelen gezien de toenemende pijnklachten geen goed alternatief meer was en



Figuur 2B. MRI van de schedel: T1-gewogen opname met contrast. De dura kleurt langs de gehele rechter convexiteit aan. Tevens ook bulging van de dura zichtbaar (rode pijl).

dat zij zichzelf als verder voldoende gezond en zelfstandig functionerend beschouwde met nu toch een wens voor operatieve behandeling. Patiënte werd nog steeds beoordeeld als kwetsbaar voor behandeling in verband met een verhoogd delierrisico, zonder ADL-functiestoornissen. Zowel de geriater als de anesthesist zagen echter geen harde contra-indicaties voor een operatieve ingreep. In april 2019 verrichtten de neurochirurgie en mond-, kaak- en aangezichtschirurgie tumorresectie inclusief het meenemen van de tabula externa, tabula interna en dura mater (figuur 3). Reconstructie vond plaats met een vrije temporalis fascielap, polyetheretherketonimplantaat en *anterolateral thigh flap* van het rechterbeen. Het postoperatieve beloop was ongecompliceerd (in het bijzonder geen delier). Na tijdelijk extra thuiszorg in verband met de wondverzorging is patiënte weer volledig zelfstandig zonder extra hulp op haar oude functionele status terug.



Figuur 3. Tumorrecidief met doorgroei tot het schedelbot, voorafgaand aan tumorresectie april 2019.

Na vier maanden werden er bij poliklinische controle geen tekenen gezien voor recidief en gaf patiënte aan dat ze achteraf ook erg blij is dat de operatie heeft plaatsgevonden (figuur 4).

Bij histologisch onderzoek van het excisiepreparaat bleek uiteindelijk dat er sprake was van een krap radicale resectie van een pT4 plaveiselcelcarcinoom (PCC) van bijna 10 cm, met invasie tot in het bot van het schedeldak en de dura, zonder overtuigende perineurale of angio-invasieve groei, met een vrije marge van 1,5 mm van de dura. Revisie van eerdere biop-ten vond plaats en de biop-ten die in 2016 als BCC werden afgegeven, bleken achteraf ook beter te passen bij matig gedif-ferentieerd PCC. Het biop- uit 2015 toonde wel een duidelijk BCC.

BESPREKING

Deze casus toont dat behandelafwegingen bij ouderen met huidmaligniteiten uitdagend kunnen zijn. Het doel van be-handeling in het algemeen is het streven naar een gezond-heidsvoordeel voor de patiënt. Bij patiënten met een beperkte levensverwachting is het vaak lastig in te schatten of en wan-neer een patiënt voordeel van een behandeling ervaart en kan dit vertekend worden door de algehele conditie van de patiënt en de relatieve inschatting van kwetsbaarheid door de indivi-duele zorgverlener. [1,2] Opmerkelijk is de discrepantie tussen de beoordeling van kwetsbaarheid en vitaliteit van patiënte over zichzelf en door verschillende behandelaars. Het toont de relativiteit van het begrip kwetsbaarheid en het belang van een eenduidige definiëring. De aanduiding van een 'kwets-bare' patiënt kan mogelijke verstrekkende gevolgen hebben voor beleidsbepalingen en wordt in de praktijk vaak makkelijk overgenomen door andere behandelaars. Maar wat is kwets-baarheid en hoe kun je dit als zorgverlener goed inschatten? Kwetsbaarheid wordt beschouwd als een status waarbij een patiënt ten gevolge van een relatief kleine stressor een dispro-portionele achteruitgang in gezondheid kan ervaren mede vanwege onvoldoende functionele en cognitieve reservecapaciteit. [3,4] Er bestaan verschillende hulpmiddelen om kwets-baarheid te meten, maar binnen de dermato-oncologie is hier maar weinig ervaring mee. [5] Diverse studies bij ouderen binnen de oncologie laten zien dat niet-geriatrische artsen kwetsbaarheid en vitaliteit niet altijd goed inschatten. [6,7]



Figuur 4. Vier maanden postoperatief: klinisch geen aanwijzingen voor recidief.

Ook ouderen zelf kunnen een andere perceptie hebben van kwetsbaarheid dan zorgverleners. [8] Het gevolg hiervan kan zijn dat patiënten onder- of overbehandeld worden. Daarnaast zou de identificatie van kwetsbaarheid ook kunnen helpen om onder andere het risico op complicaties en mortaliteit beter in te kunnen schatten. [9] De status van kwetsbaarheid kan in de patiëntenzorg ook worden gebruikt als signaal dat er een multidisciplinaire benadering wenselijk is. [9] Het is dan ook belangrijk dat kwetsbare patiënten zorgvuldige counseling en goede informatie krijgen om uiteindelijk tot een weloverwogen gezamenlijk besluit ten aanzien van al dan niet behandelen te komen.

Daarnaast blijkt in deze casus dat het histopathologisch onderzoek van het excisiepreparaat uiteindelijk een pT4 PCC toont in plaats van het voor lange tijd aangenomen BCC. In retrospect kan dit ook de snelle groei en toenemende klachten in relatief korte tijd beter verklaren. Omdat er naast squameuze differentiatie ook basaloïde celgroepen zichtbaar waren, is het mogelijk dat het in onze casus een pre-existent basosquameus carcinoom betrof dat ontaard is in een PCC. Een andere moge-lijkheid is dat er sprake is geweest van zowel een PCC als BCC, in sterk solair beschadigde huid. Er zijn casus beschreven waarbij een PCC is ontstaan in een pre-existent BCC onder be-handeling met vismodegib. [10-12] Dit lijkt in deze casus niet waarschijnlijk, omdat bij de revisie van eerdere biop-ten voor-afgaand aan de vismodegib ook al squameuze differentiatie werd teruggevonden en er geen duidelijke tumorregressie bin-nen de korte behandelperiode met vismodegib werd gezien.

In de besluitvorming rondom behandeling van huidmaligni-teiten spelen tumorkarakteristieken soms een leidende rol, terwijl er slechts beperkte aandacht is voor patiëntkarakteris-tieken. [13] Het is denkbaar dat er mogelijk eerder zou zijn aan-gestuurd op een chirurgische ingreep als eerder bekend was dat het een hoogrisicomaligniteit betrof, aangezien de ver-wachte ziektelast dan als hoger ingeschat werd ten opzichte van de behandelbelasting. Een chirurgische ingreep zou moge-lijk ook eerder het geval geweest zijn als patiënte niet als (te) kwetsbaar zou zijn beoordeeld door de neurochirurg. De be-schreven casus illustreert dan ook dat niet altijd alles is wat het lijkt binnen de (geriatriche) dermato-oncologie. Het is daarom belangrijk om te allen tijde kritisch te blijven en om bevindingen die in het verleden zijn gedaan niet zomaar over te nemen. Het is raadzaam om, in het bijzonder wanneer er van een interventie wordt afgezien, periodiek het gevoerde beleid te evalueren waarin het beloop en veranderingen in de context van patiënt adequaat worden meegenomen.

LITERATUUR

1. Fosko SW. Counterpoint: limited life expectancy, basal cell carcinoma, health care today, and unintended consequences. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(1):162-4.
2. Linos E, Berger T, Chren MM. Point: care of potential low-risk basal cell carcinomas (BCCs) at the end of life: the key role of the dermatologist. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(1):158-61.
3. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381(9868):752-62.

4. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(3):255-63.
5. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2012;13(10):e437-44.
6. Kirkhus L, Saltyte Benth J, Rostoft S, et al. Geriatric assessment is superior to oncologists' clinical judgement in identifying frailty. *Br J Cancer* 2017;117(4):470-7.
7. Wedding U, Kodding D, Pientka L, Steinmetz HT, Schmitz S. Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64(1):1-9.
8. Schoenborn NL, Van Pilsum Rasmussen SE, Xue QL, et al. Older adults' perceptions and informational needs regarding frailty. *BMC Geriatr* 2018;18(1):46.
9. Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA. Frailty and cancer: implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin* 2017;67(5):362-77.
10. Orouji A, Goerdts S, Utikal J, Leverkus M. Multiple highly and moderately differentiated squamous cell carcinomas of the skin during vismodegib treatment of inoperable basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2014;171(2):431-3.
11. Saintes C, Saint-Jean M, Brocard A, et al. Development of squamous cell carcinoma into basal cell carcinoma under treatment with vismodegib. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(5):1006-9.
12. Tan CZ, Rieger KE, Sarin KY. Basosquamous carcinoma: controversy, advances, and future directions. *Dermatol Surg* 2017;43(1):23-31.
13. Lubeek SFK, Michielsens CAJ, Borgonjen RJ, Bronkhorst EM, van de Kerkhof PCM, Gerritsen MP. Impact of high age and comorbidity on management decisions and adherence to guidelines in patients with keratinocyte skin cancer. *Acta Derm Venereol* 2017;97(7):825-9.

SAMENVATTING

Een 82-jarige vrouw presenteerde zich met een recidief basaalcelcarcinoom frontotemporale. Na behandeling met radiotherapie trad na een jaar opnieuw een recidief op met schedeldoorgroei. Diverse behandelingen werden overwogen, echter patiënte werd initieel door zichzelf en behandelaren (te) kwetsbaar geacht om uitgebreide neurochirurgische trepanatie te ondergaan. Na verdere progressie werd gekozen voor behandeling door middel van vismodegib, herbestraling en uiteindelijk alsnog chirurgie. In deze casus illustreren wij de relativiteit van het begrip kwetsbaarheid. Uniforme en gestandaardiseerde identificatie van kwetsbaarheid zou kunnen helpen bij het maken van complexe behandelafwegingen en mogelijk kunnen bijdragen aan zowel het voorkomen van onder- als overbehandeling alsmede het risico op complicaties en mortaliteit beter in te schatten. Er is dan ook behoefte aan een concrete en gevalideerde meetmethode voor de identificatie van kwetsbaarheid bij ouderen met huidkanker en meer onderzoek naar de klinische consequenties hiervan binnen de dermatologie.

TREFWOORDEN

basaalcelcarcinoom – niet-melanoom huidkanker – geriatrische dermatologie – kwetsbare ouderen – kwetsbaarheid – behandelafwegingen

SUMMARY

An 82-year-old woman presented with a recurrent basal cell carcinoma in the frontotemporal region of her forehead. After radiation therapy she developed another tumor recurrence with cranial invasion a year later. Several treatment options were considered, however the patient was initially considered (too) frail by herself and her physicians for neurosurgical trepanation. After further tumor progression, she underwent treatment with vismodegib and re-irradiation. Eventually surgical excision was performed. This case illustrates how relative the concept of frailty is. Uniform and standardized identification of frailty might help in complex clinical decision-making, might contribute to reduce the risk of under- and overtreatment, and is expected to improve the risk prediction on postoperative complications and mortality. Therefore, a feasible and validated measurement tool for identification of frailty among older adults with skin cancer is needed, as well as further research to evaluate the clinical consequences of frailty within the field of dermatology.

KEYWORDS

basal cell carcinoma – non-melanoma skin cancer – geriatric dermatology – frail older adults – frailty – clinical decision-making

CORRESPONDENTIEADRES

Martina Kerkhof

E-mail: martina.kerkhof@radboudumc.nl



Kwetsbaarheid bij patiënten binnen de geriatrische dermato-oncologie

M.E.C. van Winden¹, M.E. Hamaker², S.F.K. Lubeek³

In de dagelijkse praktijk worden we steeds vaker geconfronteerd met oudere patiënten met huidkanker, bij wie de klinische afweging omtrent het meest passende en ook haalbare beleid soms lastig is. Enerzijds zijn de meeste vormen van huidkanker traag groeiende en relatief laag-maligne tumoren vergeleken met veel andere kankersoorten. Anderzijds kunnen de gevolgen -zeker op de langere termijn- aanzienlijk zijn, waarbij een hoge mate van morbiditeit veroorzaakt kan worden door lokale weefseldestructie en functiebeperking, en waarbij behandeling vaak steeds moeilijker wordt. Het is belangrijk om de juiste balans te vinden tussen onder- en overbehandeling binnen deze groep patiënten, waarbij zorgvuldig afgewogen dient te worden hoe belastend een behandeling voor de patiënt is en op welke termijn de behandeling gezondheidsvoordelen voor de patiënt oplevert: het *time-to-benefit*-principe. [1-3] Als er sprake is van een traag groeiende tumor die wellicht op korte termijn geen tot weinig klachten zal geven, kan het bijvoorbeeld lastig zijn om te voorspellen of een patiënt nog lang genoeg zal leven om profijt te hebben van een behandeling. Bovendien kan het bij ouderen lastig zijn om te voorspellen of ze voldoende reserves hebben om bepaalde behandelingen aan te kunnen. Binnen deze afwegingen spelen, naast de tumorkarakteristieken, verschillende patiëntgerelateerde factoren een rol. Voorbeelden hiervan zijn leeftijd, functionele status en comorbiditeiten, maar ook kwetsbaarheid is een belangrijke factor (tabel 1).

WAT IS KWETSBAARHEID?

Met kwetsbaarheid (Engels: *frailty*) wordt een gezondheidstoestand bedoeld waarin een relatief kleine stressor een disproportionele en vaak blijvende achteruitgang in gezondheid kan veroorzaken. Dit hangt nauw samen met een afname van de functionele reservecapaciteit door veroudering van verschillende orgaansystemen in het lichaam. [4]

Tabel 1. Kernboodschappen kwetsbaarheid (*frailty*) binnen de dermato-oncologie.

- Kwetsbaarheid (Engels: *frailty*) is een gezondheidstoestand waarin een relatief kleine stressor een disproportionele achteruitgang in gezondheid kan veroorzaken
- Het ontstaan van kwetsbaarheid hangt nauw samen met een afname van de functionele reservecapaciteit door veroudering van verschillende orgaansystemen in het lichaam
- Kwetsbaarheid vertoont overlap, maar staat niet gelijk aan factoren als leeftijd, multimorbiditeit en functionele status
- De gouden standaard om kwetsbaarheid te meten is een (systematisch) geriatrisch onderzoek ([*comprehensive*] *geriatric assessment*), waarbij diverse domeinen rondom de patiënt in kaart worden gebracht
- Diverse verkorte afgeleide instrumenten om op kwetsbaarheid te screenen zijn beschikbaar
- Binnen de dermato-oncologie is er relatief weinig ervaring met kwetsbaarheidsscreening en zijn de klinische consequenties van kwetsbaarheid bij een patiënt tot op heden onvoldoende uitgezocht

In diverse vakgebieden binnen de geneeskunde is aangetoond dat de aanwezigheid van kwetsbaarheid bij een patiënt geassocieerd is met een verhoogde kans op negatieve gezondheidsuitkomsten, zoals ook geïllustreerd door de voorbeeldcasus. Algemene voorbeelden hiervan zijn onder andere een verhoogd risico op vallen, immobiliteit, zorgafhankelijkheid, delier, bijwerkingen van medicatie, hospitalisatie en overlijden (figuur 1). [4] Binnen de niet-dermatologische oncologie laten meerdere studies zien dat kwetsbare patiënten meer toxiciteit en andere complicaties ervaren van hun oncologische behandeling, en een slechtere prognose hebben. [5-7]

COMORBIDITEIT, LEEFTIJD EN FUNCTIONELE STATUS

Hoewel er zeker een overlap bestaat tussen comorbiditeit, leeftijd, functionele status en kwetsbaarheid, zijn deze begrippen niet synoniem aan elkaar (figuur 2). Ongeveer 10% van de mensen van 65 jaar en ouder en 25-50% van de mensen van 85 jaar en ouder zijn aan te merken als kwetsbaar. [8] Enerzijds neemt het voorkomen van kwetsbaarheid dus toe met de leeftijd; anderzijds zijn er ook zeer vitale 90-plussers en zeer kwetsbare 60-jarigen. Voor de associatie tussen het hebben van meerdere comorbiditeiten (multimorbiditeit) en een functionele status geldt min of meer hetzelfde: er is slechts een gedeeltelijke overlap met kwetsbaarheid. [4,9] In het verlengde van het bovengenoemde laat één van de weinige onderzoeken op het gebied van de geriatrische

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Geriater, afdeling Geriatrie, Diaconessenhuis, Utrecht/Zeist

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

dermato-oncologie zien dat de algehele overleving na de behandeling van een non-melanoma huidmaligniteit slechts ten dele te voorspellen is op basis van leeftijd en comorbiditeit, en het fenomeen kwetsbaarheid hierin mogelijk een aanvullende voorspellende factor is. [10]

HOE WORDT KWETSBAARHEID GEMETEN?

Als 'gouden standaard' voor het identificeren van kwetsbaarheid wordt in de literatuur vaak een (systematisch) geriatriesch onderzoek (*[comprehensive] geriatric assessment*) genoemd. Dit betreft grofweg een uitgebreid systematisch geriatriesch onderzoek, waarbij aandacht wordt geschonken aan meerdere domeinen (bijvoorbeeld cognitie, mobiliteit en zelfredzaamheid). [10,11] Opgemerkt dient te worden dat er een aanzienlijke heterogeniteit bestaat in de literatuur over de exacte inhoud van een dergelijk uitgebreid geriatriesch onderzoek, wat de interpretatie van bestaande literatuur bemoeilijkt. [12,13]

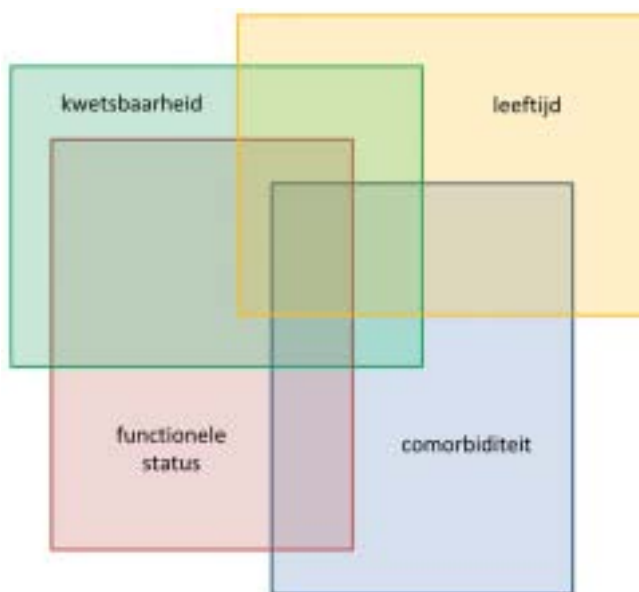
De afgelopen jaren worden er steeds meer afgeleide screeningsinstrumenten gebruikt en onderzocht binnen de oncologie, die het mogelijk maken om vlot een eerste screening te

verrichten op de aanwezigheid van kwetsbaarheid bij een patiënt en zo te identificeren welke patiënten gebaat kunnen zijn bij uitgebreider vervolgonderzoek. [13,14] Enkele voorbeelden van veelgebruikte screeningsinstrumenten zijn de *Geriatric-8 (G8)*, *Identification of Seniors at Risk (ISAR)*, *Groningen Frailty Indicator (GFI)* en de *Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13)*. [15-19] Er bestaat veel variatie tussen de verschillende screeningsinstrumenten, denk hierbij onder andere aan de domeinen die ze inventariseren en of patiënten het zelf invullen of dat een zorgverlener dit doet. Daarnaast zijn er screeningsinstrumenten die alleen anamnestic inventariseren, maar ook instrumenten waarbij fysieke metingen (bijvoorbeeld loopsnelheid) of laboratoriumwaarden (bijvoorbeeld albuminewaarde) worden meegenomen. De verschillende beschikbare kwetsbaarheidsscreeningsinstrumenten zijn zeer wisselend gevalideerd en onderzocht. Binnen de oncologie is het meest uitgebreid gevalideerde en algemeen geaccepteerde screeningsinstrument de G8. [13,14,20] De G8 is een beknopte 8-item-vragenlijst die door een zorgverlener samen met de patiënt wordt ingevuld (overigens zijn er diverse varianten ontwikkeld, waaronder een versie die patiënten zelfstandig kunnen invullen). De mediane tijd om dit instrument in te vullen is vier minuten. De G8 resulteert in een score tussen de 0 (slechtste score) en 17 (optimale score), waarbij een patiënt bij een score van ≤ 14 als kwetsbaar wordt beschouwd. [15,21,22] Binnen de dermato-oncologie hebben wij inmiddels uitgebreide ervaring opgedaan met het gebruik van diverse screeningsinstrumenten, waarbij de G8 momenteel onze voorkeur heeft op basis van de compactheid en het gebruiksgemak in combinatie met de goede psychometrische eigenschappen en validatie in de literatuur. Binnen een Europees samenwerkingsverband bekijken wij momenteel wat op basis van internationale behoeften en consensus de meest geschikte kwetsbaarheidsscreeningstool lijkt om binnen de dermato-oncologie verder te onderzoeken en implementeren, waarvan wij u de eerste resultaten zullen presenteren op de landelijke dag.

Mevrouw A is een dame van 88 jaar, die door de huisarts wordt verwezen naar uw spreekuur in verband met een sprieterig basaalcelcarcinoom op haar neuspunt. Patiënte is weduwe en woont nog zelfstandig met dagelijks hulp van de thuiszorg en een betrokken huisarts. Ze is bekend met recidiverende urineweginfecties, hypertensie, cataract en een heupprothese links vanwege een heupfractuur na val. Na het stellen van de diagnose wordt besloten tot behandeling met mohs chirurgie, waarna het defect gesloten wordt met een *dorsal nasal glabellar-flap*. De ingreep verloopt zonder problemen en de nazorg in de thuissituatie wordt met behulp van de thuiszorg georganiseerd. Na enkele dagen krijgt u een telefoontje van de huisarts: "patiënte is helaas opgenomen in verband met een heupfractuur na een val in de keuken, gecompliceerd door een delier." Ze bleek gestruikeld over de drempel, mogelijk dat het wondverband dat deels voor haar linkeroog zat hierbij een rol heeft gespeeld. U vindt de situatie erg vervelend, maar kunt op dit moment weinig voor patiënte betekenen en spreekt met de huisarts af dat hij het beloop zal vervolgen en zo nodig contact opneemt. De vraag is of en wanneer nacontrole op uw spreekuur haalbaar dan wel van meerwaarde is.

Enkele weken later wordt u opnieuw gebeld door de huisarts: "Mevrouw A is opgenomen in een verpleeghuis. Zij is weer beperkt mobiel, maar door een recente urineweginfectie en toegenomen angst om te vallen ligt zij een groot deel van de dag op bed. Aanvankelijk was mevrouw opgenomen op een revalidatieafdeling, maar inmiddels wordt ingeschat dat ze permanent in het verpleeghuis zal blijven, omdat voldoende functioneel herstel voor terugkeer naar de thuissituatie naar verwachting niet meer mogelijk zal zijn."

Figuur 1. Een voorbeeldcasus.



Figuur 2. De relatie tussen kwetsbaarheid, comorbiditeit, leeftijd en functionele status.

DE CONSEQUENTIE VAN KWETSBAARHEID

Binnen de hoofd-halsoncologie zijn er enkele studies over kwetsbaarheid, waaronder bij patiënten met huidkanker. [23,26] Echter, door de beperkte aantallen, veelal grote operaties onder narcose, afwezigheid van separate subanalyses en een grote mate van heterogeniteit zijn hier moeilijk conclusies aan te verbinden voor onze dagelijkse dermato-oncologische praktijk. Binnen de dermato-oncologie is er verder geen onderzoek beschikbaar over (de screening op) kwetsbaarheid, dan wel de consequentie van de aanwezigheid van kwetsbaarheid voor onze dagelijkse praktijk. Daarom is het vooralsnog onduidelijk wat de aanwezigheid van kwetsbaarheid bij patiënten met huidkanker concreet betekent en hoe we hier op kunnen inspelen.

Om hier meer duidelijkheid over te krijgen, zou het op een gestandaardiseerde manier screenen op kwetsbaarheid door middel van een eenvoudig en gevalideerd screeningsinstrument een start kunnen zijn. Het consistent en uniform meten van kwetsbaarheid maakt het ook mogelijk om de klinische relevantie binnen de dermato-oncologie nader te onderzoeken. Voor kwetsbare patiënten zou bijvoorbeeld kunnen worden overwogen extra aandacht te besteden aan de voorbereiding en nazorg rondom een behandeling of soms zelfs het afzien van een behandeling of kiezen voor een minder ingrijpend alternatief. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of en hoe dit in de praktijk het best vorm te geven.

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

Voor kwetsbare patiënten zou bijvoorbeeld kunnen worden overwogen extra aandacht te besteden aan de voorbereiding en nazorg rondom een behandeling of soms zelfs het afzien van een behandeling of kiezen voor een minder ingrijpend alternatief.

SAMENVATTING

Het kan soms een uitdaging zijn om oudere patiënten met huidkanker optimaal te behandelen vanwege het risico op onder- en overbehandeling. In behandelafwegingen dienen zowel tumor- als patiëntkarakteristieken meegenomen te worden, waaronder kwetsbaarheid. Kwetsbaarheid is een gezondheidstoestand waarin door afname van de functionele reservecapaciteit van het lichaam kleine stressoren tot een disproportionele algehele achteruitgang kunnen leiden. Verschillende factoren spelen hierbij mee, waaronder comorbiditeit, functionele status en cognitie. In andere medische vakgebieden is kwetsbaarheid geassocieerd met complicaties, hospitalisatie en overlijden. Kwetsbaarheid kan in kaart gebracht worden door een systematisch geriatrisch onderzoek (*comprehensive geriatric assessment*), maar er zijn ook diverse screeningsinstrumenten beschikbaar, waarbij door middel van een eenvoudige vragenlijst het risico op kwetsbaarheid geëvalueerd wordt. Een screeningsinstrument zoals de *Geriatric-8* (G8) zou binnen de dermato-oncologie mogelijk kunnen helpen om patiënten te identificeren die baat hebben bij uitgebreidere geriatrische onderzoeken, extra voor- of nazorg rondom dermatologische therapieën of zelfs afzien van behandeling.

TREFWOORDEN

kwetsbaarheid – huidkanker – dermato-oncologie – ouderen – geriatrische dermatologie

SUMMARY

Treating older adults with skin cancer can be a challenge due to the risk of both under- and overtreatment in this population. Treatment decisions should be made considering both tumour characteristics as well as patient-related aspects as frailty. Frailty is a clinical syndrome in which a decreased functional reserve leads to a reduced tolerance to small stressors. Several factors can play a role such as comorbidities, functional dependence and cognition. In several other fields of medicine, frailty is associated with complications, hospitalisation and mortality. Frailty can be identified by a comprehensive geriatric assessment, but several multidimensional screening tools are also available to evaluate the risk of frailty using brief questionnaires. A frailty screening tool such as the *Geriatric-8* (G8) could aid the identification of patients who might benefit from more extensive geriatric assessment, extra perioperative care or even refraining from treatment.

KEYWORDS

frailty – skin cancer – dermato-oncology – older adults – geriatric dermatology

CORRESPONDENTIEADRES

Marieke van Winden

E-mail: marieke.vanwinden@radboudumc.nl



Glomustumoren: je gaat ze pas zien als je het door hebt

J.C.J. Hellenbrand-Hendriks¹, M.C. Pasch²

Glomustumoren zijn benigne tumoren die overal op het lichaam kunnen voorkomen, maar meestal gelokaliseerd zijn bij de vingertoppen en dan met name subunguaal. Patiënten ervaren hevige pijn hoewel er klinisch weinig tot geen afwijkingen zichtbaar zijn. De diagnose wordt hierdoor vaak pas na jaren gesteld. De typische trias van een glomustumor bestaat uit paroxismale pijn, pinpointgevoeligheid en koude-intolerantie. Meer bekendheid is nodig om onnodig *doctor's delay* te voorkomen. De behandeling is altijd chirurgisch, waarvoor diverse operatietechnieken zijn beschreven.

Op de polikliniek zagen wij een 31-jarige vrouw met sinds acht jaar langzaam progressieve pijnklachten ter plekke van de nagel van de rechterwijsvinger. De pijn kon geprovoceerd worden door druk op de nagelplaat, door temperatuurwisselingen en door bijvoorbeeld klappen in de handen. De pijn straalde uit naar de gehele rechterhand. Jarenlang waren de klachten door de huisarts afgedaan als psychosomatisch, waarschijnlijk omdat patiënte kampte met een posttraumatische stressstoornis. Sinds twee jaar was er ook een blauwe verkleuring van de nagelplaat zichtbaar. Ze was verder gezond en gebruikte geen medicijnen. Zij was werkzaam in de zorg. De pijn zorgde ervoor dat zij belemmerd werd in haar werkzaamheden en bij de dagelijkse bezigheden. Er had in al die jaren nog nooit een behandeling plaatsgevonden.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij bij de lunula een lichtblauwe dyschromie (figuur 1). Er was sprake van pinpointpijn ter plekke en de pijn kon eveneens uitgelokt worden door het omhoog houden van de hand.

De diagnose glomustumor werd gesteld op basis van de klassieke anamnese en het lichamelijk onderzoek. In overleg met patiënte werd geen aanvullend onderzoek gedaan, maar werd de laesie direct geëxcideerd door middel van een transunguale excisie. Histopathologisch onderzoek bevestigde de diagnose glomustumor en tien dagen na de ingreep was patiënte pijnvrij. De nagel is nu, zeven maanden na de ingreep, geheel hersteld.

DEFINITIE EN EPIDEMIOLOGIE

Een glomustumor is een zeldzame, benigne, vasculaire nieuwvorming die verondersteld wordt te ontstaan uit normale glomuslichaampjes. Een glomuslichaampje is een neuromyoarteriële structuur in de reticulair dermis die de bloeddruk en temperatuur van de huid regelt door aanpassing van de

bloeddoorstroming. Hoewel de precieze etiologie van glomustumoren onbekend is, zou hyperplasie van deze glomuslichaampjes kunnen leiden tot tumorformatie.

Glomustumoren kunnen overal in het lichaam voorkomen, maar de meeste zijn gelokaliseerd op de handen (75%), vooral ter hoogte van de distale falanxen en dan met name in de subunguale regio. [1,2] Waarschijnlijk omdat daar de dichtheid aan glomuslichaampjes het hoogste is. Andere locaties waar glomustumoren veel gevonden worden, zijn de nagelmatrix en de pulpa van de vinger.

De typische leeftijd van patiënten bij diagnosestelling varieert van 30 tot 50 jaar [1] en het komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De meeste glomustumoren komen solitair voor. Multipiele glomustumoren zijn geassocieerd met neurofibromatose type 1 (Von Recklinghausen), maar die zijn meestal pijnloos. [3] Maligne glomustumoren (glomangiosarcomen) zijn extreem zeldzaam en komen vrijwel niet voor op de vingers. [1,3,4]

KLINISCHE PRESENTATIE

Het belangrijkste symptoom van een solitaire glomustumor is intense pijn; soms spontaan, soms uitgelokt door het minste trauma of door koude. Deze pijn kan uitstralen naar de hand en zelfs tot aan de schouder.

De typische klinische trias bestaat uit hevige, paroxismale pijn, pinpointgevoeligheid en koude-intolerantie. Daarnaast kan een kleine, paarsrode of blauwige macula zichtbaar zijn onder de nagelplaat, vaak ter plaatse van de lunula. In ongeveer 50% van de glomustumoren vertoont de nagelplaat afwijkingen, zoals longitudinale erytronychia, groeven en fissuren (figuur 2). Subunguale hyperkeratose en onycholyse zijn zeldzaam.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

De diagnose glomustumor kan veelal worden gesteld op basis van de klassieke klinische presentatie. [1] Er zijn drie testen beschreven die positief kunnen zijn bij glomustumoren:

Love's pin test

Patiënten ervaren hevige pijn wanneer er met een puntig voorwerp, bijvoorbeeld een balpenpunt of het uiteinde van een paperclip, druk wordt uitgeoefend op de tumor. Deze pijn verdwijnt snel nadat de druk wordt weggehaald. Deze test is 100% sensitief en specifiek. [5,6]

Hildreth's test

Een tourniquet wordt aangebracht om de arm of de vinger zodat een tijdelijke ischemie ter plekke van de tumor wordt bewerkstelligd. De test is positief als drukpijn daarmee vermindert of verdwijnt. De *Love's pin* test is hierbij op dat moment ook negatief. Bij het verwijderen van de tourniquet voelen patiënten plotseling weer de hevige pijn. Deze test is 77% sensitief en 100% specifiek. [5]

Koude-intolerantietest

Bij het aanbrengen van koud water of een ijsblokje op de tumor merken patiënten een abrupte toename van de pijn. Deze test is 100% sensitief en specifiek. [5,6]

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

De differentiële diagnose omvat alle tumoren die peri- en subunguaal kunnen voorkomen en pijnklachten kunnen geven, waaronder subunguale verruca vulgaris, subunguale exostose, keratoacanthoom, enchondroom, subunguaal leiomyoom, eccrien spiradenoma en neurinoom, maar omvat ook inflammatoire processen rondom het nagelapparaat, zoals paronychia, panaritium en osteïtis. Daarnaast zijn posttraumatische dystrofie, jicht en artritis een overweging. In uitzonderlijke gevallen kan een glomustumor totaal pijnloos zijn.

Ondanks de meestal klassieke presentatie, duurt het vaak lang voordat de diagnose glomustumor gesteld wordt, soms wel tientallen jaren. Patiënten hebben hierdoor onnodig lang pijn; niet alleen omdat de juiste diagnose niet gesteld wordt, maar ook omdat er zinloze behandelingen plaatsvinden, zoals systemische analgetica of antimycotica, fysiotherapie,

psychotherapie, radiotherapie, intralaesionale corticosteroïden, tot aan chirurgische ingrepen toe, zoals carpaletunnelrelease, sympathectomie en zelfs amputatie. [4]

Het is derhalve uitermate belangrijk de klachten passend bij glomustumoren te onderkennen en deze zeldzame diagnose in de differentiële diagnose op te nemen als een patiënt zich presenteert met een pijnlijke nagel zonder evidente klinische afwijkingen.

AANVULLENDE DIAGNOSTIEK

Veelal volstaat een klinische diagnose, maar bij nieuwe en kleine glomustumoren kan beeldvorming van belang zijn bij de diagnostiek en lokalisatie.

Allereerst kan de transilluminatietest een bijdrage leveren aan de lokalisatie van de tumor als deze niet duidelijk zichtbaar is door de nagel. Hierbij wordt een lampje tegen het kussen van de vinger gehouden en verschijnt de tumor als een zichtbare rood-opake massa. [3] Deze test is 23-38% sensitief en 90% specifiek. [2]

Een röntgenfoto van de vingertop toont soms boterosie of -invasie op het dorsale gedeelte van de distale falanx.

Met echografie kan de lokalisatie, grootte en vorm van de tumor in kaart gebracht worden. Helaas zorgt de curvatuur van de nagel, vooral ter plekke van de laterale nagelplooiën, soms voor artefacten in het beeld en zijn heel kleine en platte glomustumoren moeilijk te detecteren met echografie.

Een MRI is een goede techniek om de glomustumor op alle vlakken goed in beeld te krijgen. De glomustumor wordt gezien als een helder punt met hoge signaalintensiteit bij T2-gewogen beelden, omringt door een zone met lagere signaalintensiteit. Bij T1-gewogen beelden is er een donkere punt met lage signaalintensiteit. Dit beeld kan echter ook gezien worden bij bijvoorbeeld mucoidcysten en epitheliale inclusiecysten. Door het contrastmiddel gadolinium te injecteren wordt de sterk doorbloedde glomustumor echter beter zichtbaar, in tegenstelling tot de andere, cysteuze afwijkingen.

BEHANDELING

Radicale chirurgische excisie van de tumor is de enige effectieve behandeling. De meest gebruikte methode is de transunguale excisie van de glomustumor. Hierbij wordt, na volledige of gedeeltelijke nagelavulsie, de tumor benaderd vanuit het nagelbed of de nagelmatrix. Op deze manier is de tumor het beste te visualiseren en daardoor de kans op radicale excisie het grootst. Blijvende postoperatieve nagelafwijkingen zoals een longitudinale groeve of splijting van de nagel worden genoemd als relatief frequente complicaties ten gevolge van het verwijderen van de nagel. Andere operatietechnieken, zoals de laterale subperiostale en de periunguale benadering, zijn beschreven om deze postoperatieve complicaties te vermijden, hierbij worden echter hogere recidiefpercentages gezien. [7] Recent zijn op onze afdeling de resultaten geëvalueerd van de laatste 26 patiënten die we door middel van een



Figuur 1. Minimale blauwe dyschromie op de lunula.



Figuur 2. Paarse dyschromie op de lunula met distaal hiervan longitudinale erythronychia, onychorrhexis en onycholyse.

transunguale excisie geopereerd hebben aan een glomustumor. [8] Vrijwel alle patiënten waren na een mediane follow-up van 63 maanden vrij van pijn: bij één van de patiënten was er sprake van een recidief. In tegenstelling tot enkele andere studies waarbij de transunguale techniek werd gebruikt [9,10] klaagde geen van de patiënten over blijvende nagelafwijkingen.

Incomplete excisie van de tumor is de meest voorkomende oorzaak van recidief. Met name als de klachten binnen drie maanden na de ingreep persisteren of recidiveren, is vrijwel zeker niet de gehele tumor verwijderd. Eventueel was een tweede glomustumor aanwezig die niet werd opgemerkt tijdens de initiële operatie. Nieuwe beeldvorming en re-excisie wordt dan sterk aanbevolen. [6] Indien de klachten later, bijvoorbeeld na twee tot drie jaar, recidiveren, wordt verondersteld dat er een nieuwe tumor is ontstaan. (11)

DE GEVOLGEN VOOR DE KWALITEIT VAN LEVEN

Vanwege de trias aan pijnklachten en het feit dat de diagnose gemiddeld pas na een aantal jaren gesteld wordt, hebben glomustumoren een aanzienlijke impact op de kwaliteit van leven (QoL). Reinders et al. onderzochten dit recent als eerste en vonden onder andere een significante verbetering in de VAS-pijnscore (schaal 0-10) van gemiddeld 7,9 voorafgaand naar gemiddeld 0,8 na chirurgische excisie van de glomustumor. [8] Patiënten bleken preoperatief voornamelijk beperkt in de dagelijkse bezigheden zoals het omdraaien van een sleutel of het aantrekken van sokken.

CONCLUSIE

Patiënten met glomustumoren presenteren zich veelal met een klassieke trias van pijnklachten met een aanzienlijke impact op de QoL, maar desondanks wordt vaak pas na jaren de juiste diagnose gesteld. Met een gedegen anamnese en zorgvuldig (aanvullend) klinisch onderzoek kan een onjuiste diagnose voorkomen worden. Radicale excisie door middel van de transunguale benadering is een effectieve therapie met, wanneer juist uitgevoerd, een zeer lage recidiefkans, minimale postoperatieve complicaties en een significante reductie in pijnklachten.

LITERATUUR

1. Carroll RE, Berman AT. Glomus tumors of the hand: review of the literature and report of 28 cases. *J Bone Joint Surg* 1972;54:691-703.
2. Tang CY, Tipoe T, Fung B. Where is the Lesion? Glomus tumours of the hand. *Arch Plast Surg* 2013;40(5):492-5.
3. Samaniego E, Crespo A, Sanz A. [Key diagnostic features and treatment of subungual glomus tumor]. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100(10):875-82.
4. Santoshi JA, Kori VK, Khurana U. Glomus tumor of the fingertips: a frequently missed diagnosis. *J Family Med Prim Care* 2019;8(3):904-8.
5. Bhaskaranand K, Navadgi BC. Glomus tumour of the hand. *J Hand Surg Br* 2002;27(3):229-31.
6. Netscher DT, Aburto J, Koeplinger M. Subungual glomus tumor. *J Hand Surg Am* 2012;37(4):821-3; quiz 4.
7. Vasisht B, Watson HK, Joseph E, Lionelli GT. Digital glomus tumors: a 29-year experience with a lateral subperiosteal approach. *Plast Reconstr Surg* 2004;114(6):1486-9.
8. Reinders EF, Klaassen KM, Pasch M. Transungual excision of glomus

tumors: an outcomes and quality of life study. *Dermatol Surg* 2019; in Press.

9. Madhar M, Bouslous J, Saidi H, Fikry T, Schuind F. Which approach is best for subungual glomus tumors? Transungual with microsurgical dissection of the nail bed or periungual? *Chirurgie de la main* 2015;34(1):39-43.
10. Roan TL, Chen CK, Horng SY, et al. Surgical technique innovation for the excision of subungual glomus tumors. *Dermatol Surg* 2011;37(2):259-62.
11. Takata H, Ikuta Y, Ishida O, Kimori K. Treatment of subungual glomus tumour. *Hand Surg* 2001;6(1):25-7.

SAMENVATTING

Glomustumoren zijn zeldzame, benigne, vasculaire tumoren die voornamelijk voorkomen in de subunguale regio. De klinische presentatie bestaat uit een typische trias van paroxysmale pijn, pinpointgevoeligheid en koude-intolerantie. Op de nagel kan enkel een kleine, blauwe tot paarsrode macula zichtbaar zijn, maar ook kan de nagel een duidelijke zwelling of scheur laten zien. Veelal kan de diagnose op het klinische beeld gesteld worden, maar aanvullend onderzoek, zoals een MRI met gadolinium-contrastmiddel kan de diagnose zo nodig bevestigen. Radicale excisie met de transunguale benadering is een effectieve behandeling met minimale kans op recidief en minimaal risico op postoperatieve complicaties, zoals nageldystrofie. Na excisie zijn vrijwel altijd de pijnklachten verdwenen.

TREFWOORDEN

glomustumor – pinpointpijn – koude-intolerantie – doctor's delay – kwaliteit van leven – excisie

SUMMARY

Glomus tumors are rare, benign, vascular tumors, most frequently found in the subungual region. The typical clinical triad of paroxysmal pain, pinpoint tenderness and cold intolerance is highly suggestive of a glomus tumor. There can be a hardly visible small, bluish or pinkish red macula at the nail plate but eventually the nail plate may show deformation or splitting. Mostly the diagnosis can be made clinically but imaging techniques, such as MRI with gadolinium-contrast, can confirm the diagnosis. Complete surgical excision using the transungual approach is an effective treatment with minimal risk of recurrence and postoperative complications, such as nail dystrophy. The severe pre-operative pain mostly disappears completely after surgery.

KEYWORDS

glomus tumor – pinpoint tenderness – cold intolerance – doctor's delay – quality of life – excision

CORRESPONDENTIEADRES

Jolanda Hellenbrand-Hendriks

E-mail: Jolanda.Hendriks@radboudumc.nl



De wolf breidt zijn leefgebied uit

Een ongewone juveniele cutane lupus erythematosus

A.G.M. Hendriks¹, E.J.H. Schatorjé², A. Amir³, E.P.A.H. Hoppenreijns², M.M.B. Seyger⁴

Lupus erythematosus (LE) is een complexe auto-immuunziekte met een breed scala aan cutane en systemische manifestaties. Cutane LE kent op de kinderleeftijd een andere kliniek dan op de volwassen leeftijd en progressie tot systemische ziekte komt vaker voor. Aan de hand van een ongewone manifestatie van een juveniele cutane LE wordt geïllustreerd dat de classificatie van cutane LE niet altijd eenvoudig is. Tevens worden enkele verschillen tussen LE bij kinderen en volwassenen besproken.

In de herfst zagen wij op het gecombineerde kinderdermatologie-reumatologie spreekuur een 13-jarig meisje met sinds de zomer ontstane, asymptomatische huidafwijkingen onder haar beide voeten. Twee jaar daarvoor was ze elders behandeld voor huidafwijkingen in het gelaat die toen zowel klinisch als histologisch pasten bij chronische discoïde lupus erythematosus (CDLE). Destijds was behandeling met lokale corticosteroiden en Plaquenil 1 dd 200 mg succesvol. Toen wij patiënte zagen, gebruikte ze al maanden geen medicatie meer. Patiënte had op eigen initiatief de eerder voorgeschreven lokale corticosteroiden geprobeerd die geen effect hadden op haar nieuw ontstane huidafwijkingen onder de voeten. Anamnestic waren er behalve de eerder doorgemaakte CDLE geen andere klinische *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC)-criteria aanwezig: geen ulcera, artritis, alopecie of neurologische problematiek (figuur 1). In haar familie kwamen geen dermatologische aandoeningen voor.

SLICC Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Vereisten: ≥ 4 criteria (ten minste 1 klinisch en 1 immunologisch criterium)
OF histologisch bewezen lupus nefritis met positieve ANA of Anti-dsDNA

Klinische criteria	Immunologische criteria
1. Acute cutane lupus	1. ANA
2. Chronische cutane lupus	2. Anti-dsDNA
3. Orale of nasale ulcera	3. Anti-Sm
4. Niet-verlittende alopecia	4. Antifosfolipiden antistoffen
5. Synovitis in 2 of meer gewrichten	5. Laag complement (C3, C4, CH50)
6. Serositis	6. Directe Coombs' test*
7. Renale betrokkenheid	
8. Neurologische betrokkenheid	
9. Hemolytische anemie	
10. Leukopenie of lymfopenie	
11. Thrombocytopenie	

*Niet meenemen in geval van hemolytische anemie

Overgenomen uit: Petri M, et al. Arthritis and Rheumatism Aug 2012.

Figuur 1. Systemic lupus international collaborating clinics classification criteria (SLICC).

Bij dermatologisch onderzoek zagen we onder beide hielen doorlopend naar de laterale zijde van de voetzolen, scherp begrensde erythemateuze, mogelijk iets oedemateuze maculae met een vurige erythemateuze rand en een wat livide centrum zonder atrofie of desquamatie (figuur 2). De huidafwijkingen bevonden zich plantair, zonder betrokkenheid van de tenen. Histologisch onderzoek toonde een superficiële perivasculaire dermatitis met een milde grensvlakcomponent gepaard gaande met vacuolaire veranderingen aan de basale keratinocyten (figuur 3) en een aangezette basaalmembraan in de APAS-kleuring. In de alcian-bluekleuring werd een duidelijke toename van interstitieel mucine gezien in de reticulair dermis en deels ook nog subcutaan. De huidafwijkingen onder haar voeten werden gediagnosticeerd als cutane LE. Uitgebreid bloedonderzoek naar aanvullende SLICC-criteria toonde een positieve ANA en anti-SSA-antistoffen. Op basis van haar eerder doorgemaakte CDLE en positieve ANA voldeed patiënte in ieder geval aan twee SLICC-criteria (figuur 1). Afhankelijk van de classificatie van de huidafwijkingen onder haar voeten zou patiënte een derde SLICC-criterium hebben, hetgeen (nu) nog niet voldoende is om de diagnose systemische LE (SLE) te stellen.

In dit artikel wordt de LE-classificatie volgens Gilliam [1] besproken en geïllustreerd dat deze classificatie niet altijd eenvoudig is. De indeling in (sub)acute LE versus chronische LE is van belang voor het stellen van de diagnose SLE volgens de SLICC-criteria. Daarnaast zullen de verschillen tussen LE bij volwassenen en kinderen worden besproken.

BESPREKING

De klinische presentatie van cutane lupus erythematosus bij onze patiënte was alles behalve klassiek, waardoor het lastig was haar huidafwijkingen in te delen in de bekende subgroepen volgens Gilliam. [1] Deze classificatie verdeelt de diverse

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Kinderreumatoloog, afdeling Kindergeneeskunde, Radboudumc, Nijmegen

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

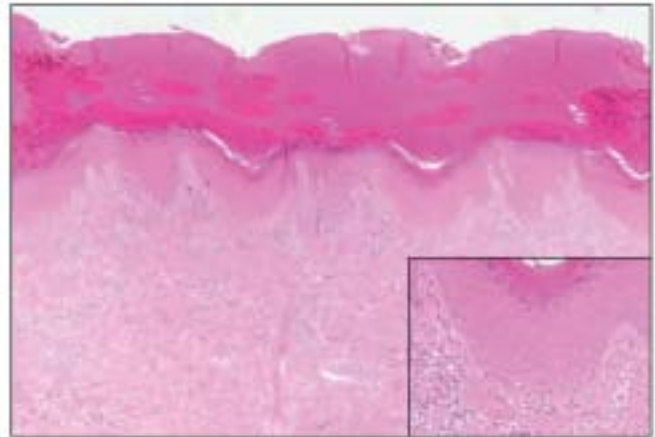


Figuur 2. Atypische lokalisatie huidafwijkingen onder de voeten.

morfologische varianten van een cutane LE onder in drie subgroepen: acute cutane LE (ACLE), subacute cutane LE (SCLE) en chronische cutane LE (CCLE). De chronologische toevoegingen ([sub]acuut en chronisch) impliceren een onderscheid in ziekteduur, maar gezien de variabele en erg onvoorspelbare presentatie van de huidafwijkingen lijkt deze annotatie discutabel. [2]

ACLE is zeer fotosensitief en presenteert zich vaak met de bekende *malar rash* op de zongeëxposeerde huid in het gelaat. Een minder bekende uiting van ACLE zijn gegeneraliseerde oedemateuze papels en plaques, lijkend op een polymorfe lichterruptie. Bij kinderen ziet men vaker medebetrokkenheid van de onderste extremiteiten en de niet-zongeëxposeerde gedeelten van de huid. Handpalmen en voetzolen kunnen soms betrokken zijn. [2,3] De associatie met SLE ligt boven de 90% en bijna alle patiënten met ACLE voldoen uiteindelijk aan de criteria voor systemische ziekten, maar de cutane manifestaties kunnen hier maanden tot jaren op vooruitlopen.

SCLE presenteert zich als een niet-verlittekenende huidruptie op de zongeëxposeerde huid en kent twee varianten; de annulaire, polycyclische variant en de psoriatiforme variant. In één derde van de patiënten wordt SCLE getriggerd door het gebruik van medicamenten, waaronder terbinafine, TNF- α -remmers en antihistaminica, die dagelijks binnen de dermatologische praktijk worden voorgeschreven. [4] Bij zowel volwassenen als kinderen is SCLE geassocieerd met positieve antilichamen tegen SSA/SSB/U1RNP. Deze variant wordt zelden bij kinderen gezien, maar is op de kinderleeftijd veel vaker geassocieerd met SLE (naar schatting 66-100%) dan op de volwassen leeftijd (20-40%). [3]



Figuur 3. Histopathologische bevindingen van de aangedane huid. Overzicht HE-kleuring met detail van de grensvlakontsteking met vacuolaire veranderingen en een enkele apoptotische keratinocyt.

CCLE kan worden onderverdeeld in gelokaliseerde en gegeneraliseerde discoïde LE (DLE), chilblain lupus (CHLE), lupus profundus/panniculitis en lupus tumidus. CHLE is een zeldzame variant van CCLE waarbij door expositie aan koude, pijnlijke en livide plaques en nodi kunnen ontstaan, waardoor onderscheid met perniones soms lastig is. Acraal kunnen ook erosies of ulceraties ontstaan. [5] Binnen het spectrum van cutane LE zijn de discoïde huidafwijkingen (DLE) de meest voorkomende vorm [6,7], maar op de kinderleeftijd is deze manifestatie relatief zeldzaam. Op de volwassen leeftijd is de associatie van een DLE met systeemziekte naar schatting 5-10% [8] terwijl dit bij kinderen 25-30% betreft. [3]

Naast de klinische manifestaties is histologisch onderzoek van meerwaarde voor het stellen van de diagnose cutane LE. LE-specifieke huidafwijkingen tonen bij histologisch onderzoek een grensvlakdermatitis met vacuolaire veranderingen en apoptose van basale keratinocyten. Soms gaat dit gepaard met een verdikte epidermale basaalmembraan, dermale mucinedepositie en een perivascuair en periadnexaal ontstekingsinfiltraat. [1,2] De (sub)acute beelden (ACLE en SCLE) tonen vaak een mild hoogdermaal perivascuair en interstitieel infiltraat van lymfocyten in combinatie met een verdikte basaalmembraan en dermale mucinedepositie. De basale vacuolisatie en apoptose zijn bij de (sub)acute beelden meestal meer uitgesproken dan bij de chronische. Bij DLE wordt behoudens een vacuolaire grensvlakdermatitis ook een dieper, dens perivascuair, interstitieel en periadnexaal ontstekingsinfiltraat gezien. Daarnaast ziet men verlies van adnexen, epidermale atrofie en folliculaire plugging. Echter, in de dagelijkse praktijk kunnen de histologische verschillen erg subtiel zijn, waardoor pathologisch onderzoek niet altijd kan bijdragen aan het onderscheid maken tussen ACLE en SCLE enerzijds en DLE anderzijds.

Naast juiste classificatie van de cutane vormen van LE, kan ook het stellen van de diagnose SLE een uitdaging zijn door de heterogene presentatie en het variabele beloop van de ziekte. Eerder gebruikte men wereldwijd de welbekende *American College of Rheumatology* (ACR)-criteria voor het stellen van de diagnose. Nadelen van deze ACR-97-criteria [9] zijn het feit dat

sommige aan elkaar gecorreleerde cutane manifestaties (zoals *malar rash* en fotosensitiviteit) apart worden gescoord, lage serum complementwaarden niet meegenomen worden in de criteria, en de diagnose SLE gesteld kan worden zónder dat er immunologische criteria bij de patiënt aanwezig zijn. Om deze redenen zijn in 2012 de SLICC-12-criteria geïntroduceerd. Onderzoek toont aan dat deze criteria sensitiever zijn dan de ACR-97-criteria en dat de diagnose SLE eerder gesteld kan worden. [9]

Juveniele SLE is een van de meest voorkomende systemische auto-immuunziekten op de kinderleeftijd, maar blijft een zeldzame ziekte bij kinderen met geschatte prevalentiecijfers wereldwijd variërend van 0,3 tot 8,8 per 100.000. [8] Naar schatting wordt 15-20% van de patiënten met SLE gediagnosticeerd op de kinderleeftijd en adolescentie. [8] Over het algemeen is de klinische presentatie van lupus op de kinderleeftijd ernstiger en gaat vaker gepaard met systeemziekte met betrokkenheid van multiple orgaansystemen dan bij manifestatie op de volwassen leeftijd. [10]

Een juiste classificatie van de cutane vormen van LE (ACLE, SCLE of CCLE) is dus enerzijds van belang voor het bepalen van de kans op het ontwikkelen van systemische ziekte en anderzijds bij gebruik van de SLICC-criteria, voor het stellen van de diagnose SLE, doordat zowel acute als chronische CLE als apart SLICC-criterium is opgenomen. Omdat juveniele cutane LE veel vaker dan bij volwassenen overgaat in systeemziekte, is follow-up van kinderen en adolescenten met een cutane vorm van LE noodzakelijk.

Onze casus illustreert dat LE zich bij kinderen op een ongewone manier kan presenteren en dat de classificatie volgens Gilliam dan niet altijd eenvoudig is. De locatie van de huidafwijkingen op de *niet* aan zonlicht geëxposeerde huid zou bij onze patiënte pleiten voor een CCLE. DLE van de voetzolen is sporadisch beschreven. [11,12] De casus uit de literatuur toonden echter pijnlijke atrofische squameuze plaques en een histologie overtuigend passend bij een DLE. Gezien de locatie op de voeten zou men binnen het spectrum van een chronische cutane LE bij onze patiënte ook aan een CHLE kunnen denken, echter het verergeren van de huidafwijkingen in de zomer en het ontbreken van pijnlijke laesies of ulceraties aan de tenen pleiten hiertegen. Omdat er bij histologisch onderzoek geen diepe infiltraten werden aangetroffen in de dermis van patiënte, lijkt een classificatie richting (sub)acute LE beter passend. Ook de aanwezigheid van anti-SSA pleit hiervoor. Het volledig ontbreken van schilfering (de laesies waren maculeus

en mogelijk iets oedemateus) pleit voor een ACLE. In de literatuur is beschreven dat ACLE zich ook op de handpalmen en voetzolen kan presenteren. [2] Samenvattend is het classificeren van de huidafwijkingen van onze patiënte erg lastig, maar kan deze ongewone presentatie van juveniele LE volgens ons het best geclassificeerd worden als een ACLE.

Op dit moment heeft patiënte drie SLICC-criteria (positieve ANA, CDLE in het gelaat in het verleden, en nu een ACLE). Omdat het risico op het ontstaan van systemische ziekte bij kinderen hoger ligt dan bij volwassenen en zeker bij een ACLE heel hoog wordt ingeschat, werd herstart met Plaquenil 1 dd 200 mg en wordt patiënte ieder half jaar gevolgd via ons gespecialiseerde kinderdermatologie-reumatologie spreekuur.

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

SAMENVATTING

Wij presenteren een casus van een ongewone manifestatie van juveniele cutane LE en illustreren dat classificatie van cutane LE soms moeilijk is. Naast klinische kenmerken, kan ook histologie behulpzaam zijn bij de juiste indeling. Classificatie van cutane LE is van prognostische waarde in verband met de kans op het ontwikkelen van systeemziekte en wordt gebruikt bij het stellen van de diagnose SLE volgens de SLICC-criteria. Bij kinderen kan cutane LE zich aspectieker presenteren dan op de volwassen leeftijd, en gaat veel vaker over in SLE dan bij volwassenen.

TREFWOORDEN

juveniele cutane lupus erythematosus – systemische lupus erythematosus – kinderen – classificatie – histopathologie – SLICC criteria

SUMMARY

We present a patient with an unusual manifestation of juvenile cutaneous LE and illustrate that classification of cutaneous LE can be a real challenge. Besides clinical features, histological findings may be helpful for proper classification. This classification can help to prognosticate the risk for systemic disease and is used to diagnose SLE according to the SLICC criteria. In children, the clinical presentation of cutaneous LE may be less specific compared to adults and is more often associated with SLE.

KEYWORDS

juvenile cutaneous lupus erythematosus – systemic lupus erythematosus – children – classification – histopathology – SLICC criteria

Classificatie van cutane lupus erythematosus is niet altijd eenvoudig.

CORRESPONDENTIEADRES

Anke Hendriks

E-mail: anke.gm.hendriks@radboudumc.nl



Eosinofiele fasciitis en intraveneuze toediening methotrexaat

L.M. Voeten¹, J.S. Mertens², R.M. Thurlings³, E.M.G.J. de Jong⁴

Eosinofiele fasciitis (EF) is een zeldzame aandoening die niet altijd direct herkend wordt door clinici, met name in de vroege inflammatoire fase. Dit terwijl snelle agressieve behandeling in dat stadium vereist is, om zoveel mogelijk blijvende complicaties te voorkomen. In dit artikel willen we handvatten geven om EF te herkennen, de juiste benodigde diagnostiek in te zetten en behandeling te starten. Daarnaast wordt intraveneus methotrexaat als aanvullende behandeloptie toegelicht.

Een 69-jarige patiënte werd door een perifeer dermatoloog naar ons verwezen in verband met een exacerbatie van eosinofiele fasciitis (EF). De diagnose was drie jaar eerder bij patiënte gesteld door middel een huid-spier-fasciebiopsie. Initieel reageerde de EF elders goed op behandeling met prednison 30 mg 1dd, methotrexaat (MTX) oraal 22,5 mg/week en UVA-1 driemaal per week. Bij de huidige exacerbatie leek deze behandeling onvoldoende effectief. Patiënte had het gevoel dat de knieën strakker en minder beweeglijk werden. Ook meldde ze

diepe pijnklachten in de gehele benen en onderarmen. Klinisch zagen we sclerotische geïndureerde plaques over bijna de gehele onderarmen, flanken, onderrug en onderbenen. Er was een slanke configuratie van de onderbenen met aan de ventrale zijde kinderhandpalm grote gehyperpigmenteerde maculae en een verminderde haarimplant. Eveneens was er een *cobblestone*-aspect van de huid op de bovenarmen en -benen (figuur 1 en 2). Gezien de ernst van de opvlamming werd omzetting van de MTX naar subcutane injecties niet zinvol geacht. De orale MTX



Figuur 1. Slanke configuratie van de onderbenen met sclerotische veranderingen en kinderhandpalm grote gehyperpigmenteerde maculae.



Figuur 2. Op het bovenbeen is een 'cobblestone'-aspect zichtbaar.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Aios reumatologie, afdeling Reumatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

³ Reumatoloog, afdeling Reumatologie, Radboudumc, Nijmegen

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



Figuur 3. Inflammatoire fase waarbij roodheid, oedeem en induratie wordt gezien van de rechterbovenarm.



Figuur 4. 'Cobblestone'-aspect van de rechterbovenarm en 'groove sign' op de onderarm.

werd direct omgezet in intraveneuze MTX 4 mg/kg één keer per maand via de dagbehandeling reumatologie. Na drie maanden begon de huid soepeler te worden en breidde de EF zich niet verder uit. Hierdoor kon de prednison worden afgebouwd tot een onderhoudsdosering van 10 mg/dag. In totaal heeft patiënte twaalf giften intraveneuze MTX gehad waarbij frequente controles van het bloedbeeld en leverfunctietesten geen bijzonderheden lieten zien. Uiteindelijk werd er geen verdere vooruitgang gezien en kon de intraveneuze toediening worden omgezet in subcutane injecties MTX (25 mg/week).

BESPREKING

EF wordt vaak gezien als een ernstige variant binnen het morfeaspectrum. Ongeveer twee derde (68,6%) van de patiënten is vrouw met bij presentatie een mediane leeftijd van 54 jaar (range 13-68). [1] De gemiddelde duur tot diagnose bedraagt elf maanden, waarbij 79% van de patiënten eerder werd behandeld onder een andere diagnose. [2]

De ziekte wordt gekenmerkt door subacuut erytheem, oedeem en induratie van de huid van de ledematen en romp (figuur 3). De extremiteiten zijn meestal symmetrisch aangedaan waarbij de handen, voeten en het gelaat gespaard blijven. Bij progressie zal dit oedeem langzaam fibroseren en ontstaat een *cobblestone*-aspect van de huid en kan het *groove sign* zichtbaar worden (figuur 2 en 4). De sclerosering kan leiden tot verscheidene complicaties zoals contracturen, carpaletunnelsyndroom en restrictief longlijden. Op basis van afwezigheid van het fenomeen van Raynaud, *digital pitting scars*, sclerodactylie, *pulp loss*, microstomie, en autoantistoffen (onder andere anticentromeer, antitopo-isomerase) kan een onderscheid gemaakt worden met een systemische sclerose.

De pathogenese van EF is onbekend. De meest frequent beschreven mogelijke etiologische factor is forse fysieke inspanning of trauma. Daarnaast zijn casereports die onder andere een onderliggende maligniteit, *Borrelia burgdorferi*-infectie, radiotherapie en insectensteken beschreven als mogelijke triggers van EF. [3]

AANVULLEND ONDERZOEK

Een huid-spier-fasciebiopt is de gouden standaard voor het stellen van de diagnose EF. De histologie wordt gekenmerkt

door een verdikte fascie met lymfocytair infiltraat met eventueel eosinofielen, plasmacellen en macrofagen. Eosinofielen ontbreken vaker bij een lange ziekteduur of gebruik van corticosteroiden. Steeds vaker wordt bij een typische klinische presentatie een MRI-scan als niet-invasief alternatief gebruikt om de diagnose te kunnen stellen als slechte genezing bij een huid-spier-fasciebiopt wordt verwacht. Op een T1-gewogen opname wordt een verdikking van de fascie gezien. [4] Bij een atypische klinische presentatie kan een MRI van toegevoegde waarde zijn naast een huid-spier-fasciebiopt. Deze kan bijvoorbeeld helpen bij de plaatsbepaling van het biopt, typische afwijkingen tonen bij een eerder vals-negatief biopt of assisteren bij differentiatie met een diepe morfea, panniculitis of vasculitis. Daarnaast wordt de MRI-scan in een later stadium veelal herhaald voor monitoring van de ziekte. Verder kunnen perifere eosinofilie en verhoogde inflammatiemarkers aanwezig zijn in het vroege stadium van EF. We adviseren deze waarden te bepalen aan het begin van de ziekte maar ook voor monitoring van eventuele re-activatie. Er is geen specifieke auto-immuunserologie. Het bepalen hiervan kan zinvol zijn om het onderscheid met onder andere systemische sclerose te maken.

Bij 5-10% van de patiënten wordt een onderliggende maligniteit aangetoond. Het gaat dan vaker om een hematologische maligniteit dan om solide tumoren. [3,5,6] Voor de keuze tussen screeningsmogelijkheden dient het risicoprofiel van de patiënt meegewogen te worden.

BEHANDELING

In verband met de variabele klinische presentatie, ziektebeloop en complicaties en de daarmee samenhangende keuzes in diagnostiek en therapie heeft het de voorkeur patiënten multidisciplinair te laten behandelen door een ervaren dermatoloog en reumatoloog. We adviseren een combinatie van systemische corticosteroiden en MTX als eerstelijnsbehandeling voor EF. [3,6,7] Inductietherapie bestaat uit hoge dosering orale corticosteroiden (prednison 1 mg/kg/dag, gevolgd door afbouw) of intraveneus methylprednisolon (500-1000 mg voor 3 dagen maandelijks gedurende 3-6 maanden, gevolgd door oraal) en het gelijktijdig opstarten van MTX (15-25 mg/week) subcutaan. [3] Bij milde klinische presentatie en/of contra-indicaties voor

prednison kan ook voor een lagere dosis gekozen worden of kan deze geheel achterwege gelaten worden. Aan de andere kant blijkt deze behandeling niet voor iedereen voldoende effectief te zijn. Tot recent waren er enkel casereports en kleine caseseries bekend over alternatieve behandelopties.

Intraveneus MTX

Een recente studie van ons centrum liet zien dat hoge dosering intraveneus (i.v.) MTX als alternatief gebruikt kan worden. [8] Tijdens deze studie werden tussen 2006 en 2009 in totaal 12 volwassenen met een door middel van huid-spiersfasiebiopsie bewezen EF geïncubeerd. MTX werd maandelijks in een dosering van 4 mg/kg toegediend gedurende 5 maanden. Na 24 uur kregen ze folinezuur 5 mg elke 6 uur gedurende 1 dag (maximum van 25 mg). Gelijktijdig gebruik van glucocorticosteroiden (maximum 15 mg/dag), pijnstillers en anti-emetica was toegestaan. 12 patiënten met EF (11 vrouwen) werden geïncubeerd. Hiervan waren 6 patiënten MTX-naïef en de overige 6 patiënten ontvingen voorafgaand aan de studie glucocorticosteroiden en wekelijks MTX. De *modified skin score* (mSS) verbeterde significant van 17,5 (8-24) op baseline naar 8,5 (1-20) na 5 maanden ($p = 0,001$). Er werd geen verschil gezien tussen de MTX-naïeve en non-naïeve patiënten of tussen de patiënten die gelijktijdig glucocorticosteroiden kregen.

Bij 6 patiënten werd 2-5 maanden na het complementeren van de behandeling reactivatie van de ziekte gezien. In deze 6 patiënten werden 3 dosis i.v. MTX herhaald, waarop ze positief reageerden.

Er werden geen serieuze bijwerkingen gemeld. Bij één patiënt stegen de leverenzymen (ALAT > 2x bovengrens), die normaliseerden na staken. Bij 75% werd misselijkheid gemeld, maar de meeste patiënten reageerden goed op anti-emetica. De resultaten van deze studie impliceren dat hoge dosering pulse i.v. MTX een effectieve en veilige alternatieve behandeloptie is bij patiënten die falen op de conventionele therapie. [8]

PROGNOSE

Bijna alle patiënten met EF lopen zichtbare schade op. Sclerotische veranderingen van de huid is het meest voorkomend. In 57% ontstaat bewegingsbeperking als gevolg van fibrose (meestal van de enkels). Betrokkenheid van de nek en romp, een verhoogd CRP, de aanwezigheid van morfea, een hogere leeftijd bij presentatie en de tijd tot de ziekte in remissie gaat, zijn determinanten die samen gaan met een slechtere uitkomst en meer morbiditeit. [1]

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

SAMENVATTING

Eosinofiele fasciitis (EF) is een zeldzame aandoening die zich kenmerkt door subacuut erytheem, oedeem en induratie van de huid van ledematen en romp, eosinofilie in het bloed en histologisch fasciitis met eosinofielen in het infiltraat. Geleidelijk ontwikkelt zich sclerosering van huid en fascia, wat tot verscheidene complicaties kan leiden. Een huid-spiersfasiebiopsie is nog altijd de gouden standaard voor het stellen van de diagnose. Steeds vaker wordt gekozen voor een MRI-scan als vervangend niet-invasief diagnosticum bij een typische klinische presentatie of als een aanvullend diagnosticum bij atypische presentaties. Daarnaast kunnen in het laboratoriumonderzoek perifere eosinofilie en verhoogde inflammatiemarkers gezien worden. Er dient screening op een onderliggende maligniteit plaats te vinden met inachtneming van het risicoprofiel van de patiënt. De eerstelijnsbehandeling bestaat uit een hoge dosering systemische corticosteroiden gecombineerd met methotrexate. Bij patiënten bij wie de conventionele therapie niet aanslaat, is een hoge dosering intraveneus methotrexate een veilige en effectieve behandeloptie.

TREFWOORDEN

eosinofiele fasciitis – intraveneus methotrexate – alternatieve therapie – prednison

SUMMARY

Eosinophilic fasciitis (EF) is a rare disorder characterized by subacute onset of edema, erythema and induration of the skin of the extremities and trunk, peripheral eosinophilia and histologically fasciitis accompanied by an eosinophilic infiltrate. The edema will gradually be replaced by fibrosis of the skin and fascia. This can lead to different complications. A full-thickness biopsy (including skin, muscle and fascia) is the gold diagnostic standard. A MRI scan is increasingly being used as a non-invasive alternative in patients with a typical clinical presentation or as an additional investigation in those with an atypical clinical presentation. Furthermore laboratory screening reveals peripheral eosinophilia and increased inflammation markers. Screening for an underlying malignancy is needed, taking into account the patient's risk profile. First-line treatment consists a high dose of glucocorticosteroids combined with methotrexate. High-dose intravenous methotrexate is an effective and safe treatment option in patients where conventional treatment fails.

KEYWORDS

eosinophilic fasciitis – intravenous methotrexate – alternative treatment option – prednisolone

CORRESPONDENTIEADRES

Lotte Voeten

E-mail: lotte.voeten@radboudumc.nl



De dermatoloog aan het roer

bij ernstige hidradenitis suppurativa als multisysteemziekte

R.J.H. Richters¹, J.G.M. Logger², R.J.B. Driessen³

Een 57-jarige patiënte werd door de gynaecoloog verwezen naar de polikliniek Dermatologie met 'tumoren' in de schaamstreek. Zij bezocht eerder de afdeling Gynaecologie voor nadere analyse van een ruimte-innemend proces van het ovarium. Patiënte is sinds jaren bekend met een ernstige hidradenitis suppurativa (HS), die lokaal gepaard gaat met uitgebreid bloedverlies. Sinds enkele maanden bemerkt zij progressieve zwellingen in de schaamstreek ter plaatse van met name de mons pubis, met daarbij veel pijnklachten.

Patiënte is verminderd zelfstandig in verband met een ernstige bipolaire stemmingsstoornis, waarvoor zij lithium gebruikt. De voorgeschiedenis vermeldt daarnaast diabetes mellitus type II, hypertensie, obesitas, fibromyalgie en nierfunctiestoornissen door lithiumgebruik.

Op het moment van verwijzing werd patiënte behandeld met ketoconazolcrème en minocycline 1dd 100 mg. Voorgaande behandelingen in een perifeer dermatologisch centrum bestonden uit meerdere episodes minocycline 100 mg gedurende twee tot drie maanden met enkele therapievrije intervallen, en clindamycine 2dd 300 mg in combinatie met rifampicine 2dd 300 mg gedurende tien weken.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij op de buikplooï, mons pubis, vulva, nates en bovenbenen tientallen livide en erythematuze nodi, sinussen en fluctuerende abscessen met purulente en seroanguineuze uitvloed bij palpatie (figuur 1A en B). Axillair was het huidbeeld minder actief.

Door de gynaecoloog werd eerder histologisch materiaal afgenomen om een maligniteit uit te sluiten, waarbij een granulomateuze en necrotiserende ontsteking werd gezien met mogelijk 'infectieuze' oorzaak. Aanvullende kweekbiopten voor bacteriën en mycobacteriën toonden een *Streptococcus anginosus*. De diagnose ernstige inflammatoire HS, Hurley stadium III werd gesteld. Operatief ingrijpen werd gezien de uitgebreide comorbiditeit en psychische status voor patiënte als te belastend beschouwd. Derhalve werd initieel gestart met doxycycline 2dd 100 mg, met de intentie om in een later stadium een biologic op te starten.

In verband met algehele malaise met braken, moest het antibioticum na twee maanden behandeling gestaakt worden. Kort daarna werd patiënte opgenomen op de afdeling Interne



Figuur 1A en B. Uitgebreide littekenvorming, sinussen en noduli bij hidradenitis suppurativa van de genitale regio.

Geneeskunde in verband met koorts, progressieve moeheid en gewichtsverlies, waarbij naast uitgebreide elektrolytstoornissen een hemoglobine van 6,9 mmol/l (later dalend tot 5,2 mmol/l) en een CRP van 47 mg/l werd gevonden. Lithium werd gestaakt

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

door de psychiater in verband met afwijkingen in de calcium-huishouding en schildklierfunctie. De psychiater constateerde een bradyfrenie, ernstige beperking in het algemeen dagelijks leven en grote mate van zelfoverschatting.

Door de internist werd onder verdenking van maagpathologie, intra-abdominale abcessen dan wel een myelodysplastisch syndroom een beenmergpunctie en CT-abdomen verricht, waarbij geen afwijkingen werden gezien. Vanwege occult bloedverlies bij fecesonderzoek werd naast vaginaal bloedverlies ook bloedverlies vanuit de tractus digestieve als oorzaak voor de anemie gesuggereerd. Pas nadat een gastroduodenoscopie evenmin bijzonderheden toonde en duodenumbiopsen geen aanwijzingen toonden voor inflammatie dan wel maligniteit werd de dermatoloog opnieuw in consult gevraagd. De actieve HS stond op dat moment niet in de differentiële diagnose van mogelijke oorzaken van de anemie. Bovendien was de genitale huid door de behandelend internist niet beoordeeld bij lichamelijk onderzoek.

Na het afronden van onderzoeken van de internist kon door de dermatoloog worden gestart met infliximab 5 mg/kg/dag in standaard opbouwschema. Daarnaast werd behandeld met ferrofumaraat 3dd 200 mg. Binnen drie maanden na start van infliximab nam de inflammatie van de huid sterk af (figuur 2), en normaliseerde het Hb. De psychiatrische en algehele conditie van patiënte stabiliseerden. Patiënte verhuisde naar een appartement, verzorgde zichzelf beter en haar zelfstandigheid nam toe. In deze conditie kon chirurgische behandeling bovendien opnieuw worden overwogen, om structurelere verbetering van de HS te bereiken.

BESPREKING

HS is een ernstig invaliderende inflammatoire huidziekte met een langdurig beloop, waarbij patiënten met name pijn, jeuk, uitgebreide littekenvorming en riekende lokale uitvloed ervaren. [1] Frequent ziet de dermatoloog een onderbehandeld huidbeeld, waarbij de diagnose HS nog niet is gesteld. Gemiddeld is de delay tot aan de diagnose 10,2 jaar, onder andere als gevolg van gebrek aan kennis over het ziektebeeld bij zorgverleners, evenals schaamte bij de patiënt. 64% van de patiënten



Figuur 2. Negen maanden na de start van infliximab wordt een sterke verbetering van de hidradenitis suppurativa gezien. Het erytheem is toe te schrijven aan een milde intertrigo.

heeft al minimaal vijfmaal een arts geconsulteerd, voordat de diagnose HS wordt gesteld. In een Franse studie onder 193 huisartsen geeft 66% aan onvoldoende kennis over HS te hebben en geeft 83% aan hierin onvoldoende te zijn geschoold. [2,3] Niet alleen door artsen in de eerste lijn, maar ook door medisch specialisten wordt HS veelal niet herkend en erkend als mogelijke oorzaak van systemische klachten, zoals anemie, malaise en gewichtsverlies. Daarnaast is men veelal onvoldoende op de hoogte van de therapeutische opties van de dermatoloog bij een HS.

Deckers et al. beschreven eerder het voorkomen van anemie bij HS. [4] Een normocytaire, hypoproliferatieve anemie wordt vaak gezien in de context van een chronische inflammatoire status, zoals bij infecties, maligniteiten en auto-immuunziekten. [5] De onderliggende etiologie lijkt multifactorieel, waarbij onder andere de productie van pro-inflammatoire cytokinen zoals interleukine-6 een belangrijke rol speelt. Door deze cytokinen neemt de concentratie hepcidine toe, met als gevolg vermindering van bacteriële groei door ijzerrestrictie. Hierdoor is echter ook minder ijzer beschikbaar voor erythropoëse, met een anemie als gevolg. [5] Ook bloedverlies uit sinusen en fistels draagt bij aan een anemie. Moeheid bij HS wordt vaak ten

onrechte geheel toegeschreven aan de psychosociale impact van het huidbeeld. [4,6] Vroegtijdige herkenning door een gerichte anamnese en laboratoriumscreening, en adequate behandeling in de vorm van ijzersuppletie dan wel bloedtransfusie is hierin essentieel.

In deze casus gebruikt patiënte lithium in verband met een bipolaire stemmingsstoornis. Psychiatrische comorbiditeit wordt vaak gezien bij HS. [7] Een Finse studie in een populatie van 167 patiënten met HS toonde een prevalentie van een psychiatrische stoornis in 35,9% van de patiënten, waarbij in 90% van de gevallen de HS optrad ná het ontstaan van de psychiatrische stoornis. [8] Bij patiënten met HS ($n = 3207$) werden bipolaire stoornissen iets vaker gezien dan bij de controlegroep ($n = 6412$; 0,4% vs. 0,1%, $p = 0,06$). [9] HS kan daarnaast ook worden geïnduceerd door psychiatrische medicatie, zoals lithium. [10] Het staken van dit medicament kan verbetering van HS geven. [11,12]

TNF- α speelt een grote rol in de pathofysiologie van HS. [13] Op dit moment is TNF-blokker adalimumab als enige geregistreerd voor de behandeling van HS. Infliximab kan overwogen worden als off-labelbehandeling indien conventionele therapie gefaald heeft of is gecontra-indiceerd. [14,15] Hoewel de effectiviteit van adalimumab bij de behandeling van HS beter is onderzocht, staat infliximab op basis van het werkingsmechanisme bekend als een krachtiger middel. Door Van Rappard et al. werd dit tevens vastgesteld in een kleine retrospectieve studie waarin adalimumab 40 mg eens per twee weken en infliximab 5 mg/kg (in week 0,2 en 6) met elkaar werden vergeleken. [16] In de beschreven casus werd gekozen voor behandeling met infliximab vanwege de noodzaak tot een snelle en effectieve behandeling met optimale therapietrouw.

De beschreven casus illustreert de centrale rol van de dermatoloog in de herkenning en erkenning van complicaties van HS, zoals een ernstige anemie. Adequate en vroegtijdige behandeling van HS kan ernstige (systemische) complicaties en irreversibele schade, zoals uitgebreide verlittekening van de huid, voorkomen. De dermatoloog is aan zet om bij dergelijke multidisciplinaire problematiek de regie te nemen en te houden, en collega-specialisten te wijzen op de ernst van de huidaandoening en de therapeutische opties, die verder reiken dan enkel een zalfje.

LITERATUUR

1. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):706-8, 8 e1.
2. Clerc H, Tavernier E, Giraudeau B, et al. Understanding the long diagnostic delay for hidradenitis suppurativa: a national survey among French general practitioners. *Eur J Dermatol* 2019;29(1):97-9.
3. Garg A, Neuren E, Cha D, et al. Evaluating patients' unmet needs in hidradenitis suppurativa: results from the Global VOICE project. *J Am Acad Dermatol* 2019.
4. Deckers IE, van der Zee HH, Prens EP. Severe fatigue based on anaemia in patients with hidradenitis suppurativa: report of two cases and a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(1):174-5.
5. Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 2013;50(3):232-8.
6. Chernyshov PV, Zouboulis CC, Tomas-Aragones L, et al. Quality of life measurement in hidradenitis suppurativa: position statement of the European Academy of Dermatology and Venereology task forces on quality of life and patient-oriented outcomes and acne, rosacea and hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019.
7. Tugnoli S, Agnoli C, Silvestri A, Giari S, Bettoli V, Caracciolo S. Anger, emotional fragility, self-esteem, and psychiatric comorbidity in patients with hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Clin Psychol Med Settings* 2019.
8. Kluger N, Nuutinen P, Lybeck E, Ruoholalo T, Salava A. Psychiatric disorders in a cohort of Finnish patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019.
9. Shavit E, Dreier J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(2):371-6.
10. Scheinfeld N. Diseases associated with hidradenitis suppurativa: part 2 of a series on hidradenitis. *Dermatol Online J* 2013;19(6):18558.
11. Aithal V, Appai P. Lithium induced hidradenitis suppurativa and acne conglobata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004;70(5):307-9.
12. Marinella MA. Lithium therapy associated with hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 1997;77(6):483.
13. Moran B, Sweeney CM, Hughes R, et al. Hidradenitis suppurativa is characterized by dysregulation of the th17:treg cell axis, which is corrected by anti-TNF therapy. *J Invest Dermatol* 2017;127(11):2389-95.
14. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2016;375(5):422-34.
15. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Hidradenitis Suppurativa 2017.
16. van Rappard DC, Leenarts MF, Meijerink-van 't Oost L, Mekkes JR. Comparing treatment outcome of infliximab and adalimumab in patients with severe hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat* 2012;23(4):284-9.

SAMENVATTING

Op de polikliniek Dermatologie werd een 57-jarige patiënte met een ernstige genitale hidradenitis suppurativa (HS) gezien. Vanwege koorts, algehele malaise en een ernstige anemie werd zij opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde. Pas na uitgebreid internistisch onderzoek naar de oorzaak van de anemie, waarbij HS niet in de differentiële diagnose voorkwam, werd de dermatoloog opnieuw in consult gevraagd. Een behandeling met infliximab werd gestart, waarop het huidbeeld en de conditie van de patiënt sterk verbeterden.

De casus illustreert de rol van de dermatoloog in de herkenning van complicaties van HS, zoals ernstige anemie. De dermatoloog is aan zet om bij multidisciplinaire problematiek specialisten te wijzen op de ernst van HS en de therapeutische opties, die verder reiken dan een zalfje. TNF-blokker adalimumab is als enige geregistreerd voor de behandeling van HS; in geval van therapiefalen of contra-indicaties voor adalimumab is infliximab een goed alternatief.

TREFWOORDEN

hidradenitis suppurativa – anemie – bipolaire stoornis

SUMMARY

A 57-year-old woman with a severe hidradenitis suppurativa of the genital area was seen at the Dermatology outpatient clinic. She presented with fever, general malaise and a severe anemia. She was admitted by the Department of Internal Medicine. Only after extensive investigation into the cause of the anemia, in which hidradenitis suppurativa did not occur in the differential diagnosis, was the dermatologist again consulted. Treatment with infliximab was started, leading to a significant improvement of the skin and general condition of the patient.

This case illustrates the crucial role of the dermatologist in the recognition of the complications of hidradenitis suppurativa such as severe anemia. It is the task of dermatologists in a multi-disciplinary setting to point out the severity of the skin disease and its possible complications. Next to adalimumab, which is the only registered therapy of hidradenitis suppurativa in the Netherlands, infliximab is a strong anti-inflammatory drug which can be prescribed for the treatment of hidradenitis suppurativa in case of treatment failure or contraindications for adalimumab.

KEYWORDS

hidradenitis suppurativa – anemia – bipolar disorder

CORRESPONDENTIEADRES

Renée Richters

E-mail: renee.richters@radboudumc.nl



Cutane bijwerkingen van immunotherapie

A.C. de Waal¹, A. Amir², M. van der Drift³, M.M. van Rossum⁴

Sinds de goedkeuring van de CTLA4-remmers in 2011 en de PD1-remmers in 2014 in de behandeling van kanker is er veel ervaring met de (cutane) bijwerkingen van de immune checkpointremmers. Nu deze middelen niet alleen voor gemetastaseerde kanker, maar ook voor vroegere -curatieve- stadia beschikbaar zijn, zal het aantal patiënten met cutane bijwerkingen toenemen. Wij presenteren een casus en geven een overzicht van de tot nu toe beschreven bijwerkingen en behandel mogelijkheden.

Een 60-jarige patiënt bezocht ons spreekuur in verband met een jeukende huiduitslag. Bij hem was een half jaar ervoor een plaveiselcelcarcinoom vastgesteld in de rechterlong met pulmonale en pleurale metastasen (cT3N2M1a), waarvoor hij behandeld werd met de PD1-remmer pembrolizumab. Sinds de zevende gift had hij jeukende rode plekken over zijn hele lichaam, waarvoor al desloratadine gestart was door de longarts, met onvoldoende effect.

De overige voorgeschiedenis vermeldde een voeteeczeem waarvoor hij tien jaar geleden met topicale therapie behandeld was door een dermatoloog, hypertensie en een evenwichtsstoornis. Bij navraag had hij tevens al langer paarsrode plekken op de onderbenen. Er was geen sprake van intraorale klachten. De atopieanamnese was negatief en patiënt had voor zover bekend geen allergieën. Hij gebruikte verder geen medicatie. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij op de armen, benen, bovenrug en buik een vijftigtal polygonale lenticulaire tot nummulaire papels en plaques, deels confluerend, opvallend livide van kleur. Op de onderarm en linkerpols waren Wickhamse striae aanwezig. Op de onderbenen waren de afwijkingen meer hypertrofisch. Ten tijde van het eerste bezoek werd op basis van de kliniek de diagnose lichen planus gesteld, geïnduceerd dan wel verergerd door behandeling met pembrolizumab. Er werd behandeling gestart met clobetasolzalf lesionaal eenmaal daags in combinatie met hydroxyzine 25 mg eenmaal daags voor de nacht en desloratadine 5 mg eenmaal daags overdag. Na vier weken zagen wij patiënt terug, waarbij op de schouders en romp alleen nog erythemateuze maculae zichtbaar waren. Echter, patiënt had intussen palmoplantair hevig jeukende, erythemasquameuze plaques ontwikkeld (figuur 1). De afwijkingen op de pols en onderbenen waren nog steeds aanwezig, maar gaven minder jeuk dan de handpalmen en voetzolen (figuur 2).

Er werd gedacht aan een mengbeeld van lichen planus en een hyperkeratotisch hand-voeteeczeem. De lokale behandeling werd geïntensiveerd door te starten met 10% koolteeroplossing in vaseline- lanettecrème en 5% koolteerpasta, beide eenmaal



Figuur 1. Huidafwijkingen aan de handen (A) en voeten (B).

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Longarts, afdeling Longziekten, Radboudumc, Nijmegen

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



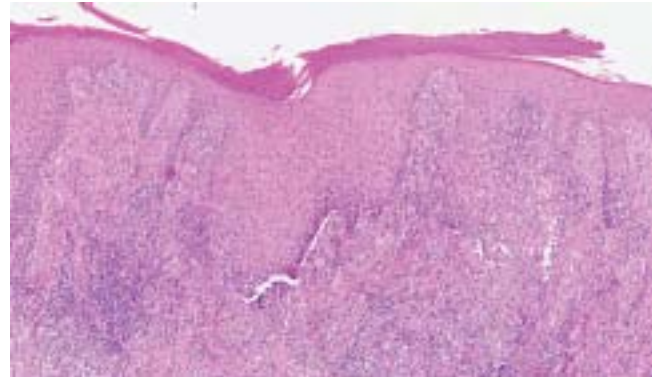
Figuur 2. Afbeelding van de livide plaques op de onderbenen van patiënt.

daags, in combinatie met verbandhandschoenen of buisverband. Na enkele weken zagen wij patiënt terug, waarbij hij nog steeds veel jeukklachten had aan de handen en voeten. Een biopt van de mediale zijde van de voet toonde een oppervlakkige ontsteking met uitgesproken eosinofilie en een duidelijke grensvlakcomponent, met ook acanthose, spongiose en exocytose, passend bij een lichenoidale geneesmiddelenreactie (figuur 3). Daarnaast werd subepidermale splijting, eveneens met uitgesproken eosinofilie gezien, mogelijk passend bij bulleus pemfigoïd. Er werd daarop aanvullend - na tijdelijk staken van de clobetasolzalf - een biopt voor immunofluorescentie genomen van perilesionale huid op een moment dat de afwijkingen waren verergerd. Immunofluorescentie toonde geen immuundeposities, derhalve geen aanwijzingen voor een bulleus pemfigoïd of een andere immuuncomplex gemedieerde aandoening.

Hierop werd de diagnose bijgesteld naar een lichenoidale geneesmiddelenreactie. Omdat patiënt veel klachten had, werd het huidbeeld geclassificeerd als een graad 3-dermatitis, waarop de pembrolizumab tijdelijk werd gestaakt door de longarts. Er werd door ons, naast topicale therapie, prednison 30 mg eenmaal daags gestart, met goed effect op de klachten. Bij het ter perse gaan van dit artikel werd patiënt nog steeds behandeld met 10 mg prednison per dag en kon de immuuntherapie nog niet worden hervat.

BESPREKING

Voor de behandeling van kanker zijn sinds 2011 verschillende vormen van immuuntherapie beschikbaar gericht tegen de CTLA4-receptor en PD1-receptor, ook wel immune checkpointremmers genoemd. Door binding aan deze receptoren wordt



Figuur 3. Hematoxyline-eosinekleuring van de aangedane huid aan de voet (100x).

de lymfocytair antitumor immuunrespons, die door de tumor wordt afgeremd, weer geactiveerd. Ipilimumab, een CTLA4-remmer, was de eerste immuuntherapie die bij patiënten met een stadium IV-melanoom een betere overleving liet zien in vergelijking met een vaccin. [1] Later werd ook een betere progressievrije overleving gezien bij ipilimumab in combinatie met chemotherapie (dacarbazine) in vergelijking met chemotherapie alleen. [2] Daarna kwamen de PD1-remmers nivolumab en pembrolizumab op de markt. Deze lieten een sterkere verbetering zien van de overleving en de progressievrije overleving ten opzichte van conventionele chemotherapie, dan CTLA4 alleen. De combinatie van CTLA4- en PD1-remmers verhoogde de progressievrije overleving nog meer dan CTLA4-remmers alleen. [3] Daarna lieten PD1-remmers nivolumab en pembrolizumab een verbetering in overleving zien ten opzichte van chemotherapie, onder andere bij stadium IV-longkanker. [4,5]

De laatste jaren is het aantal nieuwe middelen uitgebreid met PD1-remmers atezolizumab, durvalumab en avelumab. In toenemende mate wordt immuuntherapie in curatieve stadia van kanker onderzocht en geregistreerd. Bij longkanker is adjuvante immuuntherapie in stadium III de nieuwe standaardbehandeling geworden. [6]

Bij alle immune checkpointremmers treden immuungerelateerde bijwerkingen op, het meest van de huid. De laatste jaren zijn hierover meerdere reviews en overzichtsartikelen gepubliceerd, onder andere in dit tijdschrift. [7] Bij 45-59% van patiënten behandeld met ipilimumab treden cutane bijwerkingen op. Bij de PD1-remmers nivolumab en pembrolizumab is dit bij 34-42% van de patiënten het geval. [8] De bijwerkingen zijn uiteenlopend en bestaan uit huiduitslag (onder te verdelen in maculopapuleus exantheem, lichenoidale reacties, psoriasis, stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, morbus Grover), pruritus, vitiligo, auto-immuunaandoeningen (onder te verdelen in bulleus pemfigoïd, dermatomyositis, vasculitis, morbus Sjögren) of anders (sarcoïdose, syndroom van Sweet, acneiform exantheem en rosacea). Ook haar- en nagelafwijkingen zijn beschreven. [8] De cutane bijwerkingen zijn meestal mild (graad 1-2) en soms matig tot ernstig (graad 3-4). Bij de laatste groep is staken van de immuuntherapie nodig.

Immune checkpointremmers hebben voor een ommekeer gezorgd in de oncologische zorg.

Bij milde klachten is behandeling met topicale corticosteroïden of andere symptomatische therapie (zoals antihistaminica) meestal afdoende. Ernstige of therapieresistente beelden worden behandeld met orale corticosteroïden of andere immunosuppressieve medicatie. Hierbij moet de oncologische voorgeschiedenis van patiënten uiteraard in acht worden genomen.

De lichenóide huidreacties, zoals bij de gepresenteerde casus, worden het meest gezien bij PD1- en PDL1-remmers. Het huidbeeld kan weken tot maanden na aanvang van de behandeling optreden en heeft een wisselende klinische presentatie. De pruritus die ermee gepaard gaat, kan zeer hevig zijn en de lichenóide reactie kan voorkomen op palmoplantaire huid. [9,10] Behandeling met topicale therapie is meestal afdoende. Indien dat niet het geval is, is behandeling met orale corticosteroïden, lichttherapie en acitretine een alternatief. [8]

CONCLUSIE

Immune checkpointremmers hebben voor een ommekeer gezorgd in de oncologische zorg. Het aantal vormen van kanker dat hiermee behandeld kan worden en de stadia waarin deze therapie kan worden toegepast, breiden nog steeds uit. Naar verwachting zullen dermatologen dus steeds meer te maken krijgen met de bijwerkingen van deze middelen. De hier beschreven casus vormt een voorbeeld van een moeilijk te classificeren cutane bijwerking van pembrolizumab, waarbij ondanks aanvankelijk goed effect van topicale therapie, de immuuntherapie toch tijdelijk gestaakt moest worden en systemische behandeling nodig was om het beeld tot rust te krijgen. Hierbij is het raadzaam om bij een hevige, niet-klasieke huidreactie histopathologisch onderzoek te verrichten.

LITERATUUR

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.
2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-26.
3. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rosssi CR, Mocellin S.

Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD011123.

4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35.
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.
6. Wrona A. Role of immunotherapy in stage III nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2019;31(1):18-23.
7. Elshot YR, Tio D, Crijns MB, Bekkenk MW. Mucocutane afwijkingen bij doelgerichte en immunotherapie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2019;29(3):29-34.
8. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(3):345-61.
9. Hofmann I, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190-209.
10. Shi VJ, Rodic N, Gettinger S, et al. Clinical and histologic features of lichenoid mucocutaneous eruptions due to anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 immunotherapy. *JAMA Dermatol* 2016;152(10):1128-36.

SAMENVATTING

Immune checkpointremmers hebben een grote verandering teweeggebracht in de oncologische zorg. Deze middelen hebben echter ook veel (cutane) bijwerkingen. Nu steeds meer vormen van kanker met deze middelen kunnen worden behandeld, zullen dermatologen vaker te maken krijgen met hun bijwerkingen. Wij presenteren een casus en geven een kort overzicht van de tot nu toe beschreven bijwerkingen en behandel mogelijkheden.

TREFWOORDEN

immunotherapie – bijwerkingen – toxiciteit

SUMMARY

The immune checkpoint inhibitors created an immense change in oncological care. Unfortunately, immune related adverse events frequently occur and often affect the skin. Because an increasing number of cancer types are being treated with this therapy, we expect that dermatologists will regularly encounter their cutaneous toxicities. We hereby present a case followed by a short overview of the adverse events and the proposed treatment thus far reported in the literature.

KEYWORDS

immune checkpoint inhibitors – adverse events – toxicity

CORRESPONDENTIEADRES

Anne de Waal

E-mail: anne.dewaal@radboudumc.nl



Cutaan lymfoom: het is niet altijd wat het lijkt

L. Sondermeijer¹, M.A. MacKenzie², J.L.M. van Houtum³, M.H.A. Frunt⁴, K.M. Hebeda⁵, A. Amir⁵, T.A. Kouwenhoven¹, R. Willemze⁶, M.M. van Rossum⁷

Primair cutane non-hodgkinlymfomen zijn zeldzame aandoeningen, waarbij specifieke klinische en histopathologische expertise vereist is voor een adequate diagnose. Aan de hand van twee patiënten willen wij u dit illustreren. Tevens laten we met deze casus zien dat de clinicopathologische correlatie essentieel is en onnodige onrust bij patiënten kan voorkomen.

CASUS 1

Een 61-jarige patiënte werd met spoed door een perifeer dermatoloog verwezen vanwege een verdenking op een primair cutaan CD8-positief agressief epidermotroop cytotoxisch T-cellymfoom, waardoor er veel onrust en angst bij patiënte was ontstaan. Zij had sinds vijf maanden langzaam progressieve plekken op de extremiteiten. Daarnaast had zij sinds drie maanden jeukaanvallen, met goed effect op antihistaminica. Betamethasonzalf had geen effect op de huidafwijkingen. Patiënte had geen andere klachten, met name geen koorts, nachtzweeten of gewichtsverlies. Zij is bekend met lichen sclerosus vulvair en bronchitis/astma en gebruikte behoudens de antihistaminica geen medicatie. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij op de nates, proximale bovenbenen, het onderste deel van de romp en in mindere mate op de armen meerdere lenticulaire tot nummulaire, matig scherp omschreven deels confluerende erythematosquameuze patches (figuur 1). De lymfeklieren waren niet palpabel. Een huidbiopt van het rechterbovenbeen via de verwijzend dermatoloog toonde een beeld van een cutaan CD8-positief T-cellymfoom met epidermotropisme. Op onze poli werd een nieuw huidbiopt afgenomen, waar intra-epidermaal, met name in rijtjes en nestjes in de basale laag, atypische lymfocytair cellen gezien werden met vergrote kernen en een onregelmatige kerncontour. Immunohistochemisch onderzoek toonde lymfocytair positiviteit voor CD3, CD2 en CD5. De intra-epidermale lymfocyten waren zwak CD8- en granzyme B-positief en ook de dermaal perivascuair gelegen lymfocyten waren overwegend CD8-positief, met hoog dermaal slechts enkele CD4-positieve lymfocyten (figuur 3A). Het betrof bij revisie na verwijzing een duidelijk epidermotroop CD8- en granzyme B-positief lymfo-

cytair infiltraat, waarbij 7de cytonucleaire atypie en intra-epidermale ligging regelmatig gezien worden bij een mycosis fungoides (MF). Er werd geen transepidermale groei van compacte monotone tumorvelden of ulceratie gezien, zoals beschreven bij primair cutaan CD8-positief agressief epidermotroop T-cellymfoom.

Patiënte werd naar ons verwezen omdat er was gesuggereerd dat er sprake zou zijn van een primair cutaan CD8-positief agressief epidermotroop cytotoxisch T-cellymfoom. Dit betreft een zeldzaam, zeer agressief T-cellymfoom met een klinisch beeld van geïndureerde plaques en vaak eruptieve papels, nodi en tumoren met centrale ulceratie en necrose dan wel oppervlakkige hyperkeratotische plaques. De vijfjaars ziekte-specifieke overleving bedraagt 31%. [1] Er werd echter een klinisch beeld gezien dat past bij een (beginnende) CD8-positieve MF. Dit werd na verwijzing histopathologisch bevestigd en later werd deze diagnose ook als zodanig in de landelijke werkgroep cutane lymfomen in Leiden bevestigd.

Van alle cutane T-cellymfomen wordt MF het meest frequent gezien. Het betreft bijna 50% van alle cutane lymfomen. [1] Het klinisch beeld bestaat uit verschillende stadia: erythematosquameuze patches (met voorkeurslokalisatie de nates), plaques en/of tumoren. Bij de meeste patiënten wordt de diagnose op oudere leeftijd gesteld en de man-vrouwratio is 2:1. MF heeft vaak een indolent beloop en slechts bij een minderheid van de patiënten treedt in een later stadium lymfeklier- of viscerale betrokkenheid op. De prognose is afhankelijk van het stadium en de tienjaars ziektegerelateerde overleving varieert van 98% tot 20%. Histologisch ziet men in de meeste gevallen atypische CD4-positieve T-cellen met hyperchromati-

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Annaziekenhuis, Geldrop

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Mauritskliniek, Nijmegen

⁵ Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

⁷ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

sche en sterk geïndenteerde (cerebriforme) kernen in de epidermis (epidermotropie) die vaak in rijtjes in de basale laag van de epidermis liggen en met in enkele gevallen ook clustering van intra-epidermale atypische cellen (Pautrier microabscessen), een zeer karakteristiek kenmerk voor MF. In een minderheid van de patiënten met MF hebben de atypische cellen een CD8-positief T-celfenotype. [2] Klinisch en prognostisch is er geen verschil tussen de CD4-positieve en CD8-positieve MF-patiënten. [3,4] Bij onze patiënte werd gestart met UVB-lichttherapie met snel een goede verbetering van het huidbeeld.



Figuur 1A. Overzichtsfoto van erythemasquameuze patches. 1B. Detailopname.

CASUS 2

Wij zagen een 60-jarige man op onze polikliniek die werd verwezen met sinds twee maanden een groeiende, wat gevoelige zwelling in de rechterlies. Hij had geen andere huidafwijkingen en geen andere klachten, zoals koorts, nachtzweeten of gewichtsverlies. Patiënt had in 2006 jicht doorgemaakt en was bekend met een verminderde nierfunctie eci. Hij gebruikt geen medicatie. Bij dermatologisch onderzoek zagen wij in de rechterlies een 10 bij 4 cm grote geïndureerde, erythemateuze aan de huid vastzittende zwelling (figuur 2). Craniaal hiervan in de rechterlies was een circa 1 cm grote lymfeklier palpabel. Axillair en in het hoofd-halsgebied waren de lymfeklieren niet palpabel. Bij in toto inspectie zagen wij geen andere huidafwijkingen. Er werd histopathologische revisie van de eerder afgenomen wigexcisie verricht, waar een normaal uitrijpende epidermis gezien werd met onderliggend een smalle infiltraatvrije zone. Verder werd een diffuus infiltraat van kleine blastaire cellen gezien met licht onregelmatig tot afgeronde kernen met deels nucleoli en een randje niet goed afgrensbare cytoplasma. Immuunhistochemische analyse toonde een infiltraat positief voor CD1a (zwak), CD3, CD5, CD4 (zwak), TdT (figuur 3B), CD10 (zwak) en MIB1 (70%). Negatief waren CD7, CD8 (geringe bijmenging), CD56, CD57, TIA1, CD30, CD34, CD20 en CD79a. De PET-CT-scan toonde een beeld passend bij een solitaire lokalisatie van het maligne lymfoom in de rechterlies. In het laboratoriumonderzoek werd een (pre-existent) verhoogd kreatinine (144 $\mu\text{mol/l}$) gezien, een verhoogd LDH (290 U/l) en een verlaagd hemoglobine (7,9 mmol/l). Immunofenotypering toonde in bloed, beenmerg en liquor geen lokalisatie van het lymfoom.

Concluderend is er sprake van een stadium 1A-T-lymfoblastair lymfoom. Dit is een zeer agressief, zeldzaam systemisch non-hodgkinlymfoom. [5] Patiënten presenteren zich vaak met een pijnloze zwelling van lymfeklieren in nek, oksels of liezen dan wel kortademigheid en pijn op de borst ten gevolge van een tumor in het mediastinum. Tevens hebben patiënten vaak B-symptomen en een verhoogd LDH. Indien er, anders dan bij onze patiënt, ook sprake is van bloed- en/of beenmergbetrokkenheid betreft het een cutane lokalisatie van een T-cel acute lymfoblastaire leukemie. Patiënt werd met spoed opgenomen op de afdeling Hematologie voor intensieve chemotherapie, waarbij werd gekozen voor CODOX-M-chemotherapie (een combinatie van cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en methotrexaat), gevolgd door IVAC (ifosfamide, cytarabine, etoposide). Na de eerste kuur CODOX-M werd al een snelle afname van de tumormassa gezien.



Figuur 2. Tumor in de lies.



Figuur 3A. Casus 1: basale rijtjes CD8-positieve lymfocyten. 3B. Casus 2: positieve TdT-kleuring.

CONCLUSIE

Bij de eerste patiënte werd op basis van de histopathologie aan een primair cutaan CD8-positief agressief epidermotroop cytotoxisch T-cellymfoom gedacht. Na klinische en pathologische herbeoordeling en correlatie van beide onderzoeken bleek er sprake te zijn van MF. Bij de tweede patiënt werd op basis van het klinische beeld gedacht aan een primair cutaan lymfoom (gezien de 'cutane' lokalisatie in de lies en de afwezigheid van systemische klachten) en voor de differentiële diagnose

aan een cutane lokalisatie van een systemisch lymfoom. Hierbij toonde de histopathologie een agressief systemisch lymfoom met enkel cutane betrokkenheid.

Met deze casuïstiek willen wij benadrukken hoe belangrijk specifieke klinische en histopathologische diagnostiek en vooral ook de clinicopathologische correlatie bij een verdenking op een primair cutaan lymfoom is aangezien niet elk lymfoom is wat het lijkt. Indien er aanwijzingen zijn voor een cutaan lymfoom is in eerste instantie een in toto huidinspectie, palperen van de lymfeklierstations en het afnemen van een 4 mm stansbiopt voor histopathologisch onderzoek van belang. Wij adviseren om patiënten nadien te verwijzen naar een academisch centrum met specifieke expertise.

SAMENVATTING

Wij presenteren twee patiënten die naar ons verwezen werden met een verdenking op een cutaan lymfoom. Bij de eerste patiënte werd op basis van de histopathologie aan een primair cutaan CD8-positief agressief epidermotroop cytotoxisch T-cellymfoom gedacht, waarbij na herbeoordeling en op basis van de clinicopathologische correlatie sprake bleek te zijn van mycosis fungoides (MF). Bij de tweede patiënt werd op basis van het klinische beeld gedacht aan een primair cutaan lymfoom, gezien de 'cutane' lokalisatie in de lies en de afwezigheid van systemische afwijkingen. Hierbij toonde de histopathologie een agressief systemisch lymfoom. Met deze casuïstiek willen wij benadrukken hoe belangrijk specifieke klinische en histopathologische diagnostiek bij een verdenking op een primair cutaan lymfoom is aangezien niet elk lymfoom is wat het lijkt.

TREFWOORDEN

cutaan lymfoom – mycosis fungoides – cutaan CD8-positief agressief epidermotroop cytotoxisch T-cellymfoom

LITERATUUR

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019;133(16):1703-14.
2. Diwan H, Ivan D. CD8-positive mycosis fungoides and primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8-positive cytotoxic T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 2009;36(3):390-2.
3. Robson A, Assaf C, Bagot M, et al. Aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC cutaneous lymphoma task force workshop. *histopathology* 2015;67(4):425-41.
4. Massone C, Crisman G, Kerl H, Cerroni L. The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *Br J Dermatol* 2008;159(4):881-6.
5. Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D, Ponzoni M. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;113:304-17.

SUMMARY

We present two patients who were referred to us with a suspected cutaneous lymphoma. In the first patient, based on histopathology, a primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma was suspected. After reassessment of clinico-pathologic correlation, the diagnosis mycosis fungoides (MF) was made. The second patient was considered to have a primary cutaneous lymphoma, given the "cutaneous" localization in the groin and the absence of systemic abnormalities. Hereby histopathology showed an aggressive systemic lymphoma. With these two cases we want to emphasize the importance of specific clinical and histopathologic examination in suspected cases of primary cutaneous lymphoma.

KEYWORDS

cutaneous lymphoma – mycosis fungoides – cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic T-cell lymphoma

CORRESPONDENTIEADRES

Liesbeth Sondermeijer

E-mail: liesbeth.sondermeijer@radboudumc.nl



Nieuwe inzichten bij klippel-trenaunaysyndroom

D. Appelen¹, C.J.M. van der Vleuten²

Klassiek bestaat het klippel-trenaunaysyndroom uit de trias van wijnvlek, varices en hypertrofie. Hieronder beschrijven wij een casus. Echter is het niet altijd zo evident...

Patiënt is een jonge man, deel van een eeneiige tweeling, die zich voor het eerst presenteerde op 5-jarige leeftijd met een congenitale wijnvlek ter hoogte van het linkerdijbeen. Als complicatie was er sprake van bloedingen vanuit de wijnvlek (figuur 1). Tevens was er een toegenomen adertekening en werd er lichte hypertrofie van het linkerbeen geconstateerd (omvang- en enig beenlengteverschil).

De trias van wijnvlek, varices en beperkte hypertrofie was passend in het klinisch spectrum van het klippel-trenaunaysyndroom (KTS). [1,2]

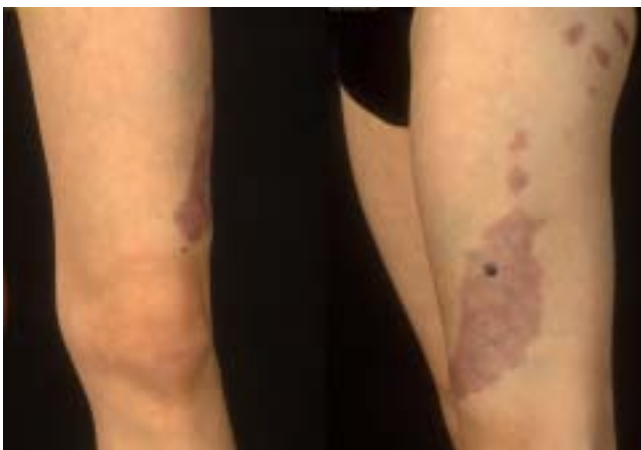
In de loop van de jaren waren varices progressief die, naast klachten van vermoeide benen, ook 'beenpijn' gaven tijdens inspanning (figuur 2). Het beenlengteverschil werd via de afdeling Orthopedie gemonitord en bleef stabiel tijdens de groei. Venus duplexonderzoek toonde varices, met name in het laterale compartiment (persisterende vena marginalis lateralis) in combinatie met uitgebreide veneuze afwijkingen, zowel van het oppervlakkige en diepe veneuze systeem als intramusculair. Verder bleek het diepe veneuze systeem wel doorankelijk, maar hypoplastisch (figuur 3). Om die reden is varicesbehandeling relatief gecontra-indiceerd.

Met betrekking tot de varices en de pijn- en vermoeidheidsklachten in het been werd een therapeutisch elastische kous aangemeten, met goed effect.

Een bekend probleem bij KTS zijn trombo-embolische events met een prevalentie tot wel 40% (veelal superficiële maar ook diepe veneuze trombose en longembolie) met D-dimeerstijgingen. [2-5] Ook bij patiënt werden D-dimeerwaarden tot wel 10.000 ng/ml gezien. De pijnklachten geven patiënt beperkingen in het dagelijks leven en tijdens het werk als hovenier.

De combinatie van compressietherapie en analgetica (NSAIDs) had onvoldoende effect. Wegens het verhoogde risico op trombo-embolische events is geadviseerd niet te roken. Er zijn voor deze patiëntengroep geen richtlijnen voor het profylactisch gebruik van antistolling.

In geval van patiënt werd aanvankelijk een proefbehandeling ingesteld met fraxiparine-injecties. Dit gaf een gedeeltelijke verbetering van de pijnklachten en reductie van flebitiden. Omdat dagelijkse injecties belastend waren, werd overgegaan op rivaroxaban 10 mg 1dd. Hiermee is patiënt relatief klachten-vrij.



Figuur 1. Patiënt op 5-jarige leeftijd met recidiverend bloedende paarsblauwe lymfatische bleb.



Figuur 2. Patiënt op 18-jarige leeftijd met progressie van varices.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen & voorzitter Radboudumc Expertisecentrum voor hemangiomen en congenitale vaatmalformaties Hecovan, Nijmegen

KLIPPEL-TRENAUNAYSYNDROOM: KENMERKEN

Van oudsher is KTS beschreven als de klassieke trias van wijnvlek (aan één of meerdere ledematen), hypertrofie (soms hypotrofie) in combinatie met een veneuze vaatmalformatie of varicositas. Daarnaast zijn er allerlei bijkomende symptomen beschreven zoals syndactylie, scoliose, lymfoedeem en de verhoogde kans op trombose en longembolie.

GENETISCHE MOZAÏEKEN

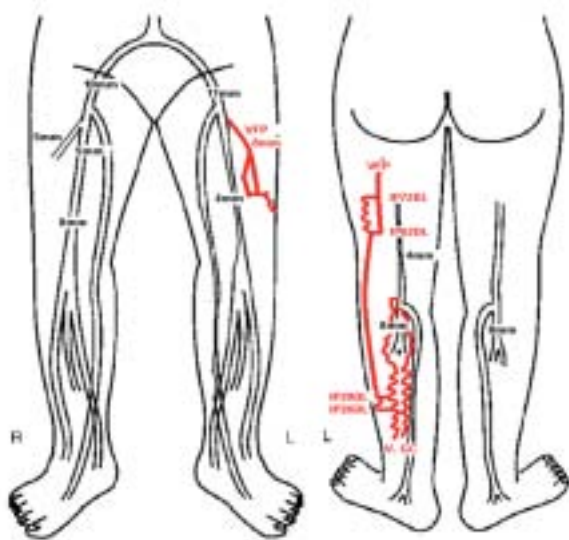
Al langere tijd werd gedacht dat overgroeisyndromen zoals KTS een uiting zijn van somatisch mozaïcisme. [2] Met verschillende publicaties over gevonden DNA-afwijkingen in weefsel is steeds meer inzicht verkregen in de (genetische) oorsprong van aangeboren vaatafwijkingen 'met geassocieerde anomalieën', waartoe in de ISSVA-classificatie ook KTS behoort: [1]

- Zo is voor het proteussyndroom, een overgroeisyndroom dat in tegenstelling tot KTS ook buiten het initieel aangedane kwadrant progressieve overgroei kan geven, een somatisch mozaïcisme met een activerende mutatie van het AKT1-gen gevonden. [6]
- Later werd zowel in wijnvlekken als in het sturge-webersyndroom een activerende mutatie van het GNAQ-gen gevonden. [7] Met name deze laatste bevinding laat zien dat eenzelfde mutatie een verschillende symptomatologie kan geven, waarschijnlijk op basis van het moment van de mutatie tijdens de embryogenese en waarschijnlijk ook het initieel aangedane celtype.

WELKE MUTATIE IS VERANTWOORDELIJK VOOR KTS?

In een deel van de mensen met een klinisch beeld in het spectrum van de KTS wordt in weefsel een activerende PIK3CA-mutatie gevonden en die wordt aangewezen als de genetische pendant van KTS.

Andere mensen met een grote wijnvlek op een lidmaat in



Figuur 3. Schematische tekening van veneus duplexonderzoek met hypoplastisch diep veneus systeem en meerdere insufficiënte veneuze trajecten (in rood) waaronder vena femoralis profunda (VFP), insufficiënte perforerende venen (IP), intramusculaire convoluten (VGC) en insufficiënte persisterende vena marginalis lateralis.

combinatie met overgroei kunnen een andere mutatie hebben, en hebben dan ook een nét iets andere kliniek, veelal zonder de blauwe, lymfatische blebs zoals onze patiënt wel duidelijk heeft. In de ISSVA-classificatie hebben deze mensen uiteindelijk ook een andere diagnose zoals *Diffuse Capillary Malformation with Overgrowth* (DCMO) waarvoor een somatisch mozaïcisme van een activerende GNA11-mutatie verantwoordelijk lijkt. [8]

PIK3CA-RELATED OVERGROWTH SPECTRUM?

Een PIK3CA-mutatie duikt overigens vaker op, in benigne (vasculaire) aandoeningen, maar ook in de oncologie. Andere aangeboren vaatafwijkingen met een activerende PIK3CA-mutatie zijn bijvoorbeeld: veneuze of lymfatische vaatmalformaties, het CLOVES-syndroom, *Macrocephaly-Capillary Malformation* (M-CM / MCAP) en het CLAPO-syndroom. [9,10] Buiten het vasculaire compartiment blijkt dat er ineens verschillende voor dermatologen 'oude bekende' door een PIK3CA-mutatie worden veroorzaakt, zoals benigne lichenoïde keratosen, epidermale naevi en seborrhoïsche keratosen. En ook niet-primair vasculair bepaalde overgroei zoals macrodactyli en *facial infiltrating lipomatosis*. [9,10] Met al deze verschillende beelden ontstaat er een nieuwe groep ziektebeelden die wordt aangeduid als *PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum* (PROS). [9,10]

PIK3CA EN KANKER?

Ook bij maligne aandoeningen zijn PIK3CA-mutaties veel voorkomende mutaties, waarbij gedacht wordt dat de mutatie niet gedurende de embryogenese optreedt, maar later in het leven. [11] Maligniteiten met een hoge prevalentie van activerende PIK3CA-mutaties omvatten borstkanker (> 30%), endometrium- (> 30%), blaas- (> 20%), colorectaal- (> 17%) en hoofd-hals-plaveiselcelcarcinoom (> 15%).

Tot op heden is niet gemeld dat PROS-patiënten een verhoogd risico vertonen op PIK3CA-geassocieerde maligniteiten. De enige maligniteit die wordt gemeld in PROS is de wilmstumor (nefroblastoom), een embryonale pediatrie maligniteit die werd vastgesteld bij ~3% van de kinderen met CLOVES en niet bij KTS. [12]

Het niet-kankergevoelig zijn van PROS kan mogelijk worden verklaard door verschillen in de weefsels en cellijnen die zijn aangedaan of doordat er een andere combinatie van mutaties nodig is voor de ontwikkeling van kanker. Modellen van muizenkanker tonen aan dat activerende PIK3CA-mutaties gewoonlijk een combinatie van genetische afwijkingen vereisen om een maligniteit te induceren.

ANDERE MUTATIES?

Ziektebeelden die veel op KTS lijken, kunnen worden verklaard door andere mutaties in dezelfde *pathway*: fosfatidylinositol-3-kinase/AKT/mTOR-*pathway*. [9,10] De aandoeningen in deze *pathway* omvatten andere overgroeisyndromen met vergelijkbare kenmerken, maar andere identificeerbare genetische oorzaken. Ze omvatten proteussyndroom (mozaïek AKT1) en PTEN hamartoom-tumorsyndroom (kiembaan PTEN-mutatie). Ook de TEK/TIE2-malformaties die veelal veneuze vaatmalformaties geven, zijn onderdeel van de bovengenoemde *pathway*.

NIEUWE HORIZON ...

Het op DNA-niveau karakteriseren van een aandoening geeft een nieuw perspectief op de classificatie van aangeboren vaat-afwijkingen. Als we steeds meer genetisch gaan classificeren, wordt de precieze klinische classificatie misschien minder belangrijk. Mogelijk kunnen we het eponiem klippel-trenaunay-syndroom gaan loslaten. Echter, het klinisch beeld waarbij de klachten en problemen van de patiënt zorgvuldig in kaart worden gebracht, blijft van het grootste belang; zo kan herkenning van trombo-embolische events en behandeling met anticoagulantia voor een deel van de patiënten een groot verschil maken.

Daarnaast geeft genetische duiding nieuwe rationele therapeutische opties. In 2011 verschenen in de literatuur de eerste artikelen over de effectiviteit van de mTOR-remmer sirolimus bij vaatmalformaties (en ook bij het PTEN hamartoomsyndroom). [13,14] Heden ten dage is sirolimus een *last-resort* medicament voor mensen met een onbehandelbare *low flow* vaatmalformatie en een schoolvoorbeeld van gepersonaliseerde geneeskunde: specifiek remmen van een in weefsel aangetoonde activerende somatische mutatie. En daar blijft het niet bij: en er zijn nieuwe middelen in de pijplijn waaronder de ATP-competitieve p110 α -remmer alpelisib (BYL719; Novartis) waarbij we van de oncologie kunnen leren. [15]

LITERATUUR

1. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015;136(1):e203-14.
2. Oduber CE, van der Horst CM, Hennekam RC. Klippel-Trenaunay syndrome: diagnostic criteria and hypothesis on etiology. *Ann Plast Surg* 2008;60(2):217-23.
3. Oduber CE, van Beers EJ, Bresser P, van der Horst CM, Meijers JC, Gerdes VE. Venous thromboembolism and prothrombotic parameters in Klippel-Trenaunay syndrome. *Neth J Med* 2013;71(5):246-52.
4. van Es J, Kappelhof NA, Douma RA, Meijers JCM, Gerdes VEA, van der Horst C. Venous thrombosis and coagulation parameters in patients with pure venous malformations. *Neth J Med* 2017;75(8):328-34.
5. Huiras EE, Barnes CJ, Eichenfield LF, Pelech AN, Drolet BA. Pulmonary thromboembolism associated with Klippel-Trenaunay syndrome. *Pediatrics* 2005;116(4):e596-600.
6. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med* 2011;365(7):611-9.
7. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med* 2013;368(21):1971-9.
8. Couto JA, Ayturk UM, Konczyk DJ, et al. A somatic GNA11 mutation is associated with extremity capillary malformation and overgrowth. *Angiogenesis* 2017;20:303-6.
9. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A* 2015;167A(2):287-95.
10. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, et al. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Am J Med Genet A* 2014;164A(7):1713-33.
11. Madsen RR, Vanhaesebroeck B, Semple RK. Cancer-Associated PIK3CA mutations in overgrowth disorders. *Trends Mol Med* 2018;24(10):856-70.
12. Gripp KW, Baker L, Kandula V, et al. Nephroblastomatosis or Wilms tumor in a fourth patient with a somatic PIK3CA mutation. *Am J Med Genet A* 2016;170(10):2559-69.
13. Adams DM, Trenor CC, 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *pediatrics*. 2016;137(2):e20153257.
14. Iacobas I, Burrows PE, Adams DM, Sutton VR, Hollier LH, Chintagumpala MM. Oral rapamycin in the treatment of patients with hamartoma syndromes and PTEN mutation. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(2):321-3.
15. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature* 2018;558(7711):540-6.

SAMENVATTING

Denk aan klippel-trenaunaysyndroom bij een trias van wijnvlek van één of enkele ledematen in combinatie met varices en hypertrofie. Bedenk hierbij dat er een verhoogd risico bestaat op trombo-embolische events met impact op kwaliteit van leven en participatie. Overweeg antistolling (op proef).

Genetisch onderzoek van weefsel kan activerende mutaties in somatisch mozaïek aan het licht brengen die nieuw licht laten schijnen op etiologie en classificatie van vaat anomalies. Gevonden mutaties bieden nieuwe en rationele therapeutische opties.

TREFWOORDEN

klippel-trenaunaysyndroom – somatisch mozaïcisme – PIK3CA – sirolimus – trombose – antistolling

SUMMARY

Consider Klippel-Trenaunay Syndrome when one encounters the triad of a port wine stain of one or a few limbs, varicose veins and tissue hypertrophy. Bear in mind that there is an increased risk of thromboembolic events with an impact on quality of life and participation. Consider anticoagulation (on trial).

Genetic research of tissue may reveal activating mutations in a somatic mosaic that provide new insights into the etiology and classification of vascular anomalies. Mutations found offer new and rational therapeutic options.

KEYWORDS

Klippel-Trenaunay syndrome – somatic mosaicism – PIK3CA – sirolimus – thrombosis – anticoagulation

CORRESPONDENTIEADRES

Carine van der Vleuten

E-mail: carine.vandervleuten@radboudumc.nl



Systemische therapie bij primaire hyperhidrosis

L.B.E. Kienhorst¹, O. Breukels², A.W. Venema³, I.M.L. Majoie⁴

Primaire hyperhidrosis komt regelmatig voor en kan grote psychosociale invloed hebben. Voor focale hyperhidrosis zijn diverse lokale therapieën beschikbaar, zoals aluminiumpreparaten, botulinetoxine, miraDry en iontoferese. Moeilijk behandelbare focale en gegeneraliseerde hyperhidrosis zijn indicaties voor systemische therapie. De anticholinergica oxybutynine en glycopyrronium, geregistreerd voor onder meer urine-incontinentie, remmen door blokkade van acetylcholinereceptoren de zweetproductie. Diverse antihypertensiva aangrijpend op het autonome zenuwstelsel (propranolol, clonidine, doxazosine en diltiazem, clonazepam en biperideen) worden ook bij hyperhidrosis gebruikt. In dit artikel bespreken we de effectiviteit en veiligheid van deze geneesmiddelen bij de behandeling van primaire hyperhidrosis.

METHODEN

Een search werd uitgevoerd in PubMed met de zoektermen ("Hyperhidrosis"[Mesh] OR Hyperhidrosis) AND (Oxybutynin OR "Oxybutynin"[Mesh] OR Glycopyrrolate OR "Glycopyrrolate"[Mesh] OR Cholinergic Antagonists OR "Cholinergic Antagonists"[Mesh] OR Methantheline Bromide OR Clonazepam OR "Clonazepam"[Mesh] OR Clonidine OR "Clonidine"[Mesh] OR Propranolol OR "Propranolol"[Mesh] OR Muscarinic Antagonists OR "Muscarinic Antagonists"[Mesh] OR Doxazosin OR "Doxazosin"[Mesh] OR Diltiazem OR "Diltiazem"[Mesh] OR Biperiden OR "Biperiden"[Mesh]). Hiermee zijn 268 artikelen gevonden. Na screening op titel en abstract werden 1 systematische review en 20 artikelen geïnccludeerd die voldeden aan de zoekvraag.

RESULTATEN

Oxybutynine en glycopyrronium

In een systematische review van Cruddas uit 2017 wordt de behandeling met oxybutynine, glycopyrronium en methantheline bromide bij hyperhidrosis vergeleken. [1] Drie gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCTs), zes prospectieve en zeven retrospectieve studies over oxybutynine en zes retrospectieve studies over glycopyrronium worden besproken. Omdat methantheline bromide in Nederland niet verkrijgbaar is, wordt dit geneesmiddel niet verder besproken. Het aantal geïnccludeerde patiënten per studie naar oxybutynine en glycopyrronium was zeer wisselend (12-565 patiënten) en ook de follow-up periode varieerde van kort (4-12 weken) tot lang (minimaal 6 maanden). De startdosering van oxybutynine was in elke studie 2,5 mg/dag, waarbij deze werd

opgehoogd tot meestal 10 mg/dag in een aantal weken (spreiding 7,5-20 mg). Glycopyrronium werd in een dosering van 0,5-8 mg/dag gegeven. Er zijn enkele studies naar oxybutynine (tot 10 mg/dag) en glycopyrronium (tot 6 mg/dag) verricht bij kinderen en beide geneesmiddelen leken veilig. De uitkomstmaten van de beschreven studies waren verschillend en werden gemeten door vragenlijsten (onder andere *Hyperhidrosis Disease Severity Scale* [HDSS, tabel 1]), decursus uit de status, telefonische interviews, gravimetrie en transepi-dermaal waterverlies. Bij 76% (spreiding 60-97%) van de patiënten die behandeld werden met oxybutynine werd een verbetering van klinische symptomen gezien en bij 76% (spreiding 58-100%) een verbetering van kwaliteit van leven. In de RCTs werd getoond dat de verbetering significant was ten opzichte van de placebogroep. Bij behandeling met glycopyrronium was het niet mogelijk om een gemiddelde verbetering te berekenen omdat het retrospectieve data waren aan de

Tabel 1. *Hyperhidrosis Disease Severity Scale* (HDSS).

Hoe scoort u de ernst van uw hyperhidrosis?	
Score	Antwoord
1	Mijn zweet valt niet op en beïnvloedt mijn dagelijkse activiteiten niet
2	Mijn zweet is dragelijk, maar beïnvloedt regelmatig mijn dagelijkse activiteiten
3	Mijn zweet is nauwelijks dragelijk en beïnvloedt meestal mijn dagelijkse activiteiten
4	Mijn zweet is ondragelijk en beïnvloedt altijd mijn dagelijkse activiteiten

¹ Destijds aios dermatologie, Meander Medisch Centrum*, Amersfoort

² Ziekenhuisapotheker, Meander Medisch Centrum*, Amersfoort

³ Dermatoloog, Wilhelmina Ziekenhuis, Assen

⁴ Dermatoloog, Meander Medisch Centrum*, Amersfoort

*Meander Medisch Centrum is Hyperhidrosis Expertisecentrum

hand van decursus uit de status en telefonische interviews. Hierdoor verschilden de uitkomstmaten sterk, waarbij ook in twee van de zes studies geen follow-uptermijn werd beschreven. Wel was in alle afzonderlijke studies naar glycopyrronium verbetering van klinische symptomen en/of kwaliteit van leven te zien.

De belangrijkste bijwerking van oxybutynine en glycopyrronium is droge mond. In de RCTs werd een significant verschil gezien tussen de oxybutyninegroep en de placebogroep. Droge mond is bij oxybutynine duidelijk dosisgerelateerd en vooral aanwezig bij een dosering van ≥ 10 mg/dag (bij 10 mg 73% [spreiding 43-100%]). De ernst van de droge mond leek hetzelfde te blijven gedurende follow-up. Bij glycopyrronium had slechts 39% (spreiding 28-63%) een droge mond, waarbij de dosering wisselend was en deze getallen gebaseerd zijn op retrospectieve data. Overige bijwerkingen waren obstipatie, wazige visus, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, maag-darmklachten, reflux en urineretentie. Als patiënten stopten met het geneesmiddel vanwege bijwerkingen bleek dit gerelateerd aan een droge mond (11%), vermoeidheid (7%), tachycardie (4%) en maag-darmklachten (4%).

Vóór de systematische review zijn er zes casereports/series en kleine studies over oxybutynine verschenen die in dit overzicht buiten beschouwing worden gelaten. Ook zijn er ná de systematische review nog enkele artikelen verschenen over de behandeling van primaire hyperhidrosis met oxybutynine en één studie over glycopyrronium. Deze worden beschreven in tabel 2.

Clonidine, clonazepam, propranolol, doxazosine, diltiazem en biperideen

Clonidine als behandeling van primaire hyperhidrosis is beschreven in één retrospectieve studie [10] en twee casereports. [11,12] De retrospectieve studie laat resultaten zien van dertien patiënten (gemiddelde leeftijd 29 jaar) die behandeld zijn met 2 dd 0,1 mg met een follow-upduur van minimaal twee maanden. Bij zes patiënten (46%) was er verbetering van de symptomen, vier patiënten (31%) moesten stoppen vanwege bloeddrukdaling. Bij vijf patiënten (38%) was clonidine monotherapie, de overige patiënten hadden daarnaast nog andere medicatie voor hyperhidrosis.

Over clonazepam bij primaire hyperhidrosis is slechts één casereport beschreven, waarbij een vrouw van 73 jaar met hyperhidrosis van de linkerzijde van haar gezicht en scalp succesvol en zonder bijwerkingen werd behandeld met clonazepam 1 mg per dag. [13] Na het staken van het geneesmiddel kwamen haar klachten terug.

Over propranolol, doxazosine, diltiazem en biperideen bij primaire hyperhidrosis zijn geen studies of casereports gepubliceerd.

DISCUSSIE

Systemische medicatie bij primaire hyperhidrosis is off-label. Er zijn dan ook weinig studies die de diverse geneesmiddelen hebben onderzocht. Van het beperkt aantal studies zijn er weinig van goede kwaliteit. De meeste studies hadden kleine cohorten met een korte follow-upduur. De uitkomstmaat bij

hyperhidrosis is lastig, omdat er geen goede kwantitatieve maat voor de ernst van hyperhidrosis is. Wel lijkt de HDSS-score een bruikbare kwalitatieve maat. [14] Daarnaast is ook de belangrijkste bijwerking, droge mond, lastig te kwantificeren. Oxybutynine is het meest onderzocht met meerdere RCTs. Bij gemiddeld driekwart van de patiënten geeft oxybutynine een goede verbetering van de klachten (vooral gebaseerd op 1 of 2 punten daling van de HDSS-score). De belangrijkste bijwerking is droge mond wat met name bij doseringen van ≥ 10 mg/dag zodanig hinderlijk is dat het vaak een reden is voor het stoppen van de behandeling. Bij een opbouwschema aan de hand van effectiviteit en bijwerkingen in plaats van een vaste dosis lijkt oxybutynine vaker gecontinueerd te kunnen worden. Een kanttekening bij oxybutynine is dat in de literatuur aanwijzingen zijn voor een associatie met dementie. Een grote prospectieve cohortstudie met 3434 patiënten van 65 jaar en ouder laat zien dat er een associatie is tussen een hogere cumulatieve hoeveelheid anticholinergicagebruik en een verhoogd risico op dementie. [15] Een patiënt die meer dan drie jaar oxybutynine 5 mg/dag gebruikt, heeft een groter risico op dementie. In de dermatologische literatuur is niet onderzocht wat het effect van met name oxybutynine op het cognitief functioneren is. Daarbij is de hyperhidrosis-patiëntenpopulatie een andere, met name jongere, dan de patiënten die vanwege andere indicaties zoals urologische problemen oxybutynine gebruiken. Vanwege het cumulatieve risico is te adviseren bij patiënten met hyperhidrosis de dosering zo laag mogelijk te houden en anticholinergica toch regelmatig proberen te stoppen.

Naar de effectiviteit en veiligheid van glycopyrronium zijn enkele studies gedaan, echter geen RCTs, slechts één prospectieve studie en verder alleen retrospectieve studies. Hoewel de studies van beperkte kwaliteit zijn en onderling nauwelijks vergelijkbaar, liet glycopyrronium bij alle studies een verbetering van de klachten zien. Ook hierbij is droge mond de belangrijkste bijwerking. Droge mond lijkt minder vaak voor te komen dan bij oxybutynine, dit kan ook komen door onderrapportage in de voornamelijk retrospectieve studies. Eén studie heeft laten zien dat glycopyrronium een effectief alternatief zou kunnen zijn wanneer oxybutynine niet werkzaam is gebleken. Clonidine is zeer beperkt onderzocht in één retrospectieve studie en twee casereports. De retrospectieve studie is van lage kwaliteit met een klein aantal patiënten die veelal naast clonidine ook nog een andere therapie voor hyperhidrosis hadden. Hoewel de studie wel verbetering van de klachten liet zien, leidde bloeddrukdaling vaak tot stoppen van de therapie. Clonazepam is slechts beschreven in één case report. Over propranolol, doxazosine, diltiazem en biperideen zijn geen studies of casereports bij primaire hyperhidrosis verschenen. In één studie wordt glycopyrronium met clonidine vergeleken en wordt geen verschil gezien in effectiviteit of stoppen door bijwerkingen. [10] Verder zijn er geen studies waarin systemische medicatie bij primaire hyperhidrosis onderling wordt vergeleken.

De prijs van oxybutynine is lager dan die van glycopyrronium (respectievelijk 0,98 euro voor 30 tabletten van 2,5 mg versus 16,63 euro voor 30 tabletten van 1 mg, gebaseerd op www.medicijnkosten.nl op 27-08-2019).

Tabel 2. Overzicht van publicaties over de behandeling van primaire hyperhidrosis met oxybutynine en glycopyrronium.

Auteur	Studieopzet	Patiënten	Interventie	Uitskomst	Bijwerkingen
Wolosker 2015 [2]	Prospectieve studie	39 vrouwen met plantaire hyperhidrosis	Oxybutynine week 1 1 dd 2,5 mg, week 2-3 2 dd 2,5 mg, daarna 2 dd 5 mg Follow up min. 6 maanden	84% respons gebaseerd op een door de patiënt ingevulde score van 0-10	52% matige tot ernstige droge mond
Del Boz 2016 [3]	Prospectieve studie	16 kinderen (gemiddeld 14 jaar) met in elk geval palmo-plantaire hyperhidrosis	Oxybutynine per 2 weken opgehoogd van 2,5 mg/dag tot maximaal 12,5 mg/dag op geleide van effect en bijwerkingen Follow-up 12 maanden	64% goede respons (2 punten afname van HDSS-score) 26% partiële respons (1 punt afname van HDSS-score)	63% droge mond, epistaxis (n=2), hoofdpijn (n=1), duizeligheid (n=1)
Millán-Cayetano 2017 [4]	Observationele prospectieve studie	110 patiënten met hyperhidrosis op verschillende locaties	19 patiënten (17%) een vaste dosis oxybutynine (5-15 mg/dag naar inschatting van de arts) 91 patiënten (83%) een opbouwschema (2,5 mg/dag en per 2 weken ophogen naar maximaal 15 mg/dag op geleide van effect en bijwerkingen) Follow-up 12 maanden	50% goede respons (2 punten afname van HDSS-score of HDSS-score 1 na follow-up) 13% partiële respons Significant vaker continueren van oxybutynine bij geïndividualiseerde t.o.v. vaste dosis (p=0,021) Geen significant verschil in respons tussen geïndividualiseerde en vaste dosis	41% milde droge mond, 24% ernstige droge mond, urineretentie (n=1), frequentie mictie (n=3), anders (n=15) Geen significant verschil in bijwerkingen tussen geïndividualiseerde en vaste dosis
Jarrett 2017 [5]	Multicenter RCT	62 patiënten met gelokaliseerde of gegeneraliseerde hyperhidrosis	Oxybutynine 2,5 mg/dag en in 8 dagen ophogen tot maximaal 7,5 mg/dag vs. placebo Follow-up 6 weken	60% respons (≥1 punt afname van HDSS score) in oxybutyninegroep vs. 27% in placebogroep (p< 0,01)	43% droge mond in oxybutyninegroep vs. 11% in placebogroep (p<0,01) Droge mond was geen reden tot stoppen van oxybutynine
Pariser 2017 [6]*	RCT met crossover design	24 patiënten met axillaire en/of palmaire primaire hyperhidrosis	Oxybutynine 7,5 mg/pilocarpine 7,5 mg 2 dd vs. oxybutynine 7,5 mg 2 dd vs. placebo 3 x 21 dagen en 7 dagen wash-outperiode tussen behandeling	Significant betere respons in pilocarpine/oxybutyninegroep en in oxybutyninegroep t.o.v. placebogroep	Significant minder droge mond in pilocarpine/oxybutyninegroep t.o.v. oxybutyninegroep
Millán-Cayetano 2018 [7]	Prospectieve studie	201 patiënten met hyperhidrosis op verschillende locaties	Elke vorm van oxybutynine-behandeling Follow-up 12 maanden	54% respons (≥1 punt afname op HDSS-score) Belangrijkste variabele geassocieerd met continueren van oxybutynine was palmaire of plantaire hyperhidrosis Variabelen geassocieerd met stoppen van oxybutynine waren ontstaan van hyperhidrosis tijdens adolescentie, geen opgehoogde geïndividualiseerde dosis, initiële HDSS-score van 3 en partiële initiële respons	45% milde droge mond, 23% ernstige droge mond
Del Boz 2018 [8]	Prospectieve studie	122 patiënten met hyperhidrosis op verschillende locaties (o.a. 74% palmaire en 73% plantair)	Oxybutynine 2,5 mg/dag, per 2 weken hogen met 2,5 mg tot maximaal 15 mg/dag Naar eigen inzicht in koudere maanden dosering verlagen en in warmere maanden dosering verhogen Follow-up 12 maanden	60% variabele dosis, gemiddeld 7,5 mg/dag 40% vaste dosis, gemiddeld 9,2 mg/dag Significante betere respons in variabele groep (afname van HDSS-score met gemiddeld 2,1) t.o.v. vaste groep (afname van HDSS-score met gemiddeld 1,8) (p=0,009)	Geen significant verschil in bijwerkingen tussen variabele groep en vaste groep (resp. 80% en 67%, p=0,16) of droge mond (resp. 55% en 58%, p=0,08)
Del Boz 2017 [9]	Prospectieve observationele studie	23 patiënten met hyperhidrosis op verschillende locaties die gefaald hebben op oxybutynine (o.a. 83% axillair, 87% palmaire, 83% plantair)	Glycopyrronium 2 mg/dag, ophogen naar maximaal 9 mg/dag op geleide van effect en bijwerkingen Follow-up 3 maanden	65% goede respons (2 punten afname op HDSS-score), 17% partiële respons (1 punt afname op HDSS-score)	57% droge mond, verder droge neus, hoofdpijn, droge ogen, tachycardie, angst 6 patiënten zijn gestopt i.v.m. bijwerkingen

*Alleen abstract beschikbaar.

AANBEVELINGEN VOOR DE PRAKTIJK

Een richtlijn voor de toepassing van systemische medicatie bij hyperhidrosis is op dit moment nationaal en internationaal niet voorhanden. Een nieuwe NVDV-richtlijn axillaire hyperhidrosis, waarin ook de systemische therapie wordt meegenomen, is in ontwikkeling.

Op basis van wetenschappelijk bewijs en kostprijs is ons advies om te starten met oxybutynine in een opbouwschema en bij falen van therapie te kiezen voor glycopyrronium. Gestart kan worden met oxybutynine 2,5 mg/dag en op te bouwen tot bij voorkeur niet hoger dan 7,5-10 mg/dag vanwege de toenemende kans op bijwerkingen (met name droge mond) wat vaak leidt tot stoppen van de therapie. Op basis van één studie kan overwogen worden pilocarpine toe te voegen om klachten van droge mond te verminderen. Glycopyrronium kan gestart

worden in een dosering van 1 mg/dag en worden opgebouwd naar de maximale dosering van 3 dd 2 mg. Ook hierbij is droge mond de belangrijkste bijwerking. Zowel oxybutynine als glycopyrronium lijken veilig voor gebruik bij kinderen. De overige systemische medicatie (clonidine, clonazepam, propranolol, doxazosine, diltiazem, biperideen) bij primaire hyperhidrosis is te weinig onderzocht om goede uitspraken over te doen. Omdat alle systemische medicatie bij hyperhidrosis off-label is en een associatie tussen anticholinergica en dementie aangetoond is, is aan te bevelen oxybutynine of glycopyrronium in een zo laag mogelijke dosering te geven en regelmatig te proberen te stoppen.

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

SAMENVATTING

Primaire hyperhidrosis komt regelmatig voor bij vooral jongvolwassenen en mensen van middelbare leeftijd en kan een grote psychosociale invloed hebben. Voor focale hyperhidrosis zijn diverse lokale therapieën beschikbaar. Bij moeilijk behandelbare focale hyperhidrosis of gegeneraliseerde hyperhidrosis kan systemische therapie een alternatief zijn. Dit betreft altijd off-labelgebruik. Beschikbaar zijn anticholinergica (oxybutynine, glycopyrronium), antihypertensiva (propranolol, clonidine, doxazosine, diltiazem) en een restgroep (clonazepam, biperideen). In dit artikel bespreken we de effectiviteit en veiligheid van deze geneesmiddelen bij de behandeling van primaire hyperhidrosis.

TREFWOORDEN

hyperhidrosis – systemische therapie

SUMMARY

Primary hyperhidrosis is a frequently encountered condition especially seen in adolescents and middle-aged persons, and can have a significant psychosocial impact. For focal hyperhidrosis several local treatments are available. In difficult to treat focal hyperhidrosis or in generalized hyperhidrosis systemic therapy is an option. All systemic therapies in hyperhidrosis are off-label. Available options are anticholinergics (oxybutynin and glycopyrronium), antihypertensives (propranolol, clonidine, diltiazem) and a miscellaneous group (clonazepam, biperiden). This article discusses the effectivity and safety of these medications in the treatment of primary hyperhidrosis.

KEYWORDS

hyperhidrosis – systemic therapy

CORRESPONDENTIEADRES

Laura Kienhorst

E-mail: laura_kienhorst@yahoo.com



Substitutie door de eerste lijn: een brug te ver

Isotretinoïne als specialistische behandeling

R.J.B. Driessen | Fotografie: Shutterstock

Begin september van dit jaar verscheen in *Medisch Contact* het artikel 'Hardnekkige misvattingen staan substitutie in de weg' van dermatologen Balak en Hajdarbegovic en huisarts De Vos. In het artikel beschrijven zij de zes (vermeende) belangrijkste misvattingen over het gebruik van isotretinoïne bij acne vulgaris.

Zo zou (1) de behandeling met isotretinoïne onterecht beschouwd worden als een medisch specialistische behandeling, waarbij (2) relevante labafwijkingen nooit zouden voorkomen met (3) een verwaarloosbaar risico van gelijktijdig alcoholgebruik. Daarnaast beweren zij stellig dat (4) depressie en zelfmoord geen gevolg zijn van isotretinoïnegebruik, (5) de dermatoloog zwangerschap tijdens het gebruik van isotretinoïne niet goed kan voorkomen en dat (6) de bijwerkingen van isotretinoïne veelal klinisch irrelevant zijn. Na het nemen van deze zes 'hordes' kan de huisarts de behandeling van acne vulgaris met isotretinoïne eenvoudig overnemen van de dermatoloog, zo concluderen de auteurs.

Hoewel deze misvattingen, beschreven in het artikel, worden ondersteund met medische literatuur, valt over een aanzienlijk deel van de argumentatie te twisten. Bovendien zijn ten minste even zoveel redenen te noemen om isotretinoïne juist wel als medisch specialistische behandeling te bestempelen.

1. GOEDE INDICATIESTELLING

Allereerst dienen we acne vulgaris te onderscheiden van andere acneïforme dermatosen, zoals rosacea, pityrosporon of Demodex folliculitis en periorale dermatitis. Dit is meestal eenvoudig in de klassieke groep van adolescenten met acne, maar veel lastiger bij de groep volwassen (veelal vrouwelijke) patiënten met een acne, bij wie vaak mengbeelden met andere acneïforme dermatosen voorkomen. [1] Om het onderscheid te kunnen maken, is een geoefend oog nodig. Het stellen van de juiste diagnose kan de onnodige inzet van een systemische behandeling, zoals isotretinoïne, voorkomen.

Daarnaast dient de huisarts isotretinoïne volgens de NHG-Standaard Acne te reserveren voor ernstige of therapieresistente matig-ernstige vormen van acne vulgaris.

Matig-ernstige acne wordt in deze standaard gedefinieerd als mengbeeld van comedonen en inflammatoire laesies in het gelaat, maar onvoldoende voor 'ernstige acne', terwijl men acne met littekenvorming beschouwt als ernstige acne. [2] Studies laten echter zien dat verlittekening ook voorkomt bij mildere vormen van acne, en dat zelfs rondom comedonen inflammatie is aan te tonen. [3,4] Aangezien dermatologen

isotretinoïne inzetten ter voorkoming van littekenvorming, is het te verantwoorden het middel ook in te zetten bij mildere vormen van acne vulgaris. Dermatologen zijn dan ook gewend dit te doen: in de huidige NVDV-richtlijn Acne staat: 'Dermatologen neigen naar vroegtijdige behandeling met systemisch toegediend isotretinoïne bij beginnende littekenvorming door acne'. [5] Dat dit terecht is, blijkt uit het feit dat bij meer dan 40% van alle patiënten met acne vulgaris die een dermatoloog bezoeken reeds sprake is van enige mate van verlittekening. [3] Het voorschrijven van isotretinoïne door een huisarts die de NHG-Standaard strikt volgt, kan tot gevolg hebben dat patiënten met een mildere vorm van acne te laat of te weinig intensief worden behandeld, met littekenvorming als resultaat.

2. DOSERINGSSCHEMA'S NIET EENDUIDIG

Ondanks meer dan drie decennia van klinische ervaring met isotretinoïne is het ideale doseringsschema om (langdurige) remissie van acne vulgaris te bereiken nog altijd onduidelijk. Het gebrek aan bewijs van hoge kwaliteit ligt hierin dat er voornamelijk observationele studies zijn verricht, met inconsistente definities van kritische eindpunten, zoals acne-verbetering en remissie. [6]

De klassieke dosering van isotretinoïne is een begin dosering van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag verdeeld over 1 à 2 doses, met een onderhoudsdosering van 0,1–1 mg/kg per dag tot een cumulatieve dosis van 120–150 mg/kg. Ook in de NHG-Standaard wordt dit doseringsschema aanbevolen. Slechts in de voetnoten van de standaard staat dat 'onderzoek wordt gedaan naar uitbreiding van de indicatie naar matig-ernstige acne, al dan niet met afwijkende therapieschema's (lagere cumulatieve dosis, intermitterende behandeling), daarbij refererend aan de NVDV-richtlijn Acne uit 2013. [2] Inmiddels is er toenemend wetenschappelijk bewijs dat isotretinoïne in diverse lagere doseringen (bijvoorbeeld 10 of 20 mg/dag) even effectief is als in de hogere doseringen, met significant minder bijwerkingen en daarmee een verbetering van de compliance. Daarnaast adviseert men, afhankelijk van het subtype acne, verschillende doseringsschema's. Zo past bij jonge mannelijke adolescenten tussen de 13 en 22 jaar met een inflammatoire

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc Nijmegen, namens de NVDV-domeingroep Inflammatoire dermatosen



acne initieel een zeer lage dosering van de isotretinoïne vanwege het risico op acne fulminans, is bij acne conglobata juist een hoge dosering nodig, terwijl acneïforme afwijkingen in het kader van hidradenitis suppurativa vaak nauwelijks op isotretinoïne reageren. [7]

Ook over het nut van de cumulatieve dosering van 120-150 mg/kg is discussie. [8] Het wetenschappelijk bewijs hiervoor is zwak, en gebaseerd op slechts twee studies van lage kwaliteit. [6] De kans op een recidief acne na behandeling met isotretinoïne lijkt eerder gerelateerd aan de duur van de talgkliersuppressie dan aan de cumulatieve dosering isotretinoïne. [9] Om deze reden sturen experts steeds vaker aan op een langdurige *low dose*-behandeling met isotretinoïne, met de mogelijkheid de behandeling te staken enkele maanden na volledige klinische remissie, ongeacht de cumulatieve dosis op dat moment. Om te komen tot het juiste doseringsschema is, naast ervaring, kennis van de huidige stand van de wetenschap nodig. Men mag vooronderstellen dat deze kennis en ervaring bij de dermatoloog groter is dan bij de huisarts.

3. ISOTRETINOÏNE: BIJWERKINGENPROFIEL

In de SmPC tekst van isotretinoïne staan meer dan 100 potentiële bijwerkingen beschreven; als zeer vaak (>1 / 10) voorkomend gelden afwijkingen in bloedbeeld, droge huid en slijmvlies, leverfunctiestoornissen, spier- en gewrichtsklachten en lipidspectrumstoornissen. Hoewel deze bijwerkingen veelal weinig risicovol zijn, geven zij geregeld aanleiding tot dosis-aanpassingen of zelfs vroegtijdige beëindiging van de behandeling. Derhalve is het onhoudbaar te stellen dat de bijwerkingen van isotretinoïne klinisch irrelevant zijn. Daarnaast zijn ook zeer ernstige bijwerkingen bij het gebruik van isotretinoïne beschreven, met zelfs een dodelijke afloop als gevolg. [10] Om bijwerkingen juist te kunnen duiden en de relevantie voor de patiënt en de behandeling op waarde te kunnen schatten, is een gedegen opleiding en ervaring met het gebruik van het middel noodzakelijk. Dit ter voorkoming van onnodige aanpassing van de doseringen, het onnodig staken van behandelingen (door arts of patiënt zelf), en onnodige blootstelling van patiënten aan risico's. In tegenstelling tot huisartsen kunnen dermatologen hierbij putten uit hun uitgebreide ervaring met het gebruik van isotretinoïne evenals andere retinoiden, zoals acitretine en alitretinoïne.

4. (ERNSTIGE) LABAFWIJKINGEN KOMEN VOOR

Ten aanzien van de potentiële labafwijkingen refereren de auteurs aan een systematisch review van Lee et al. Zij concluderen: 'Er is nieuw wetenschappelijk bewijs om bij isotretinoïne-gebruik de labwaarden niet routinematig te monitoren. Hoewel er af en toe afwijkingen opgespoord zullen worden van de genoemde bloedwaarden, leidt dit nooit tot stoppen van de therapie of klinisch significante problemen c.q. ander beleid. Het gaat om toevalsbevindingen.'

In de geciteerde systematische review staat, in tegenstelling tot wat Balak en medeauteurs stellen, niet dat routinematige labcontroles onnodig zijn, maar dat mogelijk met minder frequente dan maandelijks controles valt te volstaan. Bovendien laat de review zien dat isotretinoïne wel degelijk is geassocieerd met statistisch significante veranderingen in verschillende laboratoriumtest (waaronder leukocytenaantal, leverfuncties en lipiden). Dat dit vervolgens nooit leidt tot stoppen van de therapie is onjuist, daar in hetzelfde artikel "discontinuation rates" van 0,7 tot 22,5% worden genoemd die geheel of gedeeltelijk zijn toe te schrijven aan labafwijkingen. [11]

5. PAS OP BIJ PSYCHIATRISCHE AANDOENINGEN

In de medische literatuur discussieert men al jarenlang over het risico op depressiviteit en suïcidaliteit bij het gebruik van isotretinoïne. De angst komt voort uit dierstudies, verricht in het verleden, waarin toediening van isotretinoïne werd geassocieerd met veranderingen van gedrag, evenals remming van de neurogenese in de hippocampus. [12] Recente databasestudies, systematische reviews en meta analyses laten echter geen associatie zien tussen het gebruik van isotretinoïne en depressiviteit. [13] De huidige opinie is dat isotretinoïne-gerelateerde stemmingsstoornissen een zeldzame, idiosyncratische reactie betreft die niet-gerelateerd lijkt te zijn aan pre-existente depressiviteit. Desalniettemin blijft enige mate van onzekerheid gerechtvaardigd vanwege de afwezigheid van hoogkwalitatieve studies op dit vlak. [14] Ook Li et al. bespreken in hun systematische review uitgebreid de tekortkomingen van het artikel, waaronder de grote heterogeniteit van geïncludeerde studies. [13] Dit maakt dat bij kwetsbare patiënten met psychiatrische problemen in de voorgeschiedenis voorzichtigheid bij het gebruik van isotretinoïne geboden blijft. In de NVDV-richtlijn Acne wordt gesteld dat de dermatoloog patiënten met

depressieve klachten moet behandelen in overleg met een psychiater. In geval van complexe psychoproblematiek kan gelijktijdige multidisciplinaire behandeling van zowel de acne als de psychiatrische comorbiditeit nodig zijn, inclusief intensieve monitoring van de patiënt. Dit is een tijdrovende aangelegenheid, waarbij kennis over en ervaring met het gebruik van isotretinoïne noodzakelijk zijn om mogelijke bijwerkingen van psychische aard in het juiste perspectief te kunnen plaatsen. In dergelijke situaties kan zelfs derdelijns dermatologische zorg zijn aangewezen.

6. TERATOGENICITEIT: REËEL PROBLEEM

Balak et al. merken terecht op dat de teratogeniciteit van isotretinoïne een reëel probleem is. Vanwege de teratogene eigenschappen is een Zwangerschap Preventie Programma (ZPP) van kracht. Het ZPP werd door de overheid verplicht gesteld via het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en helpt zowel de voorschrijver als de patiënte om de juiste handelingen te verrichten voorafgaand, tijdens en na de behandeling met isotretinoïne. Zeer recentelijk werden FDA-rapportages gepubliceerd betreffende isotretinoïne-geassocieerde zwangerschappen en zwangerschapsgelateerde adverse events. Uit de statistieken komt naar voren dat het aantal zwangerschappen, abortussen en aangeboren afwijkingen bij vrouwen die isotretinoïne hebben gebruikt sterk is afgenomen sinds de initiatie van iPLEDGE, het zeer stringente Amerikaanse ZPP, in 2006. Hieruit is helder dat een ZPP effectief kan zijn, mits de voorschrijver zich eraan houdt. [15] Dat het ZPP in Nederland vooralsnog nauwelijks reductie van het aantal zwangerschappen bij gebruiksters van isotretinoïne laat zien, lijkt vooral te zijn gerelateerd aan non-compliance van de voorschrijver, en niet zozeer aan de ineffectiviteit van het ZPP op zich. Herhaaldelijke educatie van zorgverleners en patiënten blijft daarom essentieel. [16]

Bovenstaande geeft aan dat isotretinoïne een medisch specialistische behandeling is, die bij voorkeur thuis hoort bij de dermatoloog. De NHG-Standaard bestempelt de behandeling met isotretinoïne door de huisarts derhalve terecht als 'facultatief'. Volgens de wet BIG is het voorschrijven van geneesmiddelen binnen een deskundigheidsgebied een voorbehouden handeling, alleen uit te voeren door een zorgverlener als deze voldoende deskundig en bekwaam is. Isotretinoïne is derhalve enkel in goede handen van een huisarts als deze is opgeleid in het voorschrijven ervan, aantoonbare expertise heeft op het gebied van acneïforme dermatosen en beschikt over voldoende klinische ervaring. Zo is de kans op verspilde zorg of verkeerde zorg, en daarmee de kans op blijvende 'littekens' het kleinst.

Mede namens de andere leden van de NVDV-domeingroep Inflammatoire dermatosen: E.M. Baerveldt, M.B.A. van Doorn, B. Horváth, L.L.A. Lecluse, P.P.M. van Lümig, S.P. Menting, E.P. Prens, M.M.B. Seyger, P.I. Spuls, W.R. Veldkamp

Met dank aan Femke de Vries (Hogeschool Utrecht/Radboudumc Nijmegen) en Jade Logger (Radboudumc Nijmegen) voor hun bijdrage aan dit artikel.

LITERATUUR

1. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(10):1185-94.
2. Bruinsma MJA, De Ruijter W, Verhoeven ICL, et al. NHG-Standaard Acne (Derde herziening). 2017.
3. Tan J, Kang S, Leyden J. Prevalence and risk factors of acne scarring among patients consulting dermatologists in the USA. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(2):97-102.
4. Del Rosso JQ, Kircik LH. The sequence of inflammation, relevant biomarkers, and the pathogenesis of acne vulgaris: what does recent research show and what does it mean to the clinician? *J Drugs Dermatol.* 2013;12(8 Suppl):s109-15.
5. van de Kerkhof PC, Boer JA, Borgonjen RJ, et al. Richtlijn Acneïforme dermatosen. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). 2013.
6. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120-150 mg/kg. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(1):13-20.
7. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):109-17.
8. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2016;55(5):518-23.
9. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol.* 2013;54(3):157-62.
10. Hartung B, Merk HF, Huckenbeck W, Daldrop T, Neuen-Jacob E, Ritz-Timme S. Severe generalised rhabdomyolysis with fatal outcome associated with isotretinoin. *Int J Legal Med.* 2012;126(6):953-6.
11. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):35-44.
12. Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(2):315-31.
13. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(1):e021549.
14. Dauntan A, Oyebo F, Goulding JMR. Depression and the dermatologist: a critical analysis of contemporary isotretinoin prescribing practices. *Clin Exp Dermatol.* 2019; Mar 26. doi: 10.1111/ced.13971. [Epub ahead of print]
15. Tkachenko E, Singer S, Sharma P, Barbieri J, Mostaghimi A. US Food and Drug Administration reports of pregnancy and pregnancy-related adverse events associated with isotretinoin. *JAMA Dermatol.* 2019; July. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.1388
16. Zomerdijs IM, Ruiter R, Houweling LM, et al. Isotretinoin exposure during pregnancy: a population-based study in The Netherlands. *BMJ Open.* 2014;4(11):e005602.

CORRESPONDENTIEADRES

Rieke Driessen

E-mail: rieke.driessen@radboudumc.nl