

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

Dr. M.W. Bekkenk (*Domeingroep pigmentstoornissen*)
Dr. A.M. van Coevorden (*Domeingroep cosmetische dermatologie*)
P.K. Dikrama (*Domeingroep haar & nagels*)
Dr. M.B.A. van Doorn (*Domeingroep inflammatoire dermatosen*)
Dr. R. van Doorn
Dr. S. van der Geer-Rutten (*Domeingroep dermatochirurgie & lasers*)
Dr. A. Galimont-Collen (*Domeingroep dermatotherapie*)
Dr. S.M. Habib
F.M. Homan
C.J. de Jonge (*Domeingroep kinderdermatologie*)
M.J. Jonker (*Domeingroep anogenitale dermatosen*)
Dr. N.A. Kukutsch
Dr. T.M. Le
Dr. A.J. Onderdijk
Prof. dr. T. Rustemeyer (*Domeingroep allergie & eczeem*)
M. Tebbe-Gholami (*Domeingroep oncologie*)
Dr. H.B. Thio (*Domeingroep huidinfecties en SOA*)
Dr. M.B. Visch (*Domeingroep Vaten*)

WERK GROEP 'IN HET KORT'

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

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

UITGEVER EN ADVERTENTIES

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

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponsele

VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden (info@grafitext.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2020 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ABONNEMENTEN

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

INHOUD

SNNDV-NASCHOLING

Gastredactie: Yvette Assen en Hilde Stals

- 3 Programma
- 4 Confocale microscopie met toepassing voor de kliniek
- 8 Hidradenitis: nog geen licht aan het eind van de tunnel
- 11 Bacteriofaagtherapie: feit of fictie?
- 13 Keratinocyt kanker: de toekomst is minder invasief
- 16 'Gouden eeuw' voor patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem?
- 20 Haaruitval met pustels: think twice!
- 23 Diagnosis of melanocytic lesions in the era of molecular pathology
- 24 Granulomateuze gasten
- 29 Dermatologische risico's bij ongereguleerd gebruik van alfa-melanocyt-stimulerend hormoon
- 32 Een zeldzaam geval van blastair plasmacytoid dendritische cel neoplasma
- 35 Het harlekijnsyndroom als sleutel tot de diagnose van het syndroom van Sjögren
- 38 Pityriasis versicolor: een zeldzame atrofische variant
- 41 Shiitake dermatitis
- 42 Lichen sclerosus bij transgender vrouw
- 45 Jeuk zonder huidafwijkingen ... als standaardtherapie niet helpt
- 49 Hailey-Hailey in remissie na ER: YAG-laser
- 52 L-PRF in de wondzorg

WETENSCHAP

- 56 Discussie over advies Gezondheidsraad inzake HPV-vaccin

VERENIGING

- 59 NVDV-Standpunt crisaborole

ILLUSTRATIE OMSLAG

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, 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 aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde

informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren. ISSN 0925-8604

SPECIALS TEN BEHOEVE VAN CONGRESSEN/ NASCHOLING/VERGADERINGEN

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

PROGRAMMA

DONDERDAG 19 NOVEMBER – OCHTEND

10.00 - 10.30 Inloggen door deelnemers

10.30 - 11.15 **Dermatopathologie**
Marijke van Dijk

11.15 - 12.00 **Patch tests: tips, tricks and tools**
Stefan Kerre

12.00 - 12.45 **Complicaties bij fillers: tips en tricks**
Armanda Onderdijk

12.45 - 14.00 **Pauze**

DONDERDAG 19 NOVEMBER - MIDDAG

Voorzitters: *Marijke Kamsteeg en Olivier Aerts*

14.00 - 14.30 **Antistofbepalingen bij systeemziekten, een overzicht en update**
Ellen De Langhe

14.30 - 15.00 **Confocale microscopie met toepassing voor de kliniek**
Piet van Erp

15.00 - 15.30 **Apps en artificiële intelligentie in de dermatologie**
Lieve Brochez

15.30 - 16.00 **Pauze**

Voorzitters: *Yvette Assen en Caroline Van den Keybus*

16.00 - 16.30 **Hidradenitis**
Errol Prens

16.30 - 17.00 **Nieuwigheden bij behandeling van haarziekten**
Veronique Meuleman

17.00 - 17.30 **Bacteriofaagtherapie: Hoe virussen kunnen bijdragen tot het oplossen van het antibioticaresistentie probleem ...**
Gilbert Verbeke

VRIJDAG 20 NOVEMBER - OCHTEND

09.00 - 09.30 Inloggen door deelnemers

Voorzitters: *Martina van Geel en Hilde Stals*

09.30 - 10.00 **De nieuwste ontwikkelingen op het gebied van keratinocyt kanker**
Klara Mosterd

10.00 - 10.30 **Biologicals bij psoriasis**
Jo Lambert

10.30 - 11.00 **Atopisch eczeem, what's new in systemische therapie**
Marjolein de Bruin-Weller

11.00 - 11.30 **Pauze**

Voorzitters: *Sofie De Schepper en Patrick Kemperman*

11.30 - 12.15 **Keynote lecture**
Difficult diagnoses: spitz lesions/non melanoma lesions: practical tools for dermatologists
Arnaud de la Fouchardière

12.15 - 13.30 **Lunch**

VRIJDAG 20 NOVEMBER - MIDDAG

Voorzitters: *Hilde Stals en Yvette Assen*

Diakliniek

13.30 - 13.40 *Presentatie - Sam Dekeyser*

13.40 - 13.50 *Presentatie - Dianne Mortelmans*

13.50 - 14.00 *Presentatie - Michelle Mertens*

14.00 - 14.10 *Presentatie - Laura Gadeyne*

14.10 - 14.20 *Presentatie - Evelyne Meulewaeter*

14.20 - 14.30 *Presentatie - Marit Stolling*

14.30 - 14.40 *Presentatie - Charlotte Vanhoutte*

14.40 - 14.50 *Presentatie - Jessica Rovers*

15.00 - 15.30 **Pauze**

Voorzitters: *Olivier Aerts en Marijke Kamsteeg*

15.30 - 16.00 **Jeuk... als standaardtherapie niet helpt**
Patrick Kemperman

16.00 - 17.00 **Hot topics**

Hailey-Hailey:
nieuwe behandelingstechnieken
Valerie Verstraeten

L-PRP in de wondgenezing
Michiel Bony

Digitale anatomopathologische diagnostiek
Marijke van Dijk

17.00 - 17.05 **Slotbeschouwingen en uitreiking reisstipendium**



Confocale microscopie met toepassing voor de kliniek

P.E.J van Erp¹, R.J.B. Driessen², S.F.K. Lubeek²

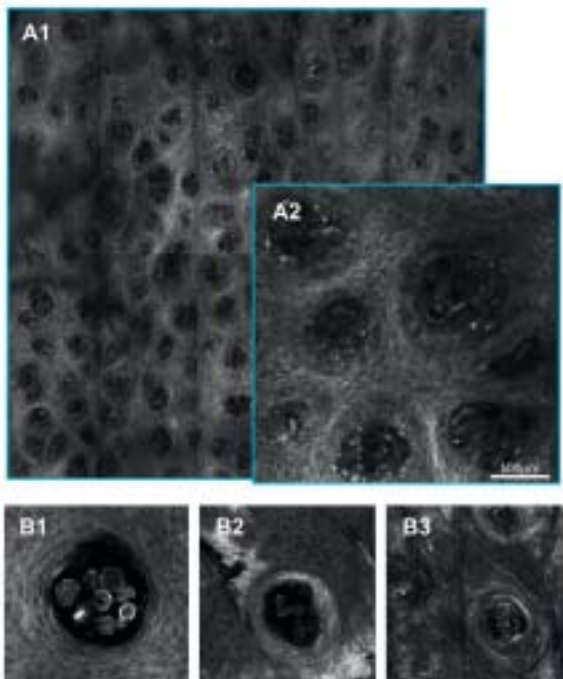
Morfologische karakterisering van de huid speelt een belangrijke rol in de klinische dermatologie voor diagnose en ook voor monitoring van behandelingseffecten. In de afgelopen jaren zijn niet-invasieve beeldvormingstechnieken ontwikkeld die morfologische kenmerken van de huid onthullen die niet met het blote oog zichtbaar zijn, wat de diagnostische nauwkeurigheid kan verbeteren. Onder deze nieuwe niet-invasieve huidbeeldvormingsinstrumenten (bijvoorbeeld optische coherente tomografie, hoogfrequente echografie) valt *in vivo* reflectie confocale microscopie (RCM) op door de hoge, bijna-histologische resolutie. Hoewel oorspronkelijk ontwikkeld om de diagnose van melanocytaire huidlaesies te verbeteren [1,2], ging de interesse in Nijmegen uit naar twee andere dermatologische deelgebieden, non-melanoma huidkanker en inflammatoire huidziekten. [3] Om deze reden beperkt deze publicatie zich tot RCM-toepassingen voor deze twee onderwerpen (figuur 1 en 2).

RCM TECHNOLOGIE

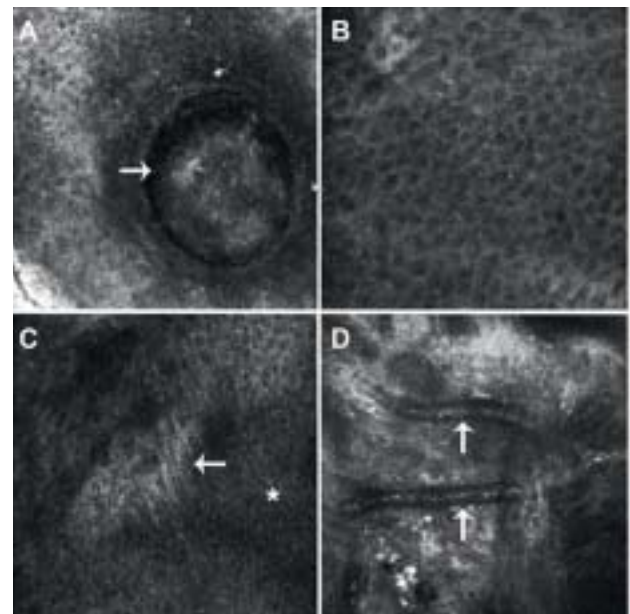
RCM is een methode, waarmee optisch de micromorfologie van de huid kan worden onderzocht. Met deze techniek is het mogelijk om non-invasief, real-time, de huid tot in het bovenste gedeelte van de reticulair dermis te bekijken. [4]

De beelden worden *en face* gepresenteerd met een resolutie

die vergelijkbaar is met conventionele lichtmicroscopie (resolutie 0,5 μm). RCM heeft echter voordelen boven conventionele microscopie. Door het niet-invasieve karakter is RCM patiëntvriendelijk. Daarnaast kan de gehele laesie worden gescand, zodat de kans op een sampling error kleiner is. Tevens is de uitslag direct bekend, waardoor de therapie meteen kan worden gestart. De niet-invasieve werkwijze maakt RCM ook geschikt voor de follow up. [5,6]



Figuur 1. Kenmerken van inflammatoire huidaandoeningen zichtbaar gemaakt met RCM. Psoriasis wordt onder andere gekenmerkt door een toename van het aantal papillen (A1) en infiltrerende witte bloedcellen (A2). Kenmerkend voor rosacea zijn de demodex mijten in en rondom de haarfollikels (B1-B3).



Figuur 2. Typische kenmerken van het (nodulaire) BCC kunnen duidelijk worden waargenomen met behulp van RCM. Tumornesten, met aan de randen een spleting ('cleft', pijl) (A); spongiose en cellulaire atypie (B); Streaming van de keratinocyten (pijl) naast normale epidermis (ster) (C); Toegenomen vascularisatie (pijlen) (D).

¹ Onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

RCM EN PSORIASIS

Vanwege de klinische ervaring en morfologische kennis in Nijmegen was psoriasis de eerste huidaandoening die in Nijmegen via RCM werd onderzocht. [7] Na een aantal observationele studies werd een klinische implementatiestrategie ontwikkeld, gefocust op psoriasis. [8,9] Via een praktisch RCM-protocol werd psoriasis gediagnosticeerd en stabiele en instabiele plaques gedifferentieerd. Het vier-fase-model dat werd gebruikt, bestond uit een exploratieve fase, een systematische literatuurstudie, een klinische benadering en uiteindelijk een integratiefase voor de ontwikkeling van een klinische richtlijn voor RCM toegepast bij psoriasis. Het praktische protocol was gebaseerd op verschillende stappen. Allereerst werd de psoriasis laesie geselecteerd met daarbij een goede positionering van de patiënt. Daarna werd de locatie binnen de plaque bepaald en de metalen ring geplaatst. Vervolgens werd met de geïntegreerde macroscopische camera (VivaCam) een dermatoscopische foto gemaakt en uiteindelijk werd de RCM-probe vastgemaakt aan de metalen ring voor een gestandaardiseerde beeldopname. Deze strategie is niet alleen bruikbaar voor psoriasis, maar zou als een algemeen RCM-model voor andere dermatologische entiteiten kunnen fungeren. [10]

RCM EN ROSACEA

Rosacea is een andere inflammatoire huidziekte waarbij RCM toegevoegde waarde kan hebben, omdat laesies in het gezicht voorkomen. We onderzochten de waarde van RCM voor de monitoring van rosacea tijdens een behandelingskuur van 16 weken met ivermectine. [11] Behandeling resulteerde in klinische vermindering van inflammatoire laesies, enige verbetering van erytheem, terwijl teleangiëctasieën voornamelijk onaangetast bleven. Een duidelijke afname van het aantal mijten, het aantal geïnfecteerde follikels en het aantal mijten per follikel werd berekend met behulp van RCM-evaluatie. De meeste follikels bevatten echter nul mijten en het percentage follikels met een onduidelijk gehalte was hoger dan de follikels met duidelijk zichtbare mijten. Er werden geen duidelijke veranderingen in ontstekingscellen, epidermale dikte, vaatdiameter en vaatdichtheid waargenomen. Bovendien was de correlatie tussen het aantal inflammatoire laesies en mijten laag en geen van de RCM-variabelen waren significante voorspellers voor klinisch succes. Daarom lijkt de RCM in zijn huidige vorm helaas niet geschikt voor het snel monitoren van rosaceapatiënten in de dagelijkse praktijk.

RCM EN NON-MELANOMA HUIDKANKER

Ook voor de diagnostiek van non-melanoma huidkanker en met name het basaalcelcarcinoom werd de mogelijk toepassing van RCM onderzocht. Het vermogen om een BCC te subtyperen via biopsie is beperkt omdat deze tumor relatief vaak van het mixed type is, waardoor de kans op sampling error groot is. Initieel onderzoek toonde aan dat het mogelijk is om met RCM het BCC-subtype te bepalen. [12] De typische kenmerken zoals perifere palissadering en tumornesten bestaande uit basaloïde cellen waren duidelijk waarneembaar. De eerste observationele onderzoeken suggereerden dat RCM bij BCC een duidelijke meerwaarde zou kunnen hebben, vooral bij het diagnosticeren van mixed type-tumoren omdat de gehele tumor

kan worden afgescand. Dat kan een sampling error voorkomen.

Deze initiële veelbelovende resultaten vormden de basis voor een multicenter random gecontroleerde trial [13,14] waarin werd onderzocht of de juiste diagnose en subtype non-invasief zou kunnen worden bepaald met RCM bij patiënten met een klinisch vermoeden op een primaire BCC, in een klinische setting (academisch en perifeer), waarbij RCM werd vergeleken met het stansbiopt.

- 1) Hierbij is niet alleen de diagnose basaalcelcarcinoom, maar ook de groeiwijze van de tumor van belang.
- 2) Daarnaast was de vraag wat de invloed van gebruik van de techniek was op de kwaliteit van leven en tevredenheid van patiënten.
- 3) En tot slot wat de financiële consequenties van eventuele implementatie zouden zijn.

Het beoogde doel (bij positieve uitkomst van de klinische studie) was implementatie van de techniek in de kliniek. Patiënten met een klinisch vermoeden van een primair BCC werden gerandomiseerd (RCM of biopsie). Chirurgische excisie of follow-up waren de referentiestandaarden. Sensitiviteit en specificiteit voor BCC-diagnose en subtypering werden berekend voor beide groepen. BCC subtype werd ingedeeld op basis van klinische relevantie: agressief (infiltratief / micronodulair) versus niet-agressief (oppervlakkig / nodulair) histopathologisch subtype en oppervlakkig versus niet-oppervlakkige BCC. Gegevens over patiënttevredenheid en voorkeuren werden verzameld met behulp van een vragenlijst en een 'contingent valuation method'. De sensitiviteit voor BCC-diagnose was hoog en vergelijkbaar voor beide methoden. Specificiteit voor BCC-diagnose en de sensitiviteit voor agressieve BCC-subtypes waren allebei lager voor de RCM-groep. De sensitiviteit voor niet-oppervlakkige BCC was niet significant verschillend tussen biopsie- en RCM-groep. Patiënttevredenheid en voorkeuren waren goed en zeer vergelijkbaar voor beide methoden. Deze resultaten geven duidelijk aan dat de standaardbiopsie beter presteert dan RCM bij het diagnosticeren en subtyperen van het primaire BCC. Dit resultaat ondersteunt niet de routinematige klinische implementatie van RCM, als vervanging van het stansbiopt, in deze patiëntengroep en op dit moment. In sommige subsets patiënten (veel oppervlakkige BCC) of grote lastig af te grenzen laesies kan RCM wellicht wel een zinvolle techniek zijn. Daarnaast zullen we door verbeteringen of aanpassingen van de techniek in de toekomst, implementatie opnieuw moeten overwegen.

CONCLUSIE

Het niet-invasieve karakter, de potentieel lage kans op een sampling error, de snelheid van diagnostiek en de mogelijkheid van follow-up van huidaandoeningen en therapieën zullen wellicht in de toekomst bepalend zijn voor een duidelijke positiestelling van RCM als diagnostische techniek binnen de dermatologie voor huidkanker en inflammatoire dermatosen, naast het conventionele pathologisch onderzoek. Recent onderzoek laat zien dat implementatie van RCM in de klinische praktijk voor de diagnostiek van het basaalcelcarcinoom nog te prematuur is.

SAMENVATTING

In vivo confocale reflectie microscopie is een optische beeldverwerkingstechniek met veel potentie voor morfologische karakterisering van de huid. Doordat RCM niet invasief is en dezelfde locatie meerdere keren gescand kan worden, maakt dat de techniek erg geschikt voor monitoring van huidveranderingen in normale en pathologische huid in vivo. In een recente multicenter random gecontroleerde trial werd onderzocht of de juiste diagnose en subtype zou kunnen worden bepaald met RCM bij patiënten met een klinisch vermoeden op een primair BCC, in een klinische setting (academisch en perifeer), waarbij RCM werd vergeleken met het stansbiopt. Het stansbiopt blijft de voorkeur houden, omdat het een superieure nauwkeurigheid biedt voor diagnose en subtypering. De beperkte dieptepenetratie van RCM en relatief lange leercurve voor de interpretatie van de beelden, maakt dat implementatie van deze techniek voor de diagnostiek van non-melanoma huidkanker in de klinische praktijk op dit moment wordt afgeraden.

TREFWOORDEN

in vivo Reflectie Confocale Microscopie – beeldvorming – huid morfologie – psoriasis – rosacea – non-melanoma huidkanker

SUMMARY

In vivo confocal reflection microscopy is an optical imaging technique with great potential for morphological character-

ization of the skin. Because RCM is not invasive and the same location can be scanned multiple times, this makes the technique very suitable for monitoring skin changes in normal and pathological skin in vivo. A recent multicentre randomized controlled trial investigated whether the correct diagnosis and subtype could be determined with RCM in patients with a clinically suspected primary BCC, in a clinical setting (academic and peripheral), comparing RCM with the punch biopsy. The punch biopsy remains preferred as it provides superior accuracy for diagnosis and sub-typing. The limited penetration depth of RCM and relatively long learning curve for the interpretation of the images makes implementation of this technique for the diagnosis of non-melanoma skin cancer in clinical practice too premature.

KEYWORDS

in vivo Reflection Confocal Microscopy – imaging – skin morphology – psoriasis – rosacea, non-melanoma skin cancer

Financieringsbronnen

De multicenter random gecontroleerde trial werd gefinancierd door ZonMw, de Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en Ontwikkeling. Mavig GmbH ondersteunde het project door de beeldvormingsapparatuur te leveren. Beide partijen hadden geen invloed op het verzamelen van gegevens, analyse, voorbereiding van manuscripten en publicatiebesluiten.

LITERATUUR

1. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. In vivo confocal reflectance microscopy for the characterization of melanocytic nests and correlation with dermoscopy and histology. *Br J Dermatol*. 2005;152(2):384-6.
2. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. Reflectance-mode confocal microscopy of pigmented skin lesions—improvement in melanoma diagnostic specificity. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):979-85.
3. Wolberink E. Noninvasive diagnostics and therapy monitoring using in vivo reflectance confocal microscopy. D: Thesis Radboudumc, Nijmegen; 2016.
4. Peppelman M. Non-invasive in vivo imaging of the skin by reflectance confocal microscopy: applications in skin pathology and skin-material interactions: Thesis Radboudumc, Nijmegen; 2015.
5. Peppelman M, van den Eijnde WAJ, Jaspers EJ, Gerritsen M-JP, van Erp PEJ. Combining tape stripping and non-invasive reflectance confocal microscopy: an in vivo model to study skin damage. *Skin Res Technol*. 2015;21(4):474-84.
6. Peppelman M, Wolberink EAW, Gerritsen M-JP, van de Kerkhof PCM, van Erp PEJ. Application of leukotriene B₄ and reflectance confocal microscopy as a noninvasive in vivo model to study the dynamics of skin inflammation. *Skin Res Technol*. 2015;21(2):232-40.
7. Wolberink EAW, van Erp PEJ, Teussink MM, van de Kerkhof PCM, Gerritsen MJP. Cellular Features of Psoriatic Skin: Imaging and Quantification Using In Vivo Reflectance Confocal Microscopy. *Cytometry Part B-Clinical Cytometry*. 2011;80B(3):141-9.
8. Wolberink EAW, van Erp PEJ, de Boer-van Huizen RT, van de Kerkhof PCM, Gerritsen MJP. Reflectance confocal microscopy: an effective tool for monitoring ultraviolet B phototherapy in psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2012;167(2):396-403.
9. Hoogedoorn L, Gerritsen MJP, Wolberink EAW, Peppelman M, van de Kerkhof PCM, van Erp PEJ. A four-phase strategy for the implementation of reflectance confocal microscopy in dermatology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;30(8):1308-14.
10. Hoogedoorn L. Implementation of in vivo reflectance confocal microscopy in routine Dutch patient care: Radboudumc, Nijmegen; 2016.
11. Logger JGM, Peppelman M, van Erp PEJ, de Jong E, Nguyen KP, Driessen RJB. Value of reflectance confocal microscopy for the monitoring of rosacea during treatment with topical ivermectin. *J Dermatolog Treat*. 2020;1-9.
12. Peppelman M, Wolberink EAW, Blokx WAM, van de Kerkhof PCM, van Erp PEJ, Gerritsen MJP. In vivo diagnosis of basal cell carcinoma subtype by reflectance confocal microscopy. *Dermatology*. 2013;227(3):255-62.
13. Peppelman M, Nguyen KP, Alkemade HAC, Maessen-Visch B, Hendriks JCM, van Erp PEJ, et al. Diagnosis of basal cell carcinoma by reflectance confocal microscopy: study design and protocol of a randomized controlled multicenter trial. *Jmir Res Protoc*. 2016;5(2).
14. Woliner-van der Weg W, Peppelman M, Elshot Y, Visch M, Crijns M, Alkemade H, et al. Biopsy outperforms reflectance confocal microscopy in diagnosing and subtyping basal cell carcinoma: results and experiences from a randomized controlled multicentre trial. *Br J of Dermat*. 2020;accepted for publication.

CORRESPONDENTIEADRES

Piet E.J. van Erp

E-mail: piet.vanerp@radboudumc.nl



Nog geen licht aan het einde van de Hidradenitis tunnels

E. Prens

HS is een enigszins verwaarloosde huidziekte. Tot het einde van de vorige eeuw werden patiënten met HS door meerdere wisselende specialismen behandeld, maar het werd door geen enkel specialisme geadopteerd. Mede daardoor is er bitter weinig onderzoek naar HS verricht, en is kennis en inzicht in de pathogenese en therapie beperkt. Tot de vele fundamentele aspecten van de ziekte die onderzocht moeten worden, behoren de initiërende triggerfactoren, genetische en immunologische pathways die bijdragen aan de progressie en het chronisch worden van HS. Het nieuwe onderzoek moet leiden tot meer inzicht in de pathogenese en tot effectievere therapieën en eventueel preventie strategieën.

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische ontstekingsziekte van de huid met een prevalentie van circa 1%, gekenmerkt door pijnlijke abcessen en sinussen/fistels in de oksels, billen en liezen. Over het natuurlijke beloop is relatief weinig bekend. Langdurige follow-up met zelf-gerapporteerde gegevens toonde aan dat ongeveer een derde van de behandelde patiënten na ruim 20 jaar klachtenvrij was, en dat kwam vaker voor bij patiënten zonder obesitas dan bij obese patiënten. Bij 30% was de ziekte enigszins verbeterd maar nog aanwezig, en bij de overige 30 zelfs verslechterd. Dit is kenmerkend voor de zeer taaie, chronische aard van hidradenitis.

De exacte triggerfactor bij HS is tot nu toe onbekend. De meest geaccepteerde verklaring omtrent de initiatie van HS is de folliculaire occlusie hypothese. Door occlusie van haarfollikels ontstaan cysten die vervolgens barsten met een forse acute vreemd lichaam type ontsteking c.q. abces tot gevolg. Factoren bijdragend aan folliculaire occlusie zijn: roken, obesitas (frictie, keratinocyt-activerende adipokinen) en genetische factoren (figuur 1). Alleen bij familiale HS en syndromale HS zijn een aantal genetische varianten, onder andere in het gamma-secretase gen complex aangetoond. Gamma-secretase knock-out muizen vertonen fenotypisch meerdere cysten, maar geen tekenen van inflammatie. Daar gamma-secretase ook Notch als substraat heeft, werd de hypothese gelanceerd dat HS berust op een Notch deficiëntie. Helaas is Notch deficiëntie niet door nader onderzoek bevestigd.

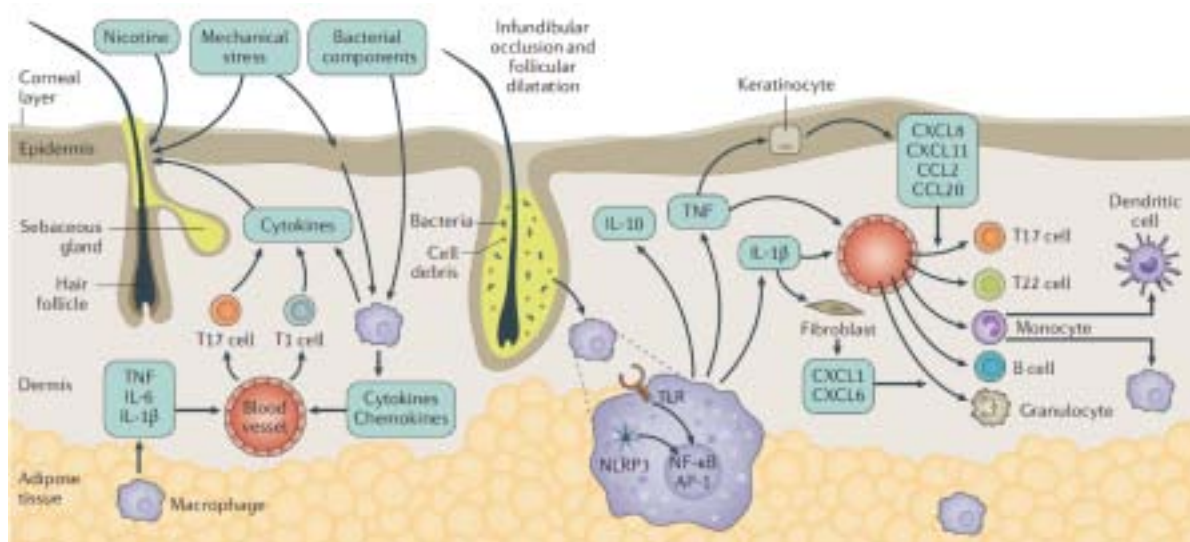
Wij hebben in een familie waarbij in drie generaties HS voorkwam, een nieuwe mutatie aangetoond in de gamma-secretase sub-unit Nicastrine. Door screening in een Immunologische database, constateerden wij dat expressie van NCSTN gelinked is aan de genen ARNT en PPARD. ARNT is de Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator en wordt onder andere door sigarettenrook geactiveerd. PPARD (Peroxisome proliferator-activated receptor delta) speelt een belangrijke rol bij obesitas geassocieerde inflammatie. Op deze wijze

werd een link gelegd tussen genetica en de meest voorkomende externe risicofactoren voor HS namelijk roken en obesitas. Bij niet familiale HS hebben wij via een cross-sectioneel onderzoek bij 2343 tweelingen uit het Nederlands Tweelingenregister (D. Boomsma, VUmc), de concordantie onderzocht bij HS tweelingen. De concordantie in engere zin werd berekend op 77%, hetgeen hoger is dan bij M. Crohn, reumatoïde artritis en psoriasis.

Naast de genen, zijn omgevings- en leefstijlfactoren betrokken in de pathogenese. HS is geassocieerd met meerdere comorbiditeiten zoals het metabool syndroom (tot circa 75%), atherosclerose, spondylarthropathieën, IBD en depressie. Het belangrijkste is dat HS geassocieerd is met een significant verhoogde sterfte (gemiddelde incidentie ratio van 1,35), met name vanwege cardiovasculaire gebeurtenissen (gemiddelde incidentie ratio van 1,95). Deze cijfers pleiten voor actief beleid, in samenwerking met de huisarts, qua cardiovasculair risicomanagement. Wij nemen bij patiënten met kenmerken van obesitas / pre-diabetes al een voorschot door metformine toe te voegen aan de reguliere HS-medicatie. Dit beleid is gestoeld op een beperkt onderzoek waarbij Metformine als monotherapie effectief is gebleken in het reduceren van HS-symptomen. Wij zullen de klinische effectiviteit en de secundaire gezondheidswinst door Metformine bij HS-patiënten prospectief onderzoeken in een klinische trial.

De huidige behandeling van HS bestaat uit meerdere kuren van ontstekingsremmende antibiotica, lokale en systemische corticosteroiden, anti-TNF biologics en chirurgie. De IL-1, IL-17 en IL-23 cytokine pathways zijn uit translationeel onderzoek naar voren gekomen als belangrijke spelers in de pathogenese van HS (figuur 2). Neutralisatie van deze cytokinen wordt momenteel in meerdere placebo-gecontroleerde trials onderzocht. Uit gerapporteerde trialresultaten blijken bimekizumab (anti-IL-17A+F) en bermekimab (anti-IL-1 α) duidelijke verbetering te geven bij matig tot ernstige HS. Het betreft helaas geen spectaculaire verbeteringen. Daarom zijn trials met nieuwe

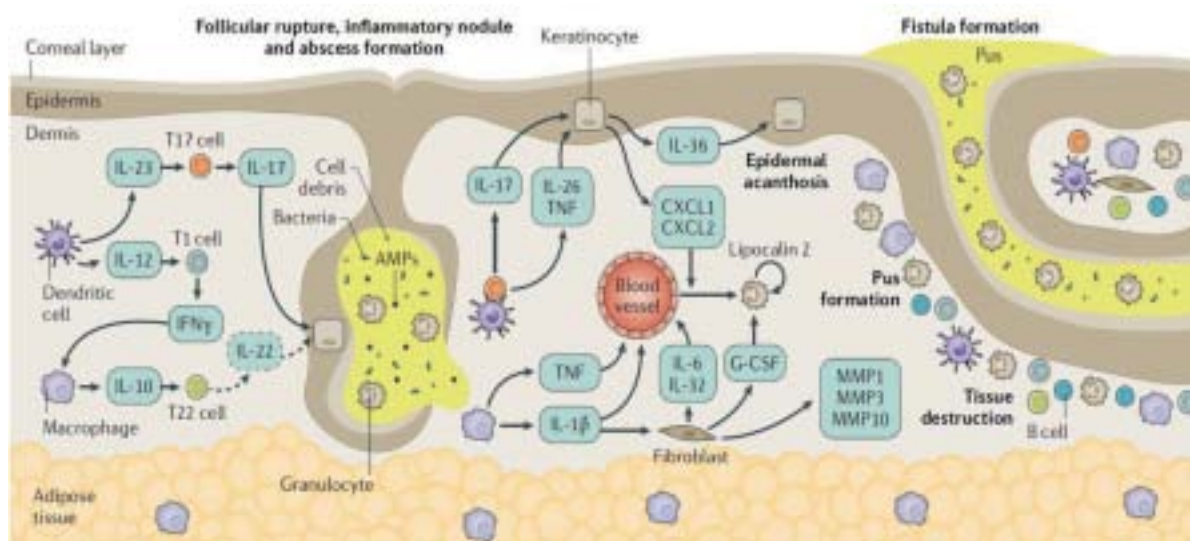
Dermatoloog-immunoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Rotterdam



Figuur 1. De pathogenese van HS – De initiële pathogenetische gebeurtenissen

Huidveranderingen bij HS ontstaan in de plooien rond haarzakjes. Lokale schade aan de haarfollikel, veroorzaakt door mechanische wrijving in de huidplooï, leidt tot afgifte van schade-geassocieerde moleculaire patronen (DAMPs) zoals IL-1. DAMPs en microbiële componenten activeren residente immuuncellen en induceren productie van cytokines en chemokines, wat leidt tot perivasculaire en perifolliculaire infiltratie van immuuncellen. Subklinische ontsteking aanwezig in het onderhuidse vetweefsel van patiënten met obesitas wordt ook geassocieerd met de afgifte van cytokines die de infiltratie en activering van perifolliculaire immuunellen ondersteunt. Specifieke mediators van het perifolliculaire immuunellen veroorzaken vervolgens hyperplasie en hyperkeratose in infundibulaire epiteel van het haar, wat folliculaire occlusie veroorzaakt. Hyperplasie en hyperkeratose wordt verder ondersteund door nicotine. Folliculaire occlusie op zijn beurt induceert intrafolliculaire stasis en vermeerdering van residente bacteriën met verwijding van de haarzakjes. De intrafolliculaire inhoud wordt verder geactiveerd door TNF en IL-1 β producerende immuunellen. Deze cytokines activeren het lokale endotheel en induceren de expressie van een breed scala aan chemokines zoals CXCL8, CXCL11, CCL2 en CCL20 in keratinocyten en CXCL1 en CXCL6 in fibroblasten. Samen versterken deze signalen de verdere infiltratie van immuunellen in het weefsel, inclusief granulocyten, T-cellen, B-cellen en monocyten, die lokaal differentiëren in macrofagen en dendritische cellen. T-cellen die betrokken zijn bij HS-pathogenese omvatten voornamelijk IL-17-producerende T_H17-cellen en interferon- γ -producerende T_H1-cellen, zowel helper T (T_H)-cellen als cytotoxische T (T_C)-cellen.

Afkortingen in figuur: AP-1, activator proteïne 1 (heterodimeer transcriptiefactor); NLRP3, NACHT, LRR en PYD-domein bevattend proteïne 3 (inflammasoom component, ook bekend als cryopyrine); NF- κ B, nucleaire factor-KB (transcriptiefactor); TLR, Toll-like receptor.



Figuur. 2 De pathogenese van HS - progressie tot vergevorderde ziekte

Door dendritische cellen geproduceerd IL-23 en IL-12 ondersteunen respectievelijk de T17-cellen en T1 cellen om hun specifieke cytokines (IL-17 en IFN γ) te produceren. T-cellen die betrokken zijn bij de pathogenese omvatten zowel T-helper (TH) cellen als cytotoxische T (TC) cellen. Verdere verwijding van de haarzakjes resulteert in follikel ruptuur. Het vrijkomen van de immuun activerende inhoud uit de gescheurde follikel versterkt de huidontsteking verder. De verwijde en gescheurde haarfollikel is klinisch zichtbaar als een ontstoken buil of abces. Extracellulaire matrix afbrekende enzymen (matrixmetalloproteinasen (MMP's)), die voornamelijk worden geproduceerd door geactiveerde fibroblasten, veroorzaken weefseldestructie. Massale infiltratie en activering van granulocyten, ondersteund door lipocaline 2 en granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF), resulteert in pusvorming. Extracellulaire matrixafbraak, ophoping van pus en het uitwaaien van folliculaire stamcellen in de dermis leiden uiteindelijk tot de vorming van pus drainerende tunnels (sinuskanalen en soms fistels).

biologics of small molecules voorlopig nog noodzakelijk. De website Clinical Trials.gov vermeldt circa 50 actieve klinische trials met biologics en small molecules (stand per eind juli 2020).

Ondanks alle vooruitgang qua medicamenteuze therapie blijft tot heden de chirurgie nog altijd noodzakelijk. Het is mijn hoop, en die van vele patiënten, dat er ooit een medicamenteuze therapie zal zijn die HS-chirurgie overbodig maakt.

SAMENVATTING

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische ontstekingsziekte gekenmerkt door pijnlijke abscessen en sinusen/ tunnels in de oksels, liezen en billen. De primaire triggerfactor bij HS is tot nu toe onbekend. Genetische, omgevings- en microbiële factoren zijn betrokken in de pathogenese. Door de chronische pijn, de lange 'time to diagnosis' van circa 7 jaar en de vele comorbiditeiten, is de kwaliteit van leven bij HS een van de slechtste in de dermatologie. De huidige behandeling van HS bestaat uit kuren van ontstekingsremmende antibiotica, lokale en systemische corticosteroiden, anti-TNF biologics en chirurgie. Tweelingenonderzoek heeft aangetoond dat erfelijkheid een belangrijkere bijdrage levert dan gedacht. Het moleculair genetische onderzoek naar belangrijke moleculaire pathways in de pathogenese dient nog goed op gang te komen. Uit klinische trials blijken bimekizumab (anti-IL17A/F) en bermekimab (anti-IL-1 α) effectief. Klinische trials met een aantal orale small molecules zijn op komst, en zullen de therapeutische opties voor deze ziekte vergroten.

TREFWOORDEN

hidradenitis suppurativa – acne inversa – genetica – IL-1, IL-17 – anti-TNF

SUMMARY

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory disease characterized by painful abscesses and sinuses / tunnels in the armpits, groin and the gluteal region. The primary trigger factor for HS is unknown. Genetic, environmental and microbial factors are involved in the pathogenesis. Because of the chronic pain, the "time to diagnosis" of about 7 years and the many associated comorbidities, the quality of life in HS is one of the worst in dermatology. Current treatment for HS consists of courses of anti-inflammatory antibiotics, local and systemic corticosteroids, anti-TNF biologics and surgery. A twin study has shown that heredity is more important than previously thought. Molecular genetic research into important molecular pathways in the pathogenesis is needed. Clinical trials show that bimekizumab (anti-IL17A / F) and bermekimab (anti-IL-1 α) seem effective. Clinical trials with several oral small molecules are on the way, and will significantly increase the therapeutic options for this disease.

KEYWORDS

hidradenitis suppurativa – acne inversa – genetics – IL-1, IL-17 – anti-TNF

LITERATUUR

1. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a systematic review integrating inflammatory pathways into a cohesive pathogenic model. *Front Immunol.* 2018; 9:2965.
2. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, et al. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Mar 12;6:18. doi: 10.1038/s41572-020-0149-1.
3. Vossen ARJV, van Straalen KR, Swagemakers SMA, et al. A novel nicotinic mutation in a three generation Dutch family with hidradenitis suppurativa: a search for functional significance. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Feb 20. doi: 10.1111/jdv.16310.
4. Ardon CB, Prens EP, Tkadlec J, et al. Virulent *Staphylococcus lugdunensis* with limited genetic diversity in hidradenitis suppurativa lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:e248-e250. doi: 10.1111/jdv.15523.
5. B Moran, CM Sweeney, R Hughes, 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;137:2389-2395. doi: 10.1016/j.jid.2017.05.033.

CORRESPONDENTIEADRES

Erol Prens

E-mail: e.prens@erasmusmc.nl



Bacteriofaagtherapie: feit of fictie?

G. Verbeken

Het overmatig en onoordeelkundig gebruik van antibiotica en de dalende belangstelling van de farmaceutische industrie in nieuwe antibiotica heeft geleid tot de opkomst van stammen van bacteriën die resistent zijn tegen nagenoeg alle bekende antibiotica. In een recent onderzoek wordt het aantal patiënten dat jaarlijks in Europa met multiresistente bacteriën wordt geïnfecteerd, geschat op 400.000 met 25.000 doden als rechtstreeks gevolg. In de media krijgen deze multiresistente bacteriën verschillende namen: 'superbugs', 'ziekenhuisbacteriën' en 'vleesetende bacteriën'.

BACTERIOFAGEN

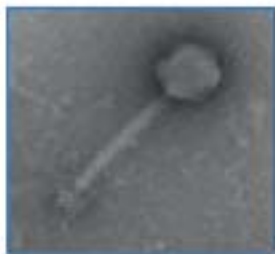
Bacteriofagen zijn virussen die bacteriën vernietigen. Bacteriofagen zijn de natuurlijke vijanden van bacteriën. Bacteriofagen zijn ongeveer 40 maal kleiner dan een bacterie en hebben vaak een 'spinachtig' uiterlijk.

Men schat dat er op aarde ongeveer 10 maal meer bacteriofagen dan bacteriën zijn. Bacteriofagen komen overal voor. In water (zee, rivieren, drinkwater), in bodem, in voedsel (yoghurt, kaas, salami), in planten, in dieren, in mensen. Zonder het te weten komen we dagelijks met grote hoeveelheden bacteriofagen in contact. Nog nooit heeft een bacteriofaag een mens, dier of plant geïnfecteerd of ziek gemaakt. Bacteriofagen kunnen worden gezien als een mogelijk alternatief of een mogelijke aanvulling voor de behandeling met klassieke antibiotica. Bacteriofagen werden onafhankelijk van elkaar ontdekt door Frederick Twort (1915) en Félix d'Herelle (1917). Bacteriofagen bestaan uit een doosvormige eiwitmantel met daarin hun erfelijk materiaal. De therapeutische bacteriofagen die wij hier bedoelen, worden 'lytische' bacteriofagen genoemd. Lytische bacteriofagen hechten aan de wanden van de bacteriën en injecteren (meestal via een 'staart') hun genetisch materiaal in de bacterie, waar het de 'biochemische fabriek' van de bacterie dwingt veel kopieën van de bacteriofaag te produceren.

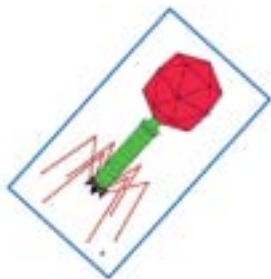
Vervolgens laten de bacteriofagen de bacterie (enzymatisch) 'ontploffen' (lyse) waarna grote hoeveelheden bacteriofagen vrijkomen in de omgeving, waar ze nieuwe bacteriën kunnen infecteren. Bacteriofagen zijn als het ware zelfvermenigvuldigende antibacteriële middelen.

BACTERIOFAAGTHERAPIE

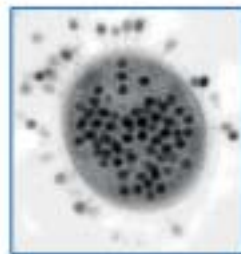
Een voordeel van bacteriofagen is het feit dat ze erg gastheerspecifiek zijn en met hem mee evolueren. Bijgevolg zal een bacteriofaag steeds in staat zijn de bacterie (de gastheer) te infecteren en deze te vernietigen. Ook wanneer deze bacterie resistent geworden is aan een antibioticum. Sinds 1919 worden bacteriofagen aangewend voor de bestrijding van bacteriële infecties. In de jaren '30 werden diverse therapeutische bacteriofaagcocktails op de markt gebracht. Bijvoorbeeld door een bedrijf dat later L'Oréal zou worden genoemd. Ook grote farmaceutische bedrijven zoals Eli Lilly, Squibb & Sons (vandaag Bristol-Meyers Squibb geheten) en Abbott Laboratories deden dat. Het Eliava Instituut voor Bacteriofagen, Microbiologie en Virologie (EIBMV) in Tbilisi (Georgië) werd het wereldcentrum van de bacteriofaagtherapie en bestaat vandaag nog. Ook in Polen en Rusland worden vandaag nog bacteriofagen therapeutisch gebruikt. In de Tweede Wereldoorlog werden therapeutische fagen massaal geproduceerd door het EIBMV en met succes aangewend door de artsen van het Rode Leger.



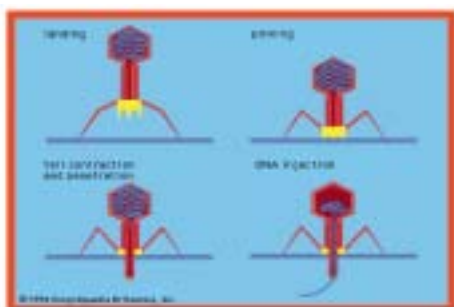
Bacteriofaag (TEM).



Schema Bacteriofaag.



Bacteriofagen vallen bacterie aan.



Bacteriofaag injecteert zijn erfelijk materiaal.



Frederick Twort (GB).



Félix d'Herelle (FR/CA).

Na WO II leverde het EIBMV nog bacteriofagen aan tal van ziekenhuizen in de voormalige USSR. De ontdekking van antibiotica betekende het einde voor het therapeutisch gebruik van bacteriofagen in het westen. Met de huidige wereldwijde opkomst van multiresistente bacteriën, is bacteriofaagtherapie momenteel aan een wedergeboorte begonnen in het westen.

OBSTAKELS

Er zijn obstakels die de klinische toepassing van bacteriofagen in het westen bemoeilijken:

1. Het ontbreken van een specifiek regelgevend kader voor bacteriofaagtherapie.
2. Het ontbreken van goede en betrouwbare bacteriofaag-bereidingen.
3. De foute perceptie van virussen als 'vijanden van het leven'.
4. De moeilijkheid om natuurlijke bacteriofagen met patenten te beschermen.
5. De noodzakelijke en duurzame 'op maat van de patiënt' aanpak.

De academische en publieke sector dient een belangrijke rol te gaan spelen bij de verdere ontwikkeling van bacteriofaag-

therapie in het westen. Het departement microbiologie van het Laboratorium voor Moleculaire en Cellulaire Technologie (LabMCT) van het Brandwondencentrum (BWC) Militair Hospitaal Koningin Astrid (MHKA) heeft van dit punt een prioriteit gemaakt (http://www.hopitalmilitaire.be/nl/subpage.php?pages=dom_labmct_bacterio&lang=nl&tpl=so5), binnen het kader van een intensieve nationale- en internationale samenwerking. Eveneens werd P.H.A.G.E., een internationale vzw (vereniging zonder winstoogmerk), omtrent het thema opgericht (<http://www.p-h-a-g-e.org/>).

KLINISCHE STUDIE

LabMCT initieerde (in 2007) in het BWC - MHKA (één van) de eerste West-Europese klinische studies met als doel de veiligheid en de doeltreffendheid van het therapeutische gebruik van bacteriofagen te illustreren. Deze studie werd goedgekeurd door het Comité voor Medische Ethiek van het UZ Brussel. Momenteel worden nieuwe bacteriofaagstudies opgestart. Dit is een poging, op termijn, een oplossing te kunnen bieden aan patiënten waarbij de actuele antibioticabehandelingen falen. Elk jaar sterven bijvoorbeeld in België hierdoor 850 personen.

CORRESPONDENTIEADRES

Gilbert Verbeken

E-mail: gilbert.verbeken@lmil.be



Ontwikkelingen in diagnostiek en behandeling van keratinocyt kanker: de toekomst is minder invasief

K. Mosterd

Ten tijde van mijn promotie leek de stelling te gewaagd: over 10 jaar alleen nog maar niet invasieve behandelingen voor keratinocyt kanker. Zeker als vers klaargestoomde Mohs' chirurg en in de volste overtuiging dat Mohs' micrografische chirurgie maximaal weefselsparend is. Nog altijd is Mohs' micrografische chirurgie de meest effectieve lange termijn behandeling voor hoog risico basaalcelcarcinomen (BCC) in het gelaat. Maar met de toegenomen incidentie van huidkanker en een steeds jongere patiëntpopulatie, spelen naast effectiviteit ook andere factoren een belangrijke rol in de behandeling. De toegenomen incidentie vraagt een kosteneffectieve behandeling die ook past binnen de huidige capaciteit van de zorg. De jongere populatie vraagt om een behandeling met cosmetisch de fraaiste resultaten, maar ook een behandeling die het beste in het dagelijkse leven van een patiënt past. Het palet aan behandelingen neemt toe evenals de evidence betreffende de effectiviteit van deze behandelingen. Zo zijn er intussen steeds meer niet invasieve behandelstrategieën en lijkt het ook een logisch gevolg dat er meer aandacht is voor niet invasieve diagnostiek bij keratinocyt kanker. In mijn presentatie zal ik de laatste ontwikkelingen op het gebied van behandeling en diagnostiek.

Sinds de publicatie van de langetermijn resultaten van de TTOP trial is het wereldwijd bekend dat imiquimodcrème op de lange termijn de meest effectieve topicale behandeling is van het superficiële BCC. [1] Met een langetermijn ziektevrije overleving van ongeveer 80% is het inmiddels een geaccepteerde eerste keus behandeling voor het superficiële BCC. Dit is opmerkelijk, aangezien chirurgie nog altijd veel effectiever is met een ziektevrije overleving van bijna 98-100% na 5 jaar. [2,3] We weten ook dat patiënten effectiviteit prefereren boven andere behandeluitkomsten. [4] Toch wordt in de behandelkamer vaak gekozen voor een niet invasieve behandeling bij het superficiële BCC en dit wordt ook ondersteund door de Nederlandse Evidence Based richtlijn BCC terwijl dit niet het geval is bij het nodulaire BCC. [5] Williams et al. toonden aan dat na vijf jaar follow-up de effectiviteit van behandeling van nodulaire BCC's met imiquimodcrème gedurende 12 weken ongeveer 83% bedraagt. [3] In een studie waarbij behandeling met imiquimodcrème werd vooraf gegaan door milde debulking, werden door Sinx et. al aangetoond dat ook al met 6 weken behandeling de effectiviteit na 1 jaar ongeveer 80% is. [6] De resultaten op langetermijn moeten nog worden afgewacht, maar uit de resultaten van Williams et al. en Jansen et. al. blijkt dat recidieven na imiquimodcrème over het algemeen in het eerste jaar na behandeling zullen optreden. [3,7] Dit lijkt ook goed te passen bij het werkingsmechanisme dat wezenlijk verschilt met die van de andere niet invasieve behandelingen. Behandeling met photodynamische therapie (PDT) veroorzaakt inductie van necrose en apoptose en is met destructie van tumor vasculatuur vooral destructief. [5] In geval van behandeling met 5-fluorouracil (5-FU) crème is thymidylaat-

synthetase het aangrijppunt en wordt door aanvullende mechanismen die de DNA-synthese in replicerende cellen verstoren DNA-schade veroorzaakt. [8] Imiquimodcrème werkt echter via stimulatie van Toll-like receptor 7, waarbij het innate/aangeboren immuunsysteem wordt geactiveerd. Het immuunmodulerende effect van deze behandeling kan een langdurige klinische response teweegbrengen. Een analoog onderzoek naar behandeling van actinische keratose toonde aan dat hoewel 5% imiquimodcrème een slechtere initiële klaring had vergeleken met 5-FU crème, het na 1 jaar een betere klaring vertoonde. [8] Studies met een langetermijn follow-up zijn dan ook erg belangrijk om echt uitspraken te kunnen doen over de effectiviteit van behandelingen. Ook voor de behandeling van actinische keratosen is er een keuze tussen verschillende niet-invasieve behandelopties. In een vergelijkende gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) werden de behandelingen 5-FU crème, PDT, imiquimod crème en ingenol mebutaat gel vergeleken en werd geconcludeerd dat 5-FU crème de meest (kosten)effectieve behandeling is van actinische keratosen in het hoofd-halsgebied. [1] De resultaten van een nog niet gepubliceerd onderzoek naar de kwaliteit van leven zullen worden besproken.

Naast niet-invasieve behandeling van laag risico keratinocyt carcinomen, is er ook sprake van een toegenomen aantal behandelopties voor systemische behandeling van hoog risico keratinocyt carcinomen. Zo is targeted therapy met de orale hedgehog pathway inhibitor vismodegib inmiddels geregistreerd in Nederland en hebben we in een samenwerkingsverband met Nederlandse academische ziekenhuizen kunnen

analyseren wat de resultaten van behandeling met dit middel zijn in de dagelijkse praktijk. Dit zal aan bod komen in de presentatie. Op dit moment is vismodegib geregistreerd voor patiënten die niet in aanmerking komen voor chirurgie en of radiotherapie. Dit kan soms gelden voor patiënten met het basaalcelnaevus syndroom (BCNS), bij wie radiotherapie relatief gecontra-indiceerd is. Met de hoge ziektelast van de soms wel honderden tumoren, is chirurgie in deze patiënten niet altijd meer mogelijk: het aantal ingrepen kan dusdanig mutilerend en psychosociaal belastend zijn, dat behandeling met vismodegib een uitkomst zou kunnen zijn. Helaas is het bijwerkingenprofiel ook beperkend: in de MIKIE studie, waarin 2 verschillende roulatieschema's werden onderzocht waarbij 8 of 12 weken vismodegib behandeling werden afgewisseld met 8 weken placebo, bleken de opgetreden bijwerkingen vergelijkbaar met die welke werden gevonden in studies met een continue dosering. [9,10] Wel werd de behandeling iets langer door patiënten volgehouden. In de eerder genoemde, in Nederland uitgevoerde studie, bleken veel patiënten na een behandeling van enkele maanden toch te zijn gestaakt met de medicatie in verband met de belastende bijwerkingen. Het bijwerkingenprofiel lijkt niet verenigbaar met levenslange behandeling. Gepersonaliseerde behandelingschema's die werden voorgeschreven zullen worden besproken.

Effectieve topische behandeling met hedgehog pathway inhibitoren (HPI) zou een uitkomst kunnen zijn voor patiënten met BCNS. Hoewel de effectiviteit in voorgaande studies naar verschillende HPI's nog te wensen over liet, zijn voorlopige resultaten van fase 2 onderzoek naar patidegib veelbelovender en loopt er inmiddels een internationaal fase 3 onderzoek. [11] In het Maastricht UMC+, een NFU geaccrediteerd expertisecentrum voor BCNS, zijn hiervoor 10 BCNS patiënten geïnculdeerd. Resultaten worden begin volgend jaar verwacht.

Ook op het gebied van behandeling van het plaveiselcelcarcinoom zijn er ontwikkelingen. In patiënten met gemetastaseerde cutane PCCs waarbij chirurgie en radiotherapie niet meer mogelijk is, een voorheen uitbehandelde groep patiënten, zou behandeling met programmed cell death 1 (PD-1) checkpoint inhibitors een uitkomst kunnen bieden. Uit een onlangs verschenen gecombineerde fase 1 en 2 studie van Migden et. al. naar behandeling van een uitbehandelde groep patiënten met de PD-1 inhibitor cemiplimab bleek dat van patiënten met gevorderde cutane PCC's, de helft een goede respons vertoonde op behandeling met cemiplimab. De resultaten van deze studie zijn echter nog niet goed bruikbaar voor de klinische praktijk, aangezien er nog geen resultaten zijn van langdurige follow-up.

Tenslotte zijn er nog de ontwikkelingen op het gebied van niet-invasieve diagnostiek. Het afgelopen decennium is er veel onderzoek gedaan naar verschillende tools voor niet-invasieve diagnostiek van huidkanker. De Reflectance confocal microscopy (RCM), Raman spectrometrie en Optical Coherence Tomography (OCT) zijn allemaal methoden die in verschillende centra onderzocht zijn. Onlangs toonde Sinx et al. aan dat de diagnostische accuratesse voor het diagnosticeren van een

BCC hoger is dan die van de klinische blik gecombineerd met dermatoscopie en dat wellicht 40% van het aantal biopten voorkomen zou kunnen worden indien deze techniek wordt toegepast. Momenteel vindt er in een multicenter RCT plaats in het Maastricht UMC+, het Catharina Ziekenhuis Eindhoven en het Zuyderland ziekenhuis Heerlen naar de klinische toepasbaarheid. Mogelijk zullen er al enige resultaten kunnen worden getoond.

SAMENVATTING

De afgelopen jaren zijn er veel ontwikkelingen geweest op het gebied van niet invasief diagnosticeren en behandelen van keratinocyt carcinomen en voorstadia hiervan. Optical coherence tomography lijkt veelbelovend in de diagnostiek van het basaalcelcarcinoom (BCC). 5% Imiquimod crème is effectief als behandeling voor superficiële en nodulaire BCC's en 5-fluorouracil crème is de meest effectieve veldbehandeling voor actinische keratosen. Er zijn ontwikkelingen op het gebied van systemische medicatie voor uitgebreid BCC en plaveiselcelcarcinoom, maar het bewijs is nog beperkt. De belangrijkste ontwikkelingen op het gebied van niet invasieve diagnostiek en behandeling zullen worden besproken.

TREFWOORDEN

basaalcelcarcinoom – non melanoma huidkanker – keratinocyt kanker – behandeling – diagnostiek

SUMMARY

In recent years, there have been some new developments in non-invasive diagnosis and treatment of non-melanoma skin cancer and its precursors. Use of optical coherence tomography in the diagnosis of basal cell carcinoma (BCC) seems promising. 5% Imiquimod cream is effective as a treatment for superficial and nodular BCC's and 5-FU cream is the most effective field treatment for actinic keratoses. Systemic therapies for advanced BCC and squamous cell carcinoma have been studied, but evidence is still limited. The main developments in the field of non-invasive diagnostics and treatment will be discussed.

KEYWORDS

basal cell carcinoma – non melanoma skin cancer – keratinocyt carcinoma – treatment – diagnostics

LITERATUUR

1. Jansen MHE, Kessels J, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits A, van Pelt HPA, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2019;380(10):935-46.
2. Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, Thissen MR, Kelleners-Smeets NW, Kuijpers DJ, et al. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):280-7.
3. Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB,

- Perkins W, et al. Surgery versus 5% imiquimod for nodular and superficial basal cell carcinoma: 5-year results of the SINS randomized controlled trial. *J Invest Dermatol.* 2017;137(3):614-9.
4. Essers BAB, Arits AH, Hendriks MR, Mosterd K, Kelleners-Smeets NW. Patient preferences for the attributes of a noninvasive treatment for superficial basal cell carcinoma: a discrete choice experiment. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):e26-e7.
 5. Evidence based richtlijn basaalcelcarcinoom (modulaire update). 2014.
 6. Sinx KAE, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ, Winnepenninckx VJL, Arits A, Mosterd K. Surgery versus combined treatment with curettage and imiquimod for nodular basal cell carcinoma: One-year results of a noninferiority, randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020.
 7. Jansen MHE, Mosterd K, Arits A, Roozeboom MH, Sommer A, Essers BAB, et al. Five-year results of a randomized controlled trial comparing effectiveness of photodynamic therapy, topical imiquimod, and topical 5-fluorouracil in patients with superficial basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):527-33.
 8. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:34-40.
 9. Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille B, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):404-12.
 10. Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dreno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):729-36.
 11. Skvara H, Kalthoff F, Meingassner JG, Wolff-Winiski B, Aschauer H, Kelleher JF, et al. Topical treatment of Basal cell carcinomas in nevoid Basal cell carcinoma syndrome with a smoothened inhibitor. *J Invest Dermatol.* 2011;131(8):1735-44.

CORRESPONDENTIEADRES

Klara Mosterd

E-mail: k.mosterd@mumc.nl



De 'gouden eeuw' voor patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem?

M.S. de Bruin-Weller

Na decennia tobben lijkt de gouden eeuw voor patiënten met matig tot ernstig CE lijkt te zijn aangebroken. Het eerste biological voor de behandeling van CE, dupilumab, is nu ruim 2 jaar op de markt en blijkt in de praktijk even effectief als in klinische trials. Verschillende nieuwe biologics (tralokinumab, lebrikizumab en nemolizumab) en JAK remmers (baricitinib, upadactinib en abrocitinib) zullen de komende jaren op de markt komen waardoor het behandelarsenaal voor volwassenen en kinderen met matig tot ernstig CE snel zal uitbreiden.

SYSTEMISCHE BEHANDELING VAN CE VOOR 2018: HET STENEN TIJDPERK?

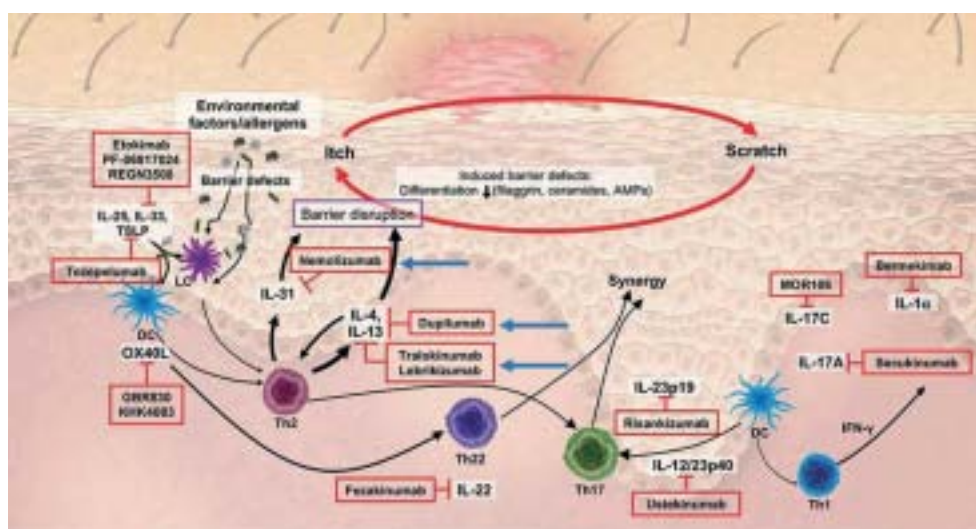
Systemische immunosuppressieve/immunomodulerende therapie is geïndiceerd bij patiënten met constitutioneel eczeem (CE) die onvoldoende reageren op intensieve lokale therapie en waarbij lokale therapie niet afgebouwd kan worden naar een veilig onderhoudsschema. De mogelijkheden voor systemische therapie voor CE waren decennialang zeer beperkt. De eerste doorbraak dateert uit 1955, door het beschikbaar komen van orale steroiden. De volgende stap was de registratie van ciclosporine-A (CsA) voor de behandeling van ernstig CE rond 1990. Deze registratie was op basis van een aantal kleine, methodologisch zeer matige studies. Hierna volgt een periode van bijna 30 jaar waarin er geen nieuwe geregistreerde systemische immunosuppressieve middelen voor CE op de markt zijn gekomen. In die periode wordt er naast CsA in toenemende mate gebruikgemaakt van off-label immunosuppressieve middelen zoals azathioprine, methotrexaat,

mycophenolzuur en orale steroiden. De performance van de orale immunosuppressiva in de dagelijkse praktijk valt erg tegen: resultaten van drug survival studies laten hoge percentages staken vanwege bijwerkingen of ineffectiviteit zien. [1] Verbeteren van de performance van deze middelen is wel degelijk mogelijk, bijvoorbeeld met behulp van farmacogenetica en Therapeutic Drug Monitoring (TDM); dit wordt echter helaas (te) weinig toegepast in de dagelijkse praktijk. [1]

NIEUWE SYSTEMISCHE BEHANDELINGEN VOOR CE: DE GOUDEN EEUW?

Biologicals

Een overzicht van de aangrijpingspunten van de verschillende biologics die geregistreerd of in studie zijn voor CE, zijn weergegeven in figuur 1. In dit artikel worden de middelen beschreven die geregistreerd zijn voor CE en waarvan data beschikbaar zijn vanuit fase 2 of 3 klinische studies.



Figuur 1. Aangrijpingspunten voor biologics die geregistreerd of in studie zijn voor CE.

Bron: Wu J, et al. *Expert Opin Biol Ther.* 2020 May;20(5):525-538

IL = interleukine;

Th = T helper;

DC = dendritische cel;

IFN = interferon;

TSLP = Thymic Stromal

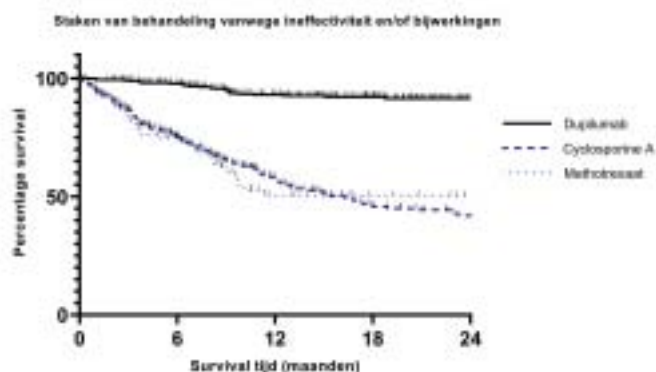
Lymphopoietin.

Dupilumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam wat bindt aan de interleukine (IL)-4 receptor alpha, resulterend in remming van IL-4 en IL-13. Deze type 2-cytokines spelen een belangrijke rol bij diverse allergische aandoeningen, zoals astma en CE. Dupilumab is het eerste biological voor CE patiënten en is sinds januari 2018 op de Nederlandse markt voor de behandeling van matig tot ernstig CE bij volwassenen die in aanmerking komen voor een systemische therapie en sinds september 2019 tevens voor adolescenten met matig tot ernstig eczeem (12 jaar en ouder); de uitbreiding van de indicatie voor kinderen van 6-12 jaar volgt eind dit jaar. In de meeste Europese landen is de indicatie voor starten met dupilumab iets afwijkend van het label: patiënten moeten gefaald hebben op eerdere systemische immunosuppressieve behandeling. Fase 2 en 3 klinische studies laten veelbelovende resultaten zien op zowel korte (16 weken) als lange termijn (52 weken). [2] Open label extensiestudies tonen een aanhoudend klinisch effect tot 3 jaar na start van behandeling. [3] Resultaten in de dagelijkse praktijk zijn vergelijkbaar met de resultaten van de klinische trials. [4,5] Dupilumab is ook geregistreerd is voor atopische comorbiditeiten zoals allergische astma en chronische rinosinusitis en neuspoliepen.

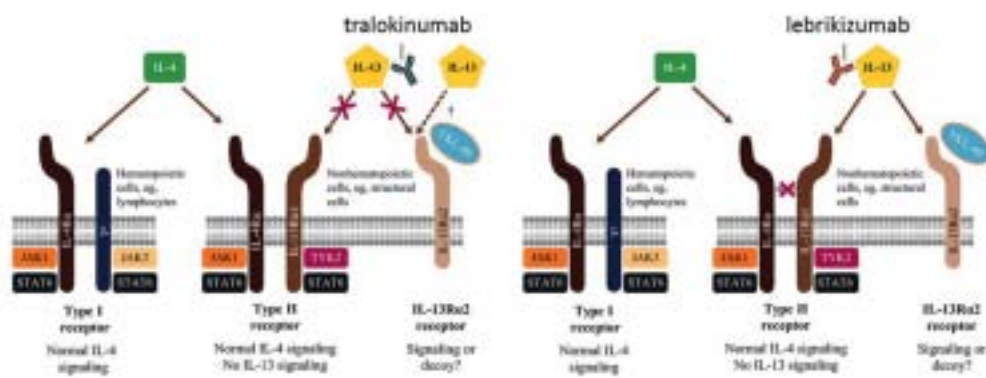
De belangrijkste bijwerking van dupilumab in CE patiënten is conjunctivitis (5–35%); opvallend is dat deze bijwerking niet gezien wordt bij patiënten die dupilumab kregen vanwege ernstig astma of chronische rinosinusitis/neuspoliepen. Er zijn geen directe vergelijkende studies met dupilumab en orale immunosuppressiva. Een indirecte vergelijking op basis van EASI 50 en EASI 75 respons tussen 106 patiënten behandeld met dupilumab in een fase 3 klinische trial en een cohort van 57 patiënten behandeld met CsA in de dagelijkse praktijk laat een hogere effectiviteit zien van dupilumab versus ciclosporine. [6] Drug survival studies laten eveneens zien dat ook op de langere termijn de performance van dupilumab beter is dan van CsA en methotrexaat (figuur 2). [7]

Tralokinumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam dat het effect van IL-13 remt door binding aan zowel de IL-13 Receptor- α_1 als de IL-13R- α_2 (figuur 3). In een fase 2b studie werden 3 verschillende doses *tralokinumab* onderzocht in 204 CE patiënten (45, 150 of 300 mg subcutaan 1x 2 weken versus placebo) in combinatie met lokale steroïden (8). Na 12 weken was er in de 300 mg groep een significante daling van de EASI score t.o.v. de placebo groep. Ook patiënt-gerapporteerde uitkomsten, zoals kwaliteit van leven en jeukscore, verbeterde significant in de 300 mg groep t.o.v. de placebo groep. De respons was beter in een subgroep van patiënten met hogere biomarker waarden in het bloed die gerelateerd zijn aan verhoogde IL-13 activiteit. Het bijwerkingsprofiel was mild. De resultaten van de fase 3 trial worden op korte termijn verwacht.

Lebrikizumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam gericht op IL-13. Dit antilichaam voorkomt heterodimerisatie van het IL-4R α /IL-13R α_1 complex (figuur 3). In tegenstelling tot *tralokinumab*, voorkomt *lebrikizumab* niet de binding van IL-13 aan de IL-13R- α_2 . Een fase 2b studie bij 280 CE patiënten laat na 16 weken een significante, dosis-afhankelijke daling van de EASI scores zien in de groepen behandeld met *lebrikizumab* ten opzichte van placebo: 125 mg 1x/4 weken (62,3%), 250 mg 1x/4 weken (69,2%), 250 mg 1x2 weken (72,1%) en placebo (41,1%) (9). Ook in deze studie is het bijwerkingsprofiel mild; wel kwam er iets vaker conjunctivitis voor in de *lebrikizumab* groepen ten opzichte van de placebo-groep (2,6 % versus 0%).



Figuur 2. Twee-jaar drug survival van ciclosporine A, methotrexaat en dupilumab. Staken vanwege ineffectiviteit en bijwerkingen.
Bron: Spekhorst L, et al. *Allergy*. 2020 Apr 17. Online ahead of print.



Figuur 3. Verschil in aangrijpingspunt tussen *tralokinumab* en *lebrikizumab*.
Bron: Bieber T. *Allergy*. 2020 Jan;75(1):54-62.

Nemolizumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de IL-31-receptor- α subunit.

IL-31, eveneens een type 2-cytokine, is bekend als het 'jeuk-cytokine' en lijkt een belangrijke rol te spelen in de jeuk-krabcyclus bij CE. In een 24-weeks fase 2b studie met 3 doses nemolizumab, (10, 30, en 90 mg), subcutaan 1x/4 weken versus placebo, in combinatie met lokale corticosteroïden werden 226 patiënten met matig tot ernstig CE en ernstige jeuk onderzocht. [10]

De meest effectieve dosis bleek 30mg: op week 24 was de daling van de EASI-score in deze groep significant hoger dan in de placebogroep (68,8% versus 52,1%). Al na 1 week behandeling was er een significant verschil in de daling van de jeuk-score tussen de 30 mg nemolizumab groep en de placebogroep. Het bijwerkingenprofiel was over het algemeen mild. Wel werd een dosis-afhankelijke toename gerapporteerd in astma klachten: deze waren mild en goed te behandelen.

JAK remmers

Janus kinase (JAK) remmers vormen een nieuwe klasse van zogenaamde 'small molecules' die aangrijpen op verschillende cytokinecascades die betrokken zijn bij diverse inflammatoire aandoeningen. De JAK familie bestaat uit 4 enzymen (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2); remming van één of meer van deze enzymen leidt tot remming van de JAK-STAT signaleringsroute. Verschillende cytokines die een belangrijke rol spelen bij de pathofysiologie van CE, zoals IL-4, IL-13, IL-31, TSLP en IL-22 maken gebruik van de JAK1 signaleringsroute (Figuur 4). De eerste generatie JAK remmers, zoals baricitinib, remmen meerdere JAK's (met name JAK1 en JAK2), terwijl de latere generatie JAK remmers, zoals upadacitinib en abrocitinib met name JAK1 remmen.

Het effect van *Baricitinib* is onderzocht in 2 identieke monotherapie fase 3 studies (> 1200 volwassen CE patiënten). De baricitinibgroepen toonden een dosis-afhankelijk significant effect op de daling van EASI-score en opzichte van de placebogroep na 16 weken behandeling (59,4% in de 4mg groep; 51,9% in de 2mg groep; 48,2% in de 1mg groep ten opzichte van 34,8% in de placebogroep). Al na 1 week was er een significante daling van de jeukscore in de hoogste dosisgroep ten opzichte van de placebogroep. [11] Het bijwerkingenprofiel was over het algemeen mild; de meest voorkomende bijwerkingen waren nasopharyngitis en hoofdpijn.

Verschillende doses *upadacitinib* monotherapie werden onderzocht in een fase 2b studie bij 167 volwassen patiënten met matig tot ernstig CE. [12] Het percentage daling van de EASI na 16 weken was 39% (7,5 mg), 62% (15 mg) en 74% (30 mg) voor de upadacitinib groepen ten opzichte van 23% voor de placebogroep. Er werd significantie bereikt ten opzichte van de placebogroep in alle dosisgroepen. De significantie werd al bereikt in de tweede week. Er werd een sterke verbetering van de jeukscore gezien: al na 1 week behandeling was er een significant verschil in de verbetering van de jeuk in alle upadacitinib groepen in vergelijking met de placebogroep. Het bijwerkingenprofiel was mild; opvallend was dat er iets meer (milde) acne voorkwam in de upadacitinibgroepen versus de placebogroep.

Het effect van 2 doses *abrocitinib* (100 en 200mg) is onderzocht in een 12-weekse fase 3 studie in 391 patiënten (≥ 12 jaar) met matig tot ernstig CE. [13] Op alle tijdstippen was de daling van de EASI-score significant hoger in beide abrocitinib groepen ten opzichte van de placebogroep (73,3% daling in de 200mg groep; 60% in de 100mg groep ten opzichte van 28,6% in de placebogroep op week 12). De jeukscore daalde al significant na 24 uur behandeling in beide abrocitinibgroepen in vergelijking met de placebogroep. Het bijwerkingenprofiel was mild: gastro-intestinale klachten en acne kwam vaker voor in de abrocitinibgroepen dan in de placebo groep. In de 200mg groep waren er 5 patiënten met een trombocytopenie. JAK remmers lijken een zeer interessante nieuwe groep van geneesmiddelen voor de behandeling van matig tot ernstig CE. De langetermijnstudies die momenteel lopen zijn belangrijk om meer inzicht te krijgen in de lange termijn veiligheid van deze nieuwe middelen. Ook lopen er momenteel vergelijkende studies tussen JAK1 remmers (upadacitinib en abrocitinib) en dupilumab.

Na een periode van bijna 30 jaar 'trial and error' met orale immunosuppressiva is er licht aan de horizon voor patiënten met matig tot ernstig CE. De uitdaging van de komende jaren wordt de keuze van het beste middel voor de individuele patiënt, waarbij de eventuele comorbiditeiten (atopisch en niet-atopisch) een belangrijke rol kunnen gaan spelen.



Figuur 4. Verschillende cytokines die een belangrijke rol spelen bij de pathogenese van CE (afgebeeld in rood) en gebruik maken van de JAK/STAT signaleringroute. Bron: Clark JD, et al. *J Med Chem.* 2014;57:5023–38.

SAMENVATTING

Na een periode van bijna 30 jaar 'trial en error' met orale immunosuppressiva is er licht aan de horizon voor patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem. De marktintroductie van dupilumab in 2018 heeft een grote doorbraak betekend voor de behandeling van deze groep patiënten. Op dit moment zijn er een aantal zeer interessante nieuwe middelen in fase 3 studies, zowel biologicals als JAK remmers, waardoor het behandelarsenaal voor volwassen patiënten en kinderen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem de komende jaren snel zal uitbreiden. De uitdaging van de komende jaren wordt de keuze van het meest geschikte middel voor de individuele patiënt, waarbij de eventuele comorbiditeiten (atopisch en niet-atopisch) een belangrijke rol kunnen gaan spelen.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – biologicals – JAK remmers

SUMMARY

After a period of nearly 30 years 'trials and error' with oral immunosuppressive drugs, there is a new perspective for patients with moderate to severe atopic dermatitis. A major breakthrough for this group of patients was reached with the market access of dupilumab in 2018. At this moment, several very interesting new drugs, both biologicals as JAK inhibitors, are in phase 3 clinical studies. This will lead to an increase in treatment options for adults and children with moderate to severe atopic dermatitis in the near future. In the coming years the challenge will be the choice of the best drug for the individual patient; co-morbidities (both atopic as non-atopic) will be important in the decision making.

KEYWORDS

atopic dermatitis – biologicals – JAK inhibitors

LITERATUUR

1. van der Schaft J, Thijs L, Garritsen F, Balak D, Bruin-Weller M. Towards personalized treatment in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019 May;19(5):469-476.
2. Ariëns L, Bakker D, van der Schaft J, Garritsen F, Thijs J, de Bruin-Weller M. Dupilumab in atopic dermatitis: rationale, latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018 May 11;9(9):159-170.
3. Beck L, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, et al. Dupilumab provides favorable safety and sustained efficacy for up to 3 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Aug;21(4):567-577.
4. Ariëns L, van der Schaft J, Spekhorst L, et al. Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-weeks results from the Dutch BioDay registry. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep 15;S0190-9622(20)32618-9.
5. Bosma A, de Wijs L, Hof M, et al. Long-term effectiveness and safety of treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: results of the TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) registry. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May 30. Online ahead of print.
6. Ariëns L, Gadkari A, van Os-Medendorp H, et al. Dupilumab versus cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: indirect comparison using the eczema area and severity index. *Acta Derm Venereol*. 2019 Sep 1;99(10):851-857.
7. Spekhorst L, Ariëns L, van der Schaft J, et al. Two-year drug survival of dupilumab in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients compared to cyclosporine A and methotrexate: Results from the BioDay registry. *Allergy*. 2020 Apr 17. Online ahead of print.
8. Wollenberg A, Howell M, Guttman-Yassky E, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):135-141.
9. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield L, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis. A phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Feb 26;156(4):411-20.
10. Silverberg JJ, Pinter A, Pulka G, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):173-182.
11. Simpson E, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020; Aug;183(2):242-255.
12. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan A, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16 week results from a randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145: 877-884.
13. Silverberg J, Simpson E, Thyssen J, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Jun. Online ahead of print.

CORRESPONDENTIEADRES

Marjolein de Bruin-Weller

E-mail: m.s.debruin-weller@umcutrecht.nl



Haaruitval met pustels: think twice!

S. Dekeyser, L. Temmerman

Een dame van 64 jaar, verder in goede algemene gezondheid, wenst een second opinion omwille van pijnlijke niet genezende ontstekingen op de frontale hoofdhuid en haarverlies, sinds een half jaar aanwezig. De klachten waren initieel begonnen als stekende op- en afgaande pustels ter hoogte van de frontale hoofdhuid. Telkens verdwenen deze letsels en verschenen er andere. Geleidelijk breidde de aandoening uit. Ze heeft ook al jaren last van een terugschrijdende haarlijn, wat ze ook bij haar eigen moeder had vastgesteld. Bij de vorige dermatoloog werd de diagnose lichen planopilaris gesteld en histologisch bevestigd. Onder behandeling met lokale corticoïden trad echter uitbreiding van de symptomen op.

CASUS

De vorige behandelend dermatoloog verrichte een biopsie. Hierop was exocytose en een beperkte grensvlakdermatitis te zien, met in het oppervlakkige derm een deels interstitieel en perivascuair gelegen lymfocytair infiltraat. De patholoog beschrijft een geringe folliculitis. Een PAS-kleuring is negatief. Het klinisch vermoeden van lichen planopilaris werd histologisch bevestigd.

De lokale corticotherapie werd voortgezet, en hydroxychloroquine toegevoegd ongeveer één maand voor haar bezoek aan onze afdeling.

Op het moment van het eerste consult (20/09/2019) in ons ziekenhuis waren er vlekkerige, wat hyperkeratotische erythematuze plaques te zien op het voorhoofd. Tevens was de haargrens opvallend geresseerd over een zone van 2 cm en bevonden zich slechts enkele geïsoleerde haren voor de haargrens. Centraal rond de middellijn was de alopeciazone uitgebreid naar posterieur met lokale huidatrofie. Het dermoscopisch beeld van deze zone toonde een gelige ondergrond en witte lijntjes. Er waren meerdere perifolliculaire pustels te zien met slechts discrete roodheid.

De lokale therapie werd gestopt en een nieuwe biopsie verricht. Folliculitis decalvans was een mogelijke klinische differentiële diagnose, alhoewel de typisch 'tufting' ontbrak. Het histologisch beeld¹ toonde een destructieve, cicatriciële alopecie aan met dense, diffuse gemengde inflammatie, met asymmetrisch verdunnen van de wortelschede en met pustulitis. Op basis daarvan ging de voorkeur van de histoloog uit naar folliculitis decalvans. Een aanvullende PAS-kleuring toonde evenwel sporische structuren rond de haarschacht. Mycologie van de haren en van huidschilfers van het voorhoofd werd verricht met als resultaat bij kweek *Trichophyton rubrum*.

Intussen werd, na het histologisch onderzoek, al blind gestart met itraconazole 2x100mg/dag PO, sulconazolecrème dagelijks op voorhoofd en alopeciazone op de scalp en ketoconazole shampoo 3x/week op de lokale hoofdhuid. Onder deze behandeling was er twee weken later al een duidelijke verbetering te merken. Na zes weken was er normale haargroei. Tweeënhalve maand later werd betametasondipropionaat lotion herstart 5x/week op de frontale haargrens, waar de resterende lichen planopilaris en frontaal fibroserende alopecie nog achterbleef, onder bescherming van itraconazole PO. Omwille van quasi volledige hergroei van de beharing op de bovenste scalp werd de itraconazole behandeling na 3 maanden gestaakt, met voortzetting van het lokale corticoïd.

Om te achterhalen wat de bron van deze *Trichophyton rubrum* infectie was, werd de huid verder nagekeken. Ze bleek al vele jaren last te hebben van verkleurde en verdikte teennagels die klinisch hypertroof waren en verschillende gele 'spikes' vertoonden in de nagelplaat. Er was tevens schilfering ter hoogte van de beide voeten. Onder behandeling met itraconazole klaarde de huiduitslag op, maar bleef de nagelaantasting aanwezig. Een aanvullende behandeling met terbinafine (gezien trichophytie) 250mg/dag werd gestart voor een periode van 4 maanden.

Wellicht was de tinea capitis al vanaf het begin aanwezig, en kon deze zich versneld uitbreiden onder het gebruik van lokale corticoïden.

¹ met dank aan Dr. Karolien Van Den Bossche, Labo Dermatol Gent

Situatie op 20/09/2019, op moment van het tweede consult: (afbeelding 1a,1b).



Situatie op 30/09/2019, na 10 dagen stoppen behandelingen (voor biopsienam): afbeelding 2a,2b).



Situatie op 10/02/2020, na beëindigen itraconazole behandeling eind december 2019: afbeelding 3a, 3b.



Situatie op 23/04/2020: afbeelding 4a, 4b.





DISCUSSIE

Tinea capitis komt voornamelijk voor bij kinderen, en is zeldzamer bij volwassenen. [1,2] Het maakt slechts 1-3,4% uit van alle dermatophytosen. [2] Het wordt vaker bij postmenopauzale vrouwen gezien, vermoedelijk door verminderde secretie van fungistatisch sebum door lagere oestrogeenspiegels na de menopauze. [3]

De klinische presentatie is bij volwassenen ook vaak minder uitgesproken. Zo komen pustulaire types en seborrhoïsch eczeem-achtige varianten vaker voor, en worden daardoor vaak verkeerd gediagnosticeerd. [3] Pustels ontstaan door de inflammatoire respons op de schimmel. [4]

De frequentste verwekkers van tinea capitis in de westerse wereld zijn *Microsporum canis* en *Trichophyton tonsurans*. [2] *Trichophyton rubrum* is de meest voorkomende verwekker van oppervlakkige dermatophytosen in Europa (tot 90%), [1] maar minder frequent de verwekker van tinea capitis. In een recente Duitse studie werd hij echter bij 12% van de volwassen gevallen gezien. [2] Bij kinderen is dit extreem zeldzaam. [3]

T. rubrum is een antropofiele schimmel en wordt van mens tot mens overgedragen. [2,5] De infectie wordt vaak opgelopen door directe transmissie vanuit een ander besmet huidgebied. In zowel een recente Koreaanse als een Portugese studie hadden (ruim) de helft van de patiënten een andere aangetaste huidzone. [3,5] Volledig huidonderzoek is daarom van belang. [3] Het gebruik van potente topische corticoiden faciliteert deze besmetting. [5]

Verwacht wordt dat de antropofiele *Trichophyton* species door toenemende verstedelijking een almaar groter belang zullen krijgen als verwekker. [5]

Lokale therapie volstaat op zich meestal niet omdat dit onvoldoende doordringt in de haarfollikels. Systemische behandeling is daarom noodzakelijk. [3,4] Er zijn geen richtlijnen over de behandeling van *T. rubrum* tinea capitis bij volwassenen. Een recente Cochrane-analyse over de behandeling van tinea capitis bij kinderen toont aan dat griseofulvine eerste keus is bij *Microsporum* infecties, en dat terbinafine beter geschikt is voor *Trichophyton* infecties. Bij kinderen zouden terbinafine, itraconazole en fluconazole allen vergelijkbaar werken voor *Trichophyton* species. [6]

Aanvullend is ketoconazole shampoo of selenium sulfide shampoo 2-3x/week nuttig om uitbreiding in de eerste fasen van de behandeling tegen te gaan. [4]

CONCLUSIES:

Tinea capitis is zeldzaam bij volwassenen. De verwekkers zijn ook vaak anders dan bij kinderen (ondermeer vaker *Trichophyton rubrum*). De oorzaak van de infectie dient te worden opgespoord. *Trichophyton rubrum* is een antropofiele schimmel en dus moet een menselijke besmettingshaard (al dan niet binnen dezelfde persoon) worden gezocht en behandeld. Oplettendheid is belangrijk bij het beoordelen van alopecia-problematiek, kritisch blijven is de boodschap. Clinicopathologisch overleg is nuttig om de uiteindelijke diagnose te kunnen stellen.

SAMENVATTING

Een dame van 64 jaar wenst een *second opinion* omwille van haaruitval en pustulaire ontstekingen op de hoofdhuid. Deze werden elders initieel behandeld als lichen planopilaris, bewezen na een eerste biopsie, met topische corticoiden. Hieronder trad achteruitgang op van de huiduitslag en haaruitval. Een nieuwe biopsie toonde een destructieve cicatriciele alopecie en PAS+ sporoïde structuren rond de haarschacht. Onder behandeling met itraconazole herstelde de kale zone zich grotendeels. Zij had een tinea capitis (door *Trichophyton rubrum*) met als bron de teennagels, en een onderliggende lichen planopilaris op de scalp.

TREFWOORDEN

tinea capitis – lichen planopilaris – frontaal fibroserende alopecie – topische corticoiden

SUMMARY

A 64-year old woman seeks a second opinion for alopecia and pustular inflammation of the scalp. Initially, it was treated elsewhere as a lichen planopilaris, which was also proven on biopsy, by means of topical corticosteroids. Under this treatment the condition aggravated. A new biopsy showed a destructive cicatricial alopecia with PAS+ sporoid structures around the hair shaft. Following a treatment of oral itraconazole the alopecia largely recovered. She had tinea capitis with confirmed *Trichophyton rubrum* and infected toe nails as a source. Underlying there is a lichen planopilaris on the scalp.

KEYWORDS

tinea capitis – lichen planopilaris – frontal fibrosing alopecia – topical corticosteroids

LITERATUUR

1. Schwinn A, Ebert J, Bröcker E. Frequency of *Trichophyton rubrum* in tinea capitis. *Mycoses*. 1995;38(1-2):1-7.
2. Ziegler W, Lempert S, Goebeler M, Kolb-Mäurer A. Tinea capitis: temporal shift in pathogens and epidemiology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Aug;14(8):818-25.
3. Park SK, Park SW, Yun SK, Kim HU, Park J. Tinea capitis in adults: a 18-year retrospective, single-centre study in Korea. *Mycoses*. 2019 Jul;62(7):609-16.
4. Hay R. Tinea capitis: current status. *Mycopathologia*. 2017;182:87-93.
5. Duarte B, Galhardas C, Cabete J. Adult tinea capitis and tinea barbae in a tertiary Portuguese hospital: a 11-year audit. *Mycoses*. 2019 Nov;62(11):1079-83.
6. Chen X, Jiang X, Yang M, Gonzalez U, Lin X, Hua X, et al. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May;12(5):CD004685.

CORRESPONDENTIEADRES

Sam Dekeyser

E-mail: sam.dekeyser@azmmsj.be



Diagnosis of melanocytic lesions in the era of molecular pathology

Arnaud de la Fouchardière

The recent WHO classification of skin tumors (2018) as well as the growing accessibility to molecular techniques is reshaping our traditional vision of melanocytic proliferations. Among these changes, the main new concept is the recognition of the group of intermediate grade tumors (named 'low and high grade melanocytomas') linking the progression from benign

nevi to malignant melanomas. There are important relationships between the clinical appearance and the morphology and genetics of the heterogeneous group of tumors. We will illustrate the most frequently found subgroups (BAP1 inactivation, Deep Penetrating Nevi, Spitz, blue) with emphasis on the clinical implications of these discoveries.

Département de Biopathologie, Centre Léon Bérard, Lyon (France)

CORRESPONDENTIEADRES

Arnaud de la Fouchardière

E-mail: arnaud.delafouchardiere@lyon.unicancer.fr



Granulomateuze gasten

D. Mortelmans¹, D. Heylen², B. Heykants³, O. Aerts⁴

CASUÏSTIEK

Casus 1

Een 67-jarige man, opgenomen vanwege het vermoeden van erysipelas waarvoor intraveneuze behandeling met amoxicilline-clavulaanzuur, wordt verwezen wegens therapieresistente, persisterende pijnlijke erythemateuze noduli op de rechter onderarm en een ulcus op de rechter hand (figuur 1). De patiënt is bekend met een chronische, symmetrische erosieve polyarthritis met secundaire osteoartrose waarvoor behandeling met leflunomide (Arava®) en methotrexaat (Ledertrexaat®). Anamnestic blijkt hij in het bezit te zijn van een aquarium. Klinisch worden geen koorts noch algemene malaise gezien. Een huidbiopt werd afgenomen, zowel voor histologie als voor weefselkweek en polymerase chain reaction (PCR) ter uitsluiting van een atypische mycobacteriose. In afwachting van de resultaten wordt de antibiotica veranderd naar clindamycine (300 mg per os, drie maal daags); desondanks zijn de huidletsels progressief. De histologische afwijkingen zijn aspecifiek en suggereren een acute tromboflebitis, doch de mycobacteriële PCR (zonder specificatie) blijkt positief. De antibiotica worden daarop empirisch aangepast naar clarithromycine 500mg (2x daags) en ethambutol 400 mg (4x daags), in combinatie met clindamycine 300mg (3x daags); methotrexaat wordt gestaakt.



Figuur 1. 67-jarige man met therapieresistente, erythemateuze noduli op de rechter onderarm en ulcus op de hand.

Uiteindelijk bevestigt de weefselkweek, na meerdere weken, de diagnose van *Mycobacterium marinum*, sensitief aan de huidige behandeling. Een gunstige klinische evolutie, met remissie na zes maanden behandeling, trad op.

Casus 2

Een 57-jarige man met blanco voorgeschiedenis wordt door de huisarts verwezen wegens persisterende, bulleuze insectenbeten (*culicosis bullosa*) sinds een tweetal maanden. Anamnestic wordt enkel een recente reis naar Mallorca gemeld. Bij klinisch onderzoek worden een vijftal weinig opvallende, erythemateuze nodules op de rug en ledematen vastgesteld (figuur 2), evenals een palpabele, pijnloze mobiele zwelling van 1-2 cm diameter ter hoogte van m. trapezius rechts, passend bij een adenopathie. Er zijn geen mucosale letsels aanwezig en de man is verder in goede algemene toestand. De huidbiopsie toont een granulomateuze dermatitis, met de aanwezigheid van kleine, cytoplasmatische bolletjes in de macrofagen, die aankleuren met cd1a, goed passend bij leishmania. Differentiaal-diagnostisch wordt eenvoudig cutane leishmaniasis overwogen dan wel de complexe vorm gezien het voorkomen van een adenopathie. Een aanvullend vers biopt voor PCR wordt aangeraden door het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) te Antwerpen, doch geweigerd.



Figuur 2. 57-jarige man met een vijftal weinig opvallende doch persisterende erythemateuze noduli op de rug.

¹ ASO dermatologie AZ Turnhout Campus St Jozef, tevens Da Vinci Clinic, Beerse

² Dermatoloog AZ Turnhout Campus St Jozef

³ Dermatoloog Da Vinci Clinic, Beerse

⁴ Hoogleraar en senior stafid dermatologie, UZ Antwerpen

door de patiënt. Gezien geografisch (Mallorca) *L. Infantum*/ *L. Chagasi* de meest waarschijnlijke verwekkers zijn, wordt empirisch gestart met itraconazole 100mg (x2 daags) in combinatie met topisch fucidin-betamethasonevaleraat (Fucicort®); een behandeling van meerdere maanden wordt in het vooruitzicht gesteld. Patiënt blijft onder controle om enige verdere ziekteprogressie uit te sluiten.

DISCUSSIE

In beide casus gaat het om histologisch bevestigde 'granulomateuze dermatosen', die gekenmerkt worden door een granulomateus (histiocytair) ontstekingsinfiltraat dat hoofdzakelijk uit macrofagen bestaat. Dergelijk inflammatoir patroon kan het gevolg zijn van een breed scala aan verwekkers, waaronder diverse infecties, maar ook inflammatoire aandoeningen, tumoren, metabole stoornissen en blootstelling aan sommige chemicaliën. [1] Ze kunnen worden ingedeeld volgens etiopathogenese of kliniek, in infectieuze en niet-infectieuze dermatosen, of in lokale en gedissemineerde vormen, respectievelijk. De niet-infectieuze, granulomateuze dermatosen omvatten onder meer het granuloma annulare, necrobiosis lipoidica, reuma noduli, vreemd lichaam granulomen, cutane sarcoidose en de interstitiële granulomateuze dermatitis. Infectieuze granulomen van de huid worden meestal veroorzaakt door (atypische) mycobacteriën, maar ook parasieten (leishmania), of fungi (cryptococcosis) kunnen de oorzaak zijn. Doel van deze bijdrage is een praktisch overzicht te bieden van de uitwerking van een aquariumgranuloom en een cutane leishmaniasis, beide soms miskende diagnoses in de klinische praktijk.

Aquariumgranuloom is een infectieuze, granulomateuze zoönose, veroorzaakt door de gram-positieve aërobe *Mycobacterium Marinum*, vooral in waterplanten, bodem en vissen voorkomend. [2-6]. De incidentie van deze aandoening lijkt te stijgen. [5-6] Risicofactoren zijn het beoefenen van watersport en het hebben van een aquarium, in combinatie met een gekwetste huid.

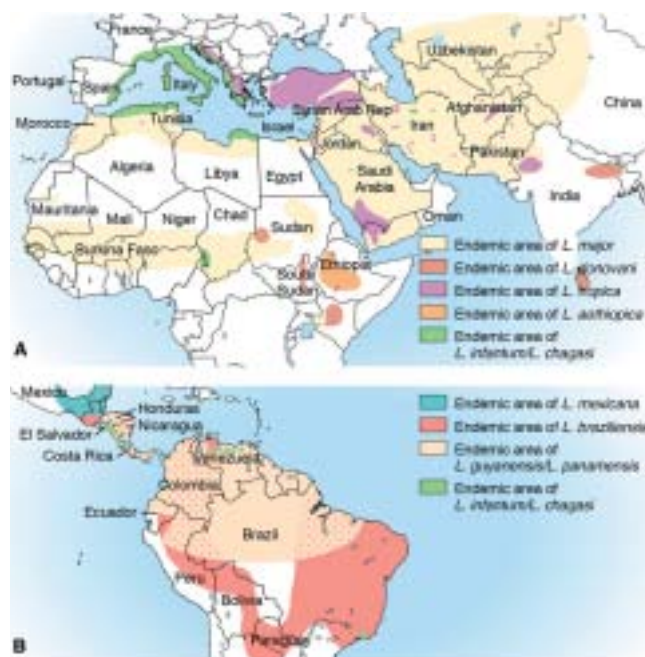
Meestal presenteert een aquariumgranuloom zich bij immuuncompetente personen als een crusteuze al dan niet verruceuze nodule of plaque met omgevende inflammatie, doorgaans beperkt tot de huid en weke delen. [2,4,7] Verspreiding via de lymfebanen is evenwel mogelijk. Vroege detectie en adequate behandeling zijn van belang om invasieve infecties, zoals osteomyelitis en tenosynovitis (zelfs soms met noodzaak tot amputatie) te voorkomen; deze laatste komen evenwel voornamelijk voor bij immuungecompromiteerde patiënten. [2, 6-7] De gedissemineerde vorm, met longaantasting en andere systemische manifestaties, is erg zeldzaam. [2,5,7] Differentiaal diagnostisch dient aan een infectie met *M. Marinum* te worden gedacht in geval van slecht helende, nodulaire letsels op de bovenste ledematen ondanks adequate behandeling met klassieke antibiotica [2,6], net zoals in de desbetreffende casus. Voor de diagnostiek is adequate communicatie met de microbioloog van belang, gezien inhibitie van de groei optreedt bij 37 graden en culturen bij 30 graden 6-12 weken dienen te worden geobserveerd. [2-5] Weefselweek met PCR

dient te worden ingezet op vers biopt. [5]. Histopathologie kan, zoals hier wederom aangetoond, erg specifieke bevindingen tonen en soms wordt niet-infectieuze pathologie, zoals reuma noduli of sarcoidose gesuggereerd [2,4-6]; het voorkomen van granulomen op een huidbiopt moet steeds doen denken aan een mogelijke infectieuze oorzaak.

Er bestaat geen universele behandeling voor aquariumgranuloom gezien het ontbreken van gerandomiseerde klinische studies. Antibiotica vormen de hoeksteen en bij invasieve infecties kan ook heelkundig debridement noodzakelijk zijn. [6] Er bestaat geen consensus over de beste keuze van antibiotica noch over de behandelduur. [2,6,7] Clarithromycine, cotrimoxazole, ciprofloxacin, minocycline of doxycycline in monotherapie worden vaak gebruikt bij immuuncompetente patiënten met slechts oppervlakkige infecties. [2-4,7] Men adviseert sowieso te behandelen tot 2 maanden na het optreden van heling van alle letsels. [2, 5] Bij immuungecompromiteerde patiënten, of bij meer uitgebreide (diepere) infecties heeft een combinatietherapie de voorkeur, zoals clarithromycine in combinatie met ethambutol of rifampicine [5-7] gedurende minstens zes maanden. [2] Immunosuppressiva worden best (tijdelijk) gestaakt. [5] Langdurige follow-up is bij deze patiëntenpopulatie wenselijk. [2, 5]

Leishmaniasis is een parasitaire zoönose die in bepaalde endemische gebieden via zandvliegen op de mens wordt overgedragen. [8] Ze vormt meer en meer een probleem voor de volksgezondheid gezien het voorkomen van ondervoeding, hiv, het toenemende aantal tropenreizen en de toenemende geografische distributie. [8,11-12]

Leishmaniasis wordt gekenmerkt door een heterogeniteit aan geografisch verspreide soorten (figuur 3) [9,10,12] en ziektebeelden, grofweg ingedeeld in de cutane, mucocutane en viscerale vorm.



Figuur 3. *Leishmania* species (niet-limitatieve lijst) en hun geografisch voorkomen. [9]

Cutane Leishmaniasis (CL) is het meest frequent en wordt gekenmerkt door (meestal) pijnloze, chronische noduli en/of ulcera waarbij uiteindelijk vaak spontane genezing optreedt. [9,12] Sommige Leishmania speciës - waaronder L. [V.] braziliensis, L. (V.) panamensis en L. (V.) guyanensis - zijn echter berucht voor hun slechte spontane heling en het veroorzaken van een verhoogde kans op mucocutane Leishmaniasis (ML) [9-10,12], met risico op destructie van de naso- en oropharyngeale, alsook laryngeale mucosa.

De diagnose CL wordt bevestigd middels huidbiopsie voor histopathologisch en eventueel PCR onderzoek, idealiter na contact met referentie-laboratoria voor infectiologie. In een recente richtlijn [9] wordt onderscheid gemaakt tussen een eenvoudige en complexe cutane vorm (tabel 1). Deze indeling, alsook speciës- en patiënt-gerelateerde karakteristieken zijn richtinggevend voor de behandeling (tabel 2), die echter niet universeel is. [9,11]

Het voornaamste therapiedoel is het voorkomen van chronische wonden en littekens, bacteriële surinfectie en, in geval van ML, misvormingen. In geval van complexe CL alsook bij minder frequent voorkomende cutane syndromen (bijvoorbeeld leishmaniasis recidivans, diffuse cutaneous leishmaniasis en gedissemineerde CL) is systemische behandeling geïndiceerd. Parenterale vormen omvatten pentavalent antimoon (meglumine antimoniate, sodium stibogluconate), Amphotericine B, en pentamidine. [8-13] Pentavalent antimoon wordt over de hele wereld het meest gebruikt, ondanks de aan dit middel verbonden toxiciteit, toenemende resistentie en slechte therapietrouw. Perorale alternatieven zijn miltefosine en de azolen. [8-13] In een recente meta-analyse [12] werd de werking van miltefosine superieur bevonden aan pentavalent antimoon, tenzij bij infectie met L. Braziliensis waarbij geen verschil in werking tussen beide kon worden aangetoond. De therapiekeuze wordt individueel bepaald door een niet-limita-

Tabel 1. Indeling eenvoudige en complexe CL.

Eenvoudige CL	Complexe CL
Veroorzaakt door species niet geassocieerd met ML	Veroorzaakt door species geassocieerd met ML
Mucosa intact	Grote regionale adenopathie
Slechts één of enkele huidletsels	> vier huidletsels > 1cm
Kleine huidletsels (<1cm)	Groot individueel huidletsel (>5cm)
Ligging letsel maakt topicale behandeling mogelijk	Topicale behandeling onmogelijk door grootte of ligging letsel
Ligging letsel geen cosmetische implicaties	Letsel in gelaat, op genitalia, vingers/tenen of gewrichten
Immuuncompetente patiënt	Immuungecompromiteerde patiënt
Spontaan helende letsels	Falen lokale behandeling

Tabel 2. Overzicht behandeling cutane leishmaniasis. [9,13]

Classificatie	Behandeling	Toedieningsweg	Toedieningsschema
Eenvoudige CL	Sodium stibogluconate (Pentostam®)	Intralesioneel	Verschillende schema's: 0.2–5 mL/sessie elke 3–7 dagen tot 3 weken. +/- cryotherapie voor 5–8 sessions of tot heling. 5 sites/laesie 25–27G naald met blanching 0.1 mL/cm ²
	Meglumine Antimoniate (Glucantime®)	Intralesioneel	
	15% Paromomycine (Leshcutan®) en 12% MBCL zalf	Topicaal	2dd 10 dagen, 10 dagen rust en opnieuw 2dd 10dagen
	15% Paromomycine (Leshcutan®) en 0,5% Gentamycine creme	Topicaal	1dd 20 dagen
	Warmte (ThermoMed)	Topicaal	1-3 sessies onder lokale verdoving gedurende 30 seconden
	Cryotherapie	Topicaal	Verschillende schema's: elke 3 weken gedurende 15–20 s, 20–60 s wachten en herhalen. 1-3 sessies zo nodig.
Complexe CL	Amphotericine B Liposomaal (AmBisome®)	IV	D1-5 en D10 3 mg/kg/dd of D1-D7 (totaal 18–21 mg/kg)
	Amphotericine B Deoxycholate (Fungizone®)	IV	0.5–1.0 mg/kg dd of om de andere dag, tot totaal ~ 15–30 mg/kg
	Sodium stibogluconate (Pentostam®)	IV of IM	20 mg/kg/day 20 dagen
	Meglumine Antimoniate (Glucantime®)	IV of IM	20 mg/kg/day 20 dagen
	Pentamidine (Pentam 300®)	IV of IM	3–4 mg/kg 1x/2 dagen 1x/2 dagen 3a4 dosis
	Fluconazole (Diflucan®)	PO	200 mg dd PO dd 6 weken
	Ketoconazole (Nizoral®)	PO	600 mg dd PO 28 dagen
	Itraconazole (Trisporal®)	PO	100mg 2dd PO tot genezing
	Miltefosine (Impavido®)	PO	50 mg 2-3dd PO 28 dagen

KERNPUNTEN

- Granulomateuze dermatosen vormen een heterogene groep aan huidziekten waarbij infectie met mycobacteriën, parasieten of fungi steeds dient overwogen te worden.
- Aquariumgranuloom en cutane leishmaniasis (CL) kunnen zich soms presenteren als therapieresistente, asymptomatische en erg onopvallende noduli, waardoor de diagnose kan gemist worden.
- Cutane leishmaniasis wordt ingedeeld in een eenvoudige en

complexe vorm, hetgeen implicaties heeft voor de behandeling.

- Zowel aquariumgranuloom als CL vereisen een multidisciplinaire aanpak, zowel wat diagnostiek als behandeling betreft.
- Behandeling van aquariumgranuloom en CL zijn niet universeel bepaald en verlopen best volgens een individuele risico-baten analyse.
- Beide aandoeningen vergen een langdurige follow-up om lokale recidieven of ziekteprogressie tijdig te detecteren.

tieve lijst aan factoren, waaronder, bijvoorbeeld, de regio van besmetting, het type verwekker, de ernst van de letsels, leeftijd, comorbiditeiten en voorkeur van patiënt. [8-12]

Men kan zich trachten te beperken tot lokale therapie, bij eenvoudige CL, en indien er geen verhoogd risico op ML bestaat.

De opties bestaan dan uit cryotherapie, topica met paromomycine, intralesionele injectie met pentavalent antimoon, fotodynamische- of lasertherapie, en chirurgie. Empirische behandeling van CL met perorale azoles (itraconazole of fluconazole) kan worden gestart in geval van een sterk klinisch vermoeden, met histologische bevestiging, in combinatie met een consistente reisanamnese zonder identificatie van de eigenlijke parasiet. [9] Dit werd ook in de huidige casus toegepast. Indien er geen verhoogde kans op ML bestaat, kan zelfs geop-

teerd worden voor een afwachende houding, mits het gaat om een immuuncompetente patiënt, met eenvoudige CL, en spontaan helende letsels. De kans op spontane heling van een infectie met *L. Braziliënsis* is echter slechts 6%. [9-11]

Follow-up gedurende minstens 6 tot 12 maanden is wenselijk bij terugval of ziekteprogressie tijdig te Detecteren. [9] Bij risico op ML wordt zelfs twee jaar opvolging met otorhinolaryngologisch onderzoek aangeraden. Na 4-6 weken behandeling zou de omvang van de huidletsels met meer dan 50 procent moeten afgenomen zijn, mogen er geen nieuwe letsels optreden en dienen de ulcera te zijn gere-epithelialiseerd. Indien dit niet het geval is, of indien drie maanden na afronden van de behandeling geen genezing optreedt, is aanvullende behandeling aangewezen.

SAMENVATTING

Een 67-jarige man met pijnlijke therapieresistente erythematuze noduli op de rechterarm en een 57-jarige man met persisterende licht jeukende erythematuze noduli op de benen en rug: wat hebben deze patiënten gemeen? Granulomateuze dermatosen vormen een heterogene groep huidziekten waarvan de etiopathogenese vaak onduidelijk is, maar waarbij infectie steeds dient te worden uitgesloten. Diagnostiek en behandeling kunnen uitdagend zijn, zeker in onze contreien waar huidziekten door sommige verwekkers niet behoren tot de dagelijkse praktijk. We bespreken het aquariumgranuloom en cutane leishmaniasis meer in detail.

TREFWOORDEN

granulomateuze dermatitis – cutane leishmaniasis – mycobacterium marinum

SUMMARY

A 67-year-old man suffering from therapy-resistant, painful erythematous nodules on the right forearm and a 57-year-old man with persistent, pruritic erythematous nodules on the trunk and lower extremities: what do they have in common?

Cutaneous granulomatosis is a heterogeneous group of skin diseases, often with an unclear etiopathogenesis, although infection should always be ruled out. Diagnosis and treatment can be challenging, especially in countries where some of the infectious etiologies are rare. In this article we focus on cutaneous granulomatosis caused by *M. Marinum* and *Leishmania*, respectively.

KEYWORDS

granulomatous dermatitis – cutaneous leishmaniasis – mycobacterium marinum

Geen (financiële) belangenverstrengeling

LITERATUUR

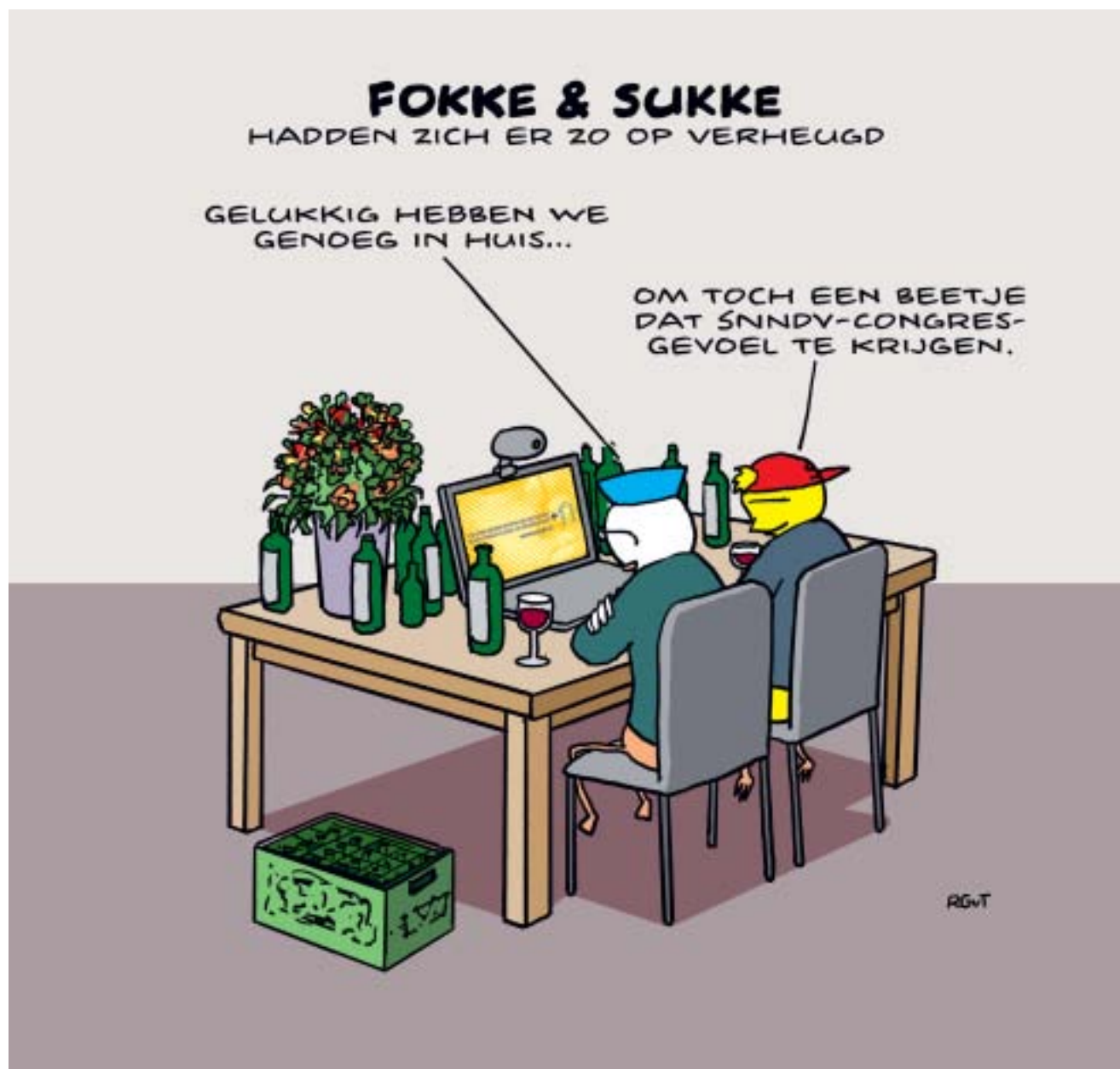
1. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mainetti C, Peeters M, Laffitte E. Cutaneous granulomatosis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54(1):131-46.
2. Akram SM, Aboobacker S. *Mycobacterium Marinum*. *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls* 2020 Jan 16.
3. Vasagar B, Jain V, Germinario A, Watson HJ, Ouzts M, Presutti RJ, et al. Approach to aquatic skin infections. *Prim Care*. 2018 Sep;45(3):555-66.
4. Gonzalez-Santiago TM, Drage LA. Nontuberculous Mycobacteria: skin and soft tissue infections. *Dermatol Clin*. 2015 Jul;33(3):563-77.
5. Aubry A, Mougari F, Reibel F, Cambau E. *Mycobacterium marinum*. *Microbiol Spectr*. 2017 Apr;5(2).
6. Johnson MG, Stout JE. Twenty-eight cases of *Mycobacterium marinum* infection: retrospective case series and literature review. *Infection*. 2015 Dec;43(6):655-62.
7. Hashish E, Merwad A, Elgaml S, Amer A, Kamal H, Elsadek A et al. *Mycobacterium marinum* infection in fish and man: epidemiology, pathophysiology and management; a review. *Vet Q*. 2018 Dec;38(1):35-46.
8. Leishmaniasis richtlijn. https://ici.rivm.nl/richtlijnen/leishmaniasis_geraadpleegd_op_12/07/2020.

9. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P. *Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)*. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96(1):24-45.
10. Cota GF, de Sousa MK, Fereguetti TO, Saleme PS, Alvarisa TK, Rabello A. *The cure rate after placebo or no therapy in American cutaneous leishmaniasis: a systematic review and metaanalysis*. *PLoS One* 2016 Feb 19;11(2):e0149697.
11. Brito NC, Rabello A, Cota GF. *Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review*. *PLoS One*. 2017 Sep 19;12(9):e0184777.
12. Iranpour S, Hosseinzadeh A, Alipour A. *Efficacy of miltefosine compared with glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis*. *Epidemiol Health*. 2019;41 epub 2019, Mar 31.
13. Mekkes J.R. *Leishmaniasis 2008*. Beschikbaar via <https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ltxt/Leishmaniasis.htm>, geraadpleegd op 10/08/2020.

CORRESPONDENTIEADRES

Dianne Mortelmans

E-mail: dianne.mortelmans@student.antwerpen.be





Dermatologische risico's bij ongereguleerd gebruik van alfa-melanocyt-stimulerend hormoon

M. Mertens, M. Elen, K. Adriaenssens

Melanotan II is een synthetische niet-geregistreerde vorm van alfa-melanocyt-stimulerend hormoon, dat de productie en vrijzetting van melanine door melanocyten in de huid stimuleert en zo pigmentatie veroorzaakt. Uit recente studies blijkt dat melanotan II steeds vaker gebruikt wordt om snel bruin te worden. Echter, melanotan II is momenteel niet officieel goedgekeurd en zou een breed scala aan potentieel ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken. Zo zijn er zorgen dat melanotan II het risico op ontwikkeling van nieuwe naevi, dysplastische naevi en melanomen verhoogt.

CASUS 1

Een 36-jarige Belgische vrouw kwam op het spreekuur voor pigmentcontrole, na doorverwijzing door de huisarts. Het klinisch en dermatoscopisch onderzoek toonde twee klinisch superficiële basocellulaire carcinomen en een klinisch verdachte naevus (deze laatste werd na excisie geprotocolleerd als een ernstig dysplastische naevus). Gezien de jonge leeftijd van de patiënte en de negatieve familiale dermatologische voorgeschiedenis was dit resultaat toch wel verwonderlijk en in zekere mate zorgwekkend. Bij navraag achterhaalden we dat de patiënte niet alleen zeer regelmatig naar de zonnebank ging (1x/week sinds 14-jarige leeftijd), maar dat ze sinds 2019 eveneens melanotan II-injecties bij zichzelf toediende.



Figuur 1. Gebruik van melanotan, ook wel bekend onder de bijnaam 'Barbie drug', kan soms als het ware verslavend ('tanorexic') werken.

CASUS 2

Een 46-jarige Belgische vrouw wordt sinds meerdere jaren gevolgd voor pigmentcontrole. In de voorgeschiedenis vermelden we een dysplastische naevus (2002, abdomen) en tweemaal een maligne melanoom (pT3a (2013, rechts gluteaal); pT1a (2015, rechter schouder)). De familiale dermatologische voorgeschiedenis was negatief. Ze ging gedurende 15 jaar 1-2x/week naar de zonnebank (van 15-jarige tot 30-jarige leeftijd) en zette bijna dagelijks Melanotan II-injecties gedurende 1,5 jaar, die ze online aanschafte via Nederlandse, Amerikaanse en Australische websites.

BESPREKING

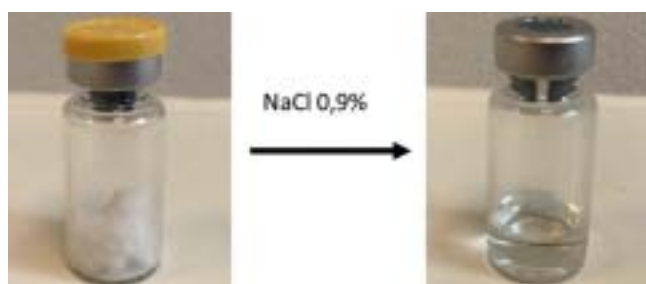
Wat is melanotan II?

Melanotan II is een synthetische niet-geregistreerde vorm van alfa-melanocyt-stimulerend hormoon (alfa-MSH), dat de productie en vrijzetting van melanine door melanocyten in de huid en haren stimuleert en zo pigmentatie veroorzaakt. [1] Daarnaast speelt melanotan II een rol in het immuunsysteem, het cardiovasculaire systeem, energiehomeostase en seksueel functioneren. [2]

Uit recente studies blijkt dat melanotan II steeds vaker gebruikt wordt om snel bruin te worden, hoewel de exacte prevalentie van ongecontroleerd gebruik van melanotan II niet bekend is. [2] Het heeft daarom ook de bijnaam 'Barbie drug' gekregen (figuur 1). Daarnaast wordt het product ook gebruikt om de eetlust te remmen en het libido bij vrouwen en de erectie bij mannen te stimuleren. Het wordt toegediend als een subcutane injectie, meestal om de dag, waarbij het pigmenterend effect binnen 5 doses zou kunnen optreden (figuur 2). [3]

Bijwerkingen van melanotan II

Melanotan II is momenteel niet goedgekeurd voor de behandeling van medische aandoeningen en zou een breed scala aan potentieel ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken. Bijwerkingen op korte termijn na toediening zijn onder meer



Figuur 2. Links: melanotan in vaste aggregatietoestand. Rechts: melanotan in vloeibare aggregatietoestand nadat NaCl 0,9% fysiologisch serum wordt toegediend. Hierdoor kan melanotan subcutaan toegediend worden.

faciale flushing, verminderde eetlust, nausea, braken, en priapisme. [4] Op lange termijn bestaat de bezorgdheid dat melanotan II het risico op ontwikkeling van nieuwe naevi, dysplastische naevi en melanomen verhoogt. Meerdere case reports werden reeds gepubliceerd die het ontstaan van melanomen uit eerder bestaande naevi en het ontstaan van nieuwe (dysplastische) naevi beschreven, hetzij tijdens of kort na het gebruik van melanotan II. [1,2,5-17] Verder zou het ook het risico verhogen op melanonychia, rhabdomyolyse en encefalopathie-syndroom. [18]

Er zijn geen studies in de literatuur bekend waarbij men het gebruik van melanotan II kan linken aan de ontwikkeling van basocellulaire carcinomen.

Veiligheidsmaatregelen

Hoewel er geen sluitend bewijs is dat er een verband bestaat tussen melanotan II en het ontstaan van dysplastische naevi en melanomen, hebben publicaties het belang benadrukt van het besef dat melanotan II in bepaalde subpopulaties deel uitmaakt van een 'zonnebankcultuur'. Meerdere nationale gezondheidsorganisaties hebben dan ook veiligheidswaarschuwingen gepubliceerd met betrekking tot het gebruik ervan. [2] Echter is het zo dat men dit product met een eenvoudige online zoektocht zeer gemakkelijk kan aankopen (figuur 3). [18] Daarnaast zou het ook verkrijgbaar zijn via verschillende zonnestudio's, sportcentra en kappers. [2,20]

Melanotan Tanning Injections for Effective Body Tan



Figuur 3. Reclame op internet voor melanotan ('Barbie drug') aanprijst.

Alfa-MSH-analogen zijn zonder recept algemeen verkrijgbaar op de markt en hun beschikbaarheid en populariteit blijft toenemen.

BESCHOUWING

Met bovenstaande reeds bekende feiten over melanotan II stellen we ons de vraag welke factor de voornaamste oorzaak was voor de inductie van de basocellulaire carcinomen, dysplastische naevi en maligne melanomen bij onze patiënten: de zonnebank of de melanotan II injecties. Voor zover we weten, induceert melanotan II geen basocellulaire carcinomen, terwijl dit voor zonnebank wel beschreven is. Vermoedelijk hebben melanotan II en zonnebank een invloed op de inductie van huidkanker bij beide patiënten.

CONCLUSIE

Alfa-MSH-analogen zijn zonder recept algemeen verkrijgbaar op de markt en hun beschikbaarheid en populariteit blijft toenemen.

Vooraf vanuit dermatologisch perspectief groeit de bezorgdheid over de effecten van het ongereguleerde gebruik van alfa-MSH-analogen. Ondanks het ontbreken van een direct verband tussen melanotan II en de ontwikkeling van (voorlopers van) huidkanker, is het belangrijk dat dermatologen erkennen dat het gebruik van deze middelen veel voorkomt.

Huidlaesies die optreden tijdens het gebruik van melanotan II moeten worden geregistreerd om betrouwbare gegevens te verzamelen over de bijwerkingen en complicaties van melanotangebruik. Patiënten moeten worden gevraagd naar hun gebruik van deze stoffen en deze informatie moet in de anamnese worden opgenomen. [2]

SAMENVATTING

Melanotan II is een synthetische niet-geregistreerde vorm van alfa-melanocyt-stimulerend hormoon, dat de productie en vrijzetting van melanine door melanocyten in de huid stimuleert en zo pigmentatie veroorzaakt. Uit recente studies blijkt dat melanotan II steeds vaker gebruikt wordt om snel bruin te worden, hoewel de exacte prevalentie van ongecontroleerd gebruik van melanotan II onbekend is. Echter, Melanotan II is niet officieel goedgekeurd en zou een breed scala aan potentieel ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken. Zo zijn er zorgen dat melanotan II het risico op ontwikkeling van nieuwe naevi, dysplastische naevi en melanomen verhoogt. Hoewel er geen sluitend bewijs is tussen melanotan en het ontstaan van (voorlopers van) huidkanker, hebben publicaties het belang benadrukt dat melanotan in bepaalde subpopulaties deel uitmaakt van een 'zonnebankcultuur'. Aldus is het belangrijk dat dermatologen erkennen dat het gebruik van deze middelen veel voorkomt. Huidlaesies die optreden tijdens het gebruik van melanotan moeten worden geregistreerd om betrouwbare gegevens te verzamelen over de bijwerkingen en complicaties van melanotan.

TREFWOORDEN

melanotan – melanine – alfa-melanocyt-stimulerend hormoon – maligne melanoom – dysplastische naevus

SUMMARY

Melanotan II is a synthetic unregistered form of alpha-melanocyte stimulating hormone, which stimulates the production and release of melanin by melanocytes in the skin, thus causing pigmentation. Recent studies indicate that melanotan II is increasingly used to tan quickly, although the exact prevalence of uncontrolled use of melanotan II is unknown. However, Melanotan II is not currently approved and could cause a wide range of potentially serious side effects. For example, there is concern that melanotan II increases the risk of developing new nevi, dysplastic nevi and melanomas. While there is no conclusive evidence linking the relationship between melanotan and the development of (precursors to) skin cancer, publications have emphasized the importance that melanotan is part of a 'tanning culture' in certain subpopulations. Thus, it is important that dermatologists recognize that the use of these agents is common. Skin lesions that occur during the use of melanotan should be recorded to collect reliable data on the side effects and complications of melanotan.

KEYWORDS

melanotan – melanin – alpha melanocyte stimulating hormone – malignant melanoma – dysplastic nevus

LITERATUUR

1. Martini MC. Self-tanning and sunless tanning products. *Ann Dermatol Venereol*. 2017 Oct;144(10):638-44.
2. Habbema L, Halk AB, Neumann M, et al. Risks of unregulated use of alpha-melanocyte-stimulating hormone analogues: a review. *Int J Dermatol*. 2017 Oct;56(10):975-80.
3. Dorr RT, Lines R, Levine N, et al. Evaluation of melanotan-II, a super-potent cyclic melanotropic peptide in a pilot phase-I clinical study. *Life Sciences*. 1996;58(20):1777-84.
4. Dreyer BA, Amer T, Fraser M. Melanotan-induced priapism: a hard-earned tan. *BMJ Case. Rep.* 2019 Feb 21;12(2).
5. Paurobally D, Jason F, Dezfoulan B, et al. Melanotan-associated melanoma. *Br J Dermatol*. 2011;164:1403-5.
6. Hjuler KF, Lorentzen HF. Melanoma associated with the use of melanotan-II. *Dermatology*. 2014;228:34-6.
7. Cardones AR, Grichnik JM. Alpha-Melanocyte-stimulating hormone-induced eruptive nevi. *Arch Dermatol*. 2009;145:441-4.
8. Ferrandiz-Pulido C, Fernandez-Figueras MT, Quer A, et al. An eruptive pigmented lesion after melanotan injection. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36:801-2.
9. Reid C, Fitzgerald T, Fabre A, et al. Atypical melanocytic naevi following melanotan injection. *Ir Med J*. 2013;106:148-9.
10. Burian E, Burian E. Eruptive nevi after injection of drugs marketed as melanotan II. The first two Swedish cases described. *Lakartidningen*. 2013;110:208-10.
11. Mang R, Krahel D, Assmann T. Dermoscopic changes in melanocytic nevi during use of melanotan II. *Hautarzt*. 2012;63:880-4.
12. Hueso-Gabriel L, Mahiques Santos L, Terradez Mas L, et al. Eruptive dysplastic nevi following melanotan use. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103:329-31.
13. Paurobally D, Jason F, Dezfoulan B, et al. Melanotan-associated melanoma. *Br J Dermatol*. 2011;164:1403-5.
14. Thestrup-Pedersen K, Søndergaard K. Melanotan-induced lentigines and nevi. *Ugeskr Laeger*. 2011;173:975.
15. Cousen P, Colver G, Helbling I. Eruptive melanocytic naevi following melanotan injection. *Br J Dermatol*. 2009;161:707-8.
16. Ong S, Bowling J. Melanotan-associated melanoma in situ. *Australas J Dermatol*. 2012;53:301-2.
17. Adler NR, Dowling JP, Pan Y. The unregulated use of melanotan-II is of public health interest to Australian dermatologists. *Australas J Dermatol*. 2017 Nov;58(4):327-9.
18. Nelson ME, Bryant SM, Aks SE. Melanotan II injection resulting in systemic toxicity and rhabdomyolysis. *Clin Toxicol*. 2012;50:1169-73.
19. Callaghan IDJ. A glimpse into the underground market of melanotan. *Dermatol Online J*. 2018 May 15;24(5).
20. Evans-Brown M, Dawson RT, Chandler M, et al. Use of melanotan I and II in the general population. *BMJ*. 2009; 338: b566.
21. Langan EA, Nie Z, Rhodes LE. Melanotropic peptides: more than just 'Barbie drugs' and 'sun-tan jabs'? *Br J Dermatol*. 2010;163:451-5.
22. Hadley ME, Dorr RT. Melanocortin peptide therapeutics: historical milestones, clinical studies and commercialization. *Peptides*. 2006;27: 921-30.

CORRESPONDENTIEADRES

Michelle Mertens

E-mail: michelle.mertens@emmaus.be



Een zeldzaam geval van blastair plasmacytoïd dendritische cel neoplasma bij een 16-jarige patiënt

L. Gadeyne¹, J. Devos², M. Haspeslagh¹

Blastair plasmacytoïd dendritische cel neoplasma is een zeldzame, agressieve, hematologische kanker die meestal optreedt bij oudere mannen en zich typisch presenteert met huidletsels. Tijdige herkenning van deze ziekte is van het allergrootste belang, opdat de behandeling kan opgestart worden. Echter, door het initieel soms weinig zorgwekkend klinisch aspect en de beperkte kennis over deze ziekte bij zowel klinici als pathologen, kan het diagnostisch proces vertraging oplopen. Om deze ziekte en de recent ontwikkelde, doelgerichte therapieën in de aandacht te brengen, presenteren we een erg zeldzaam geval van blastoïde plasmacytoïde dendritische cel neoplasie in een jongen van 16 jaar oud.

CASUSBESCHRIJVING

Een 16-jarige jongen consulteerde omwille van een niet-genezende, blauw tot paarse, hematoomachtige, wat verharde zwelling ter hoogte van de mediale zijde van de linker dij (figuur 1). Dit letsel was sinds een zestal maanden aanwezig, zonder voorafgaand trauma, druk of frictie. Sinds 1 week voelde hij ook een zwelling in de linker liesstreek. De jongen was verder in goede algemene toestand en er was geen relevante ziektevoorgeschiedenis. Klinisch werd de differentiaaldiagnose gesteld tussen een lymfoom, sarcoom, Merkel-celcarcinoom en een granulomateuze ontstekingsreactie. Een huidbiopsie en echogeïde punctiebiopsie van de inguinale klier werden afgenomen.

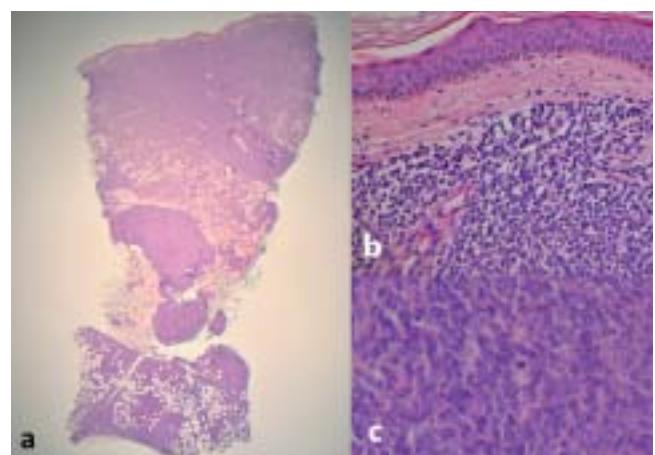
De huidbiopsie toonde aanwezigheid van een diffuus, celrijk infiltraat van monomorfe, middelgrote, blastische cellen met een hoge mitotische activiteit in de dermis, met uitbreiding naar het subcutaan vetweefsel (figuur 2). Deze atypische

celpopulatie toonde diffuse expressie van CD123, CD4 en CD56 (figuur 3). Myeloïde merkers (MPO, CD68, CD163) en andere lymfoïde merkers (CD3, CD20, PAX8) waren negatief. De diagnose van een blastair plasmacytoïd dendritische cel neoplasma (BPDCN) werd gesteld. Dezelfde tumor werd aangetroffen in de punctiebiopsie van de lieslymfeklier.

Een verdere diagnostische *staging* werd uitgevoerd door middel van een PET-CT, een bloedstaal voor perifere bloedanalyse en een beenmergbiopsie. De PET-CT toonde geen aanwijzingen voor systemische aantasting. De perifere bloedanalyse toonde evenmin bijzonderheden. Een normaal mannelijk karyotype werd vastgesteld bij cytogenetisch onderzoek van het beenmergbiopsie. Een systemische behandeling met intensieve chemotherapie, gevolgd door allogene stamceltransplantatie, werd voorgesteld aan de patiënt.



Afbeelding 1. Klinische presentatie van de patiënt: aanwezigheid van een solitaire, licht geïndureerde, blauw tot paarse plaque aan de mediale zijde van de linker dij.



Afbeelding 2. Histologisch aspect van de tumor (HE): aanwezigheid van een dens, diffuus infiltraat van in de dermis en subcutis (a) met oppervlakkig een grens zone (b). Het infiltraat bestaat uit middelgrote, blastische, mitotisch actieve cellen (c).

¹ Patholoog, Dermat, Gent

² Dermatoloog, Brasschaat

BESPREKING

Plasmacytoïde dendritische cellen behoren tot de groep van de myelomonocytaire cellen en zijn in ons lichaam het talrijkst aanwezig in oppervlakkige lymfeklieren en de tonsillen. Deze cellen produceren grote hoeveelheden type-1 interferon als respons op virale infecties en hebben zo een belangrijke functie in het versterken van de aangeboren en adaptieve immuunrespons. Ook spelen ze ook een rol in de ontwikkeling van immuuntolerantie en bepaalde auto-immuunziekten, zoals systemische lupus erythematosus. [1]

Daarnaast kunnen plasmacytoïde dendritische cellen zeldzaam maligne transformeren. BPDCN, voorheen ook wel *agranulair CD4⁺, CD56⁺ hematodermisch neoplasma* [2], *blastisch NK cel leukemie/lymfoom* [3] en *agranulaire CD4⁺ NK cel leukemie* [4] genoemd, is een agressieve, hematologische kanker die ontstaat uit immature, CD4⁺, CD56⁺ voorlopercellen van de plasmacytoïde dendritische cel. [5] Daarnaast bestaat ook een mature tegenhanger van BPDCN, die voorkomt in associatie met myeloïde neoplasieën, en waarbij de onderliggende myeloïde neoplasie de prognose van de patiënt bepaalt. [5]

BPDCN komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en presenteert zich meestal in het zesde of zevende decennium. Volwassen patiënten tonen steeds een vrij snelle ziekteprogressie met slechte prognose. [6] In sporadische gevallen kan de ziekte ook bij kinderen optreden en de prognose is in dat geval duidelijk beter [7]. Initieel kan BPDCN zich hoofdzakelijk op twee verschillende manieren manifesteren. In 70-90% van de gevallen is er aanvankelijk een schijnbaar indolent verloop met ontstaan van traag evoluerende huidletsels, daarna echter snel gevolgd door tumoruitbreiding naar de lymfeklieren en het beenmerg. De overige 10-30% van de patiënten presenteert zich van in het begin met een acute leukemie met systemische symptomen en soms ook multipele, nodulaire huidletsels. [6]

Huidletsels zijn het dominante symptoom van de ziekte en bij ongeveer de helft van de patiënten zijn ze initieel zelfs het enige symptoom. [6] Klinisch onderzoek toont meestal multipele gegeneraliseerde of gelokaliseerde, wat geïndureerde maculae, plaques of nodules, met afmetingen tussen enkele millimeters en enkele centimeters. Minder frequent gaat het om een solitair huidletsel. [8] De letsels kunnen een vrij onschuldig, hematoomachtig aspect vertonen en zijn soms reeds maanden aanwezig alvorens de patiënt een dokter raadpleegt. [6]



Afbeelding 3. Immunohistochemisch profiel van de tumor: diffuus sterke aankleuring voor CD4 (a), diffuus zwakke aankleuring voor CD56 (b) en diffuus sterke aankleuring voor CD123 (c) in de neoplastische cellen.

Daarnaast kunnen gelokaliseerde of uitgebreide lymfadenopathieën en soms hepato- en splenomegalie bij de initiële presentatie opgemerkt worden. Bij verder onderzoek worden meestal bloedafwijkingen en aantasting van het beenmerg vastgesteld. In de acute, leukemische variant vindt men een toegenomen aantal witte bloedcellen en circulerende blasten in het perifere bloed, en een massieve beenmerginfiltratie. [6] Bij 15-20% van de patiënten, is BPDCN geassocieerd met een chronische myelomonocytaire of acute myeloïde leukemie. Deze frequente associatie wordt vermoedelijk veroorzaakt doordat beide entiteiten kunnen ontstaan uit dezelfde voorlopercel. [9]

Histologisch wordt BPDCN in de huid gekenmerkt door de aanwezigheid van een diffuus tot nodulair, monomorf, niet-epidermotroop infiltraat van middelgrote, blastoïde cellen in de dermis, met vaak uitbreiding naar het subcutaan vetweefsel. Een periadnexiële of perivasculaire distributie van het infiltraat en/of een pleiomorf celtype kunnen ook aangetroffen worden, maar zijn minder frequent. [8] De diagnose berust hoofdzakelijk op het aantonen van het typisch immunohistochemisch profiel, namelijk co-expressie van CD4, CD56 en specifieke markers voor plasmacytoïde dendritische celorigine (zoals CD123, TCL1 en CD303), en de afwezigheid van expressie van andere specifieke lymfocyttaire en myelomonocytaire markers. [8] De gecombineerde CD4- en CD56-positiviteit kan diagnostisch erg verwarrend zijn. In het verleden werd door dit expressieprofiel lange tijd gedacht dat BPDCN een vorm van natural killer (NK) cel lymfoom was. Histologisch dient dan ook de differentiaaldiagnose gesteld te worden met andere immature en mature, CD4⁺ en/of CD56⁺ hematologische maligniteiten, in het bijzonder extra-nodaal NK/T cel lymfoom, myeloïd sarcoom/acute myeloïde leukemie, T cel lymfoblastische leukemie/lymfoom en bepaalde mature T-cel lymfomen en leukemie. [8] Genetisch onderzoek van BPDCN levert frequent complexe genomische aberraties op. [6]

Een snelle ziekteprogressie met toenemende beenmergaantasting en ontwikkeling van cytopenie is kenmerkend voor BPDCN. Patiënten werden tot voor kort standaard behandeld met chemotherapie, gevolgd door stamceltransplantatie. Na frequente initiële complete remissie na intensieve chemotherapie treedt echter in de meeste gevallen snel recidief op en ondanks deze behandelingen schommelde de gemiddelde overleving tussen 10 en 16,5 maanden. [6] De komst van nieuwe, doelgerichte therapieën, bracht een spectaculaire prognoseverbetering met zich mee. Tagraxofusp is een recombinant proteïne dat uit enerzijds het diphtheria toxine en anderzijds humaan interleukine-3 (IL-3) is opgebouwd. Dit medicament wordt intraveneus toegediend en werkt als een cytotoxine dat selectief bindt op de IL-3 receptor CD123, die tot expressie wordt gebracht in BPDCN. [10] Behandeling met tagraxofusp, al dan niet gevolgd door stamceltransplantatie, leidde in een klinische studie met 47 patiënten tot een 1- en 2-jaarsoverleving van respectievelijk 59% en 52%. [10] Op basis van deze studie werd tagraxofusp als eerste doelgerichte therapie voor de behandeling van BPDCN goedgekeurd door de FDA. [11] In Europa is deze behandeling echter helaas nog niet

verkrijgbaar en wordt dus ook niet vergoed. Daarnaast zijn ook andere, veelbelovende studies gaande, die het effect onderzoeken van onder meer de Bcl-2-inhibitor venetoclax, hypomethylerende agentia en anti-CD123 CAR T cel therapieën. [12]

CONCLUSIE

BPDCN is een erg zeldzame hematologische ziekte met klassiek een infauste prognose. Aangezien de ziekte zich vaak initieel presenteert met huidletsels, kan de dermatoloog een belang-

rijke rol spelen in het diagnostisch proces. Klinische waakzaamheid en een huidbiopsie zijn in deze gevallen noodzakelijk voor het stellen van de juiste diagnose en een tijdige start van de behandeling. Naast behandeling met chemotherapie gevolgd door een stamceltransplantatie, is nu ook recent tagraxofusp beschikbaar. Het gebruik van deze doelgerichte therapie gaat gepaard met een duidelijke verbetering van de prognose.

SAMENVATTING

Blastic plasmacytoid dendritische cel neoplasma is een zeer zeldzame hematologische ziekte die vooral voorkomt bij oudere mannen en zich initieel meestal presenteert met huidletsels. Het aanvankelijk vaak indolent gedrag en soms onschuldig, hematoomachtig aspect van de huidletsels, staat in scherp contrast met de typische, snelle systemische uitbreiding en kan een tijdige diagnose en behandeling in het gedrang brengen. Door de opkomst van nieuwe doelgerichte therapieën is de prognose van deze ziekte spectaculair verbeterd. Wij presenteren een interessante casus van een 16-jarige jongen met een solitair, geïndureerd, hematoomachtig letsel op het been, dat reeds enkele maanden aanwezig was alvorens de patiënt de dermatoloog consulteerde.

TREFWOORDEN

blastair plasmacytoid dendritische cel neoplasma – CD123-inhibitoren

SUMMARY

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm is a very rare hematologic malignancy that typically occurs in elderly males and most often primarily presents with skin lesions that can have an indolent behaviour and sometimes quite innocent, bruise-like aspect. This contrasts sharply with the rapid systemic involvement that is typically described in this disease, and can impair a timely diagnosis and start of therapy. The use of new targeted therapies recently has led to a spectacular improvement of the prognosis. We present an interesting case of a 16-year old boy with a solitary, indurated, bruise-like lesion on the leg that had been present for several months before the patient consulted the dermatologist.

KEYWORDS

blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

LITERATUUR

1. Swiecki M, Colonna M. Unraveling the functions of plasmacytoid dendritic cells during viral infections, autoimmunity, and tolerance. *Immunol Rev* 2010;234:142-62.
2. Petrella T, Dalac S, Maynadié M, et al. CD4+ CD56+ cutaneous neoplasms: a distinct hematological entity? *Am J Surg Pathol*. 1999;23:137-46.
3. DiGiuseppe JA, Louie DC, Williams JE, et al. Blastic natural killer cell leukemia/lymphoma: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:1223-30.
4. Brody JP, Allen S, Schulman P et al. Acute agranular CD4-positive natural killer cell leukemia. *Comprehensive clinicopathologic studies including virologic and in vitro culture with inducing agents*. *Cancer*. 1995;75:2474-83.
5. Facchetti F, Cigognetti M, Fisogni S, Rossi G, Lonardi S, Vermi W. Neoplasms derived from plasmacytoid dendritic cells. *Mod Pathol*. 2016;29:98-111.
6. Jaffe ES, Harris NL, Vardiman J, Arber DA, Campo E. *Hematopathology*, 2e ed. Elsevier Health Sciences, 2016.
7. Jegalian AG, Buxbaum NP, Facchetti F et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica*. 2010;95:1873-9.
8. Cota C, Vale E, Viana I et al. Cutaneous manifestations of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm—morphologic and phenotypic variability in a series of 33 patients. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:75-87.
9. Brunetti L, Di Battista V, Venanzi A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm and chronic myelomonocytic leukemia: a shared clonal origin. *Leukemia* 2017;31:1238-40.
10. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *N Engl J Med*. 2019;380:1628-37.
11. Jen E, Gao X, Li L, et al. FDA approval summary: tagraxofusp-erzs for treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Clin Cancer Res*. 2020;26:532-6.
12. Sapienza MR, Pileri A, Derenzini E, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: state of the art and prospects. *Cancers (Basel)* 2019;11:595.

CORRESPONDENTIEADRES

Laura Gadeyne

E-mail: gadeynelaura@gmail.com



Het harlekijnsyndroom als sleutel tot de diagnose van het syndroom van Sjögren

E. Meulewaeter¹, K. Vossaert², E. Coussens², S. Lanssens²

Een jongedame van 18 jaar raadpleegt voor de eerste maal de dermatologische praktijk omwille van een opvallende roodheid ter hoogte van de linker gelaatshelft die enkel optreedt bij het sporten. Bij navragen blijkt dat zelfs bij grote inspanningen de contralaterale gelaatshelft amper zweet. Daarnaast ondervindt zij tijdens het sporten ook pijnklachten in de rechterarm. Systeemanamnestisch blijken frequente episodes van spanningshoofdpijn, prikkende ogen, vermoeidheidsklachten en gevoeligheid voor het ontwikkelen van blessures. Er is geen relevante persoonlijke medische voorgeschiedenis. In de familiale anamnese zien we reumatisch lijden en psoriasis bij de grootvader van moederskant psoriasis bij de moeder.



Figuur 1 Scherp afgeijnde flushing vanaf de middellijn.

Bij klinisch onderzoek komen geen afwijkingen naar voren. De pupillen zijn isocoor en de pupilreflexen zijn intact. De foto's die de patiënte meebrengt, tonen een scherp afgeijnde flushing vanaf de middellijn over de volledige linker gelaatshelft. De rechter gelaatshelft heeft een bleke huidskleur. Het klinisch beeld past bij het harlekijnsyndroom.

Als vervolgonderzoek wordt een CT van de schedel, hals en longtoppen verricht, die geen afwijkingen toont. Een MRI van de hersenstam toont geen cerebrale afwijkingen, doch men ziet multipale kleine cysten bilateraal in de parotisklier passend bij het syndroom van Sjögren. Echografie van de speekselklieren een maand later toont eveneens een beeld verenigbaar met het Sjögren-syndroom. Autoimmun-serologie toont een ANF-titer van 1:5120 met positieve anti-SSA en anti-SSB. De diagnose van het syndroom van Sjögren met harlekijnteken wordt bij deze patiënte gesteld.

DISCUSSIE

Het harlekijnsyndroom werd voor het eerst beschreven door Lance, et al. in 1988. [1] Het is een zeldzame aandoening van het autonoom zenuwstelsel gekenmerkt door het plots optreden van de afwezigheid van flushing en zweten ter hoogte van een gelaatshelft bij warmte of fysieke activiteit. Vrouwen worden opvallend meer getroffen door deze aandoening dan mannen. Bij 60% van de patiënten wordt geen onderliggende oorzaak gevonden. In dit geval ziet men steeds een benigne verloop. Het harlekijnsyndroom wordt evenwel secundair gezien als complicatie bij chirurgie, ruimte-innemende processen, aandoeningen van de hersenstam of dissectie van de arteria carotis. [2,3] De pathologie van dit syndroom bestaat uit het uitblijven van sport-, warmte- of emotiegeïnduceerde flushing en zweten aan een gelaatshelft door ipsilaterale schade van de sympathische zenuwen die vertrekken uit het T2- of T3-neuron

¹ ASO/aio dermatologie, Dermatologie Maldegem, België

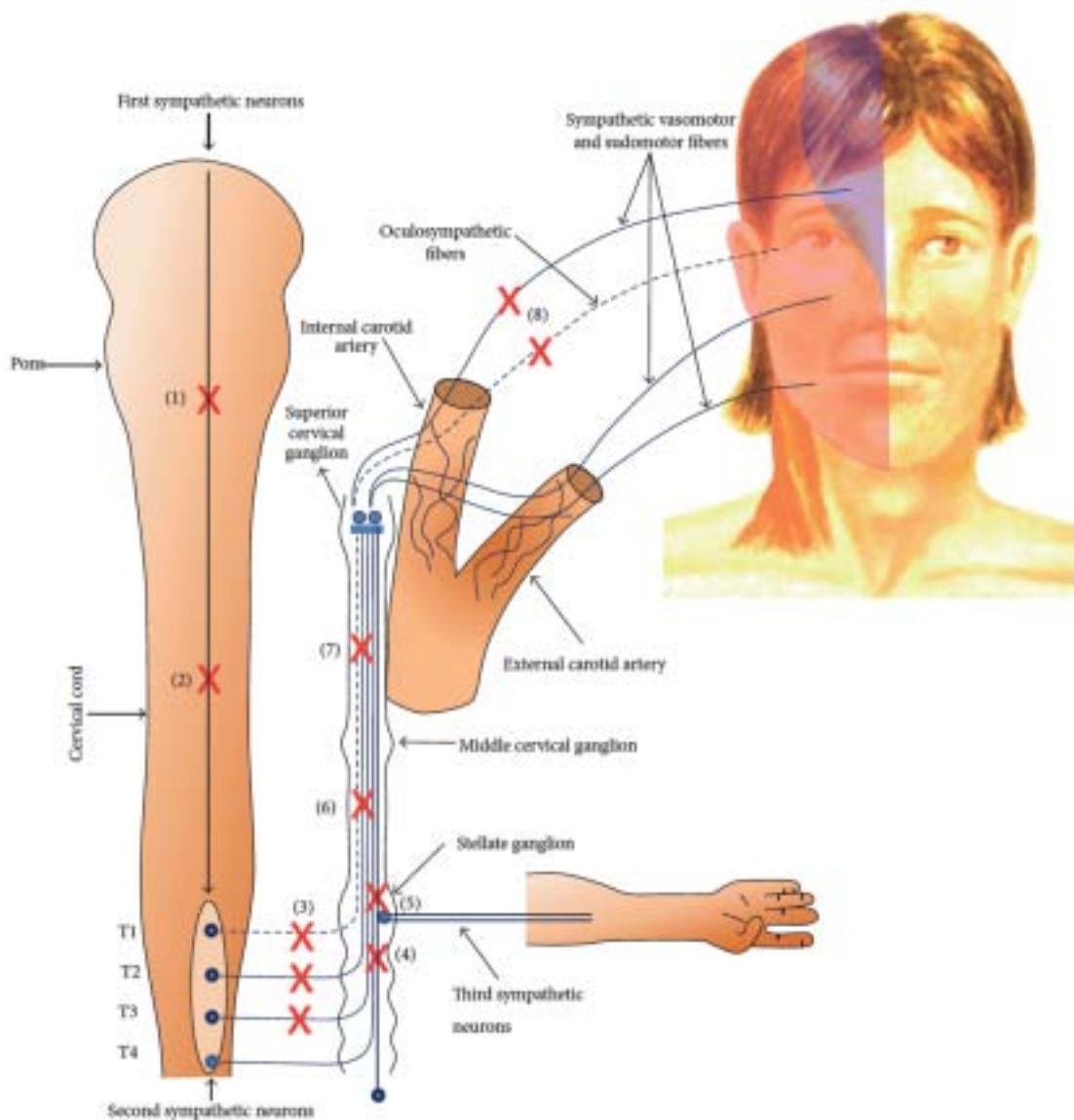
² Dermatoloog, Dermatologie Maldegem, België

op hun verloop tussen het ganglion stellare en het superieure cervicale ganglion. Schade proximaal van het ganglion stellare kan ook sudo- en vasomotorische innervatie van de arm, nek en romp aantasten. Het mechanisme van axonale schade of degeneratie in een primair harlekijnsyndroom is nog niet bekend. Frequent treedt aan de contralaterale zijde compensatoire orthosympathische hyperstimulatie op met hyperhidrosis en flushing. [2,4] Deze secundaire symptomen vormen vaak de hulpvraag van deze patiënten.

Het harlekijnteken kan ook gezien worden binnen andere (partiële) autonome syndromen. Zo ziet men dat ongeveer 40% van de patiënten tevens een Horner-syndroom vertoont met ptose, miose en enoftalmie. Daarnaast kunnen deze symptomen worden gezien binnen een gegeneraliseerde

dysautonomie, het syndroom van Holmes-Adie alsook het syndroom van Ross. [2,5] Recente literatuur postuleert dat deze partiële dysautonome syndromen behoren tot een spectrum. Hierbij bestaat het syndroom van Ross uit een triade van segmentale anhidrose, atone pupillen en areflexie en wordt het syndroom van Holmes-Adie gekenmerkt door atone pupillen en areflexie. (4–6) Deze syndromen zijn benigne, maar zijn traag progressief.

Nader onderzoek van deze patiënte leidde tot de diagnose van het syndroom van Sjögren. In 2011 werd door Luong *et al.* een casus beschreven waarin het Ross-syndroom wordt geassocieerd aan het syndroom van Sjögren. Men verwijst hierbij naar autoimmune autonome neuropathieën die soms als complicatie worden gezien van het Sjögren-syndroom. [7] Zo beschreef



Figuur 2: Mogelijke locaties van axonale schade in het harlekijnsyndroom (Algahtani H, Shirah B, Algahtani R, Alkahtani A. Idiopathic harlequin syndrome manifesting during exercise: A case report and review of the literature. *Case Rep Med.* 2017;2017.) [3]

Kondo *et al.* een autoimmune autonome ganglionopathie, die gekarakteriseerd wordt door positieve ganglionaire acetylcholinereceptor antilichamen, bij Sjögren-syndroom. [8] Daarnaast werden enkele casussen gepubliceerd waarbij een ANA-positiviteit wordt gezien bij patiënten met het Ross-syndroom. [9,10] Anderzijds weerlegt Mishra *et al.* dat de axonale schade in het Ross-syndroom enkel te wijten is aan een auto-immuun proces met een case serie van 11 patiënten met het Ross-syndroom waarbij geen enkele patiënt ANA, SSA of SSB positiviteit vertoont.

SAMENVATTING

Een 18-jarige jongedame bemerkt een opvallende roodheid ter hoogte van de linker gelaatshelft tijdens het sporten terwijl de andere gelaatshelft bleek en droog blijft. Gelijktijdig ontwikkelt zij pijnklachten in de rechterarm. In rust ziet men geen bijzonderheden. Dit klinisch beeld past bij het harlekijnsyndroom (HS). Uitwerking aan de hand van medische beeldvorming leidt tot de diagnose van het Sjögren-syndroom. HS is een zeldzame aandoening van het autonoom zenuwstelsel en komt vaak idiopathisch voor. Dit syndroom kan evenwel secundair worden gezien als complicatie bij chirurgie, ruimte-innemende processen, aandoeningen van de hersenstam of dissectie van de arteria carotis. Het harlekijnteken kan men zien bij Horner-, Holmes-Adie- of Ross-syndroom. De aanwezigheid van een mogelijke associatie tussen HS en Sjögren-syndroom is op heden nog een punt van discussie. Gezien de mogelijke onderliggende pathologie zijn een adequaat neurologisch onderzoek en medische beeldvorming steeds aangewezen bij het optreden van HS.

TREFWOORDEN

harlekijnsyndroom – unilaterale flushing van het gelaat – Sjögren-syndroom – Ross-syndroom

CONCLUSIE

Het harlekijnsyndroom is een zeldzame aandoening van het autonoom zenuwstelsel die veelal idiopathisch is, maar ook secundair en binnen uitgebreidere autonome syndromen kan worden gezien. Bij deze patiënte werd een onderliggend syndroom van Sjögren gediagnosticeerd, doch de aanwezigheid van een mogelijke associatie tussen deze beide aandoeningen staat nog ter discussie. Deze casus wil het belang van aanvullend neurologisch onderzoek en medische beeldvorming onderstrepen.

SUMMARY

An 18 year old woman complains of flushing of the left side of her face during exercise, while the other side remains pale and dry. Concomitantly she develops pain in the right arm. Clinical examination at rest showed no abnormalities. This clinical image is referred to as harlequin syndrome (HS). Further investigations revealed an underlying Sjogren's syndrome. HS is a rare disorder of the autonomic nervous system and is often idiopathic. Though, this syndrome can be seen secondary to surgery, tumours, brainstem disorders or a dissection of cervical carotid artery. The harlequin sign can be seen in Horner, Holmes-Adie's and Ross syndrome. For now, the possible association between HS and Sjogren's syndrome remains a point of discussion. Adequate neurological investigation and imaging are highly recommended in HS because of the possible underlying pathology.

KEYWORDS

harlequin syndrome – unilateral flushing of the face – Sjogren's syndrome – Ross syndrome

LITERATUUR

1. Lance JW, Drummond PD, Gandevia SC, Morris JGL. Harlequin syndrome: the sudden onset of unilateral flushing and sweating. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(5):635–42.
2. Willaert WIM, Scheltinga MRM, Steenhuisen SF, Hiel JAP. Harlequin syndrome: two new cases and a management proposal. *Acta Neurol Belg*. 2009;109(3):214–20.
3. Algahtani H, Shirah B, Algahtani R, Alkahtani A. Idiopathic harlequin syndrome manifesting during exercise: A case report and review of the literature. *Case Rep Med*. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5342593>.
4. Guilloton L, Demarquay G, Quesnel L, De Charry F, Drouet A, Zagnoli F. Dysautonomic syndrome of the face with Harlequin sign and syndrome: three new cases and a review of the literature. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(11):884–91.
5. Tascilar N, Tekin NS, Erdem Z, Alpaya A, Emre U. Unnoticed dysautonomic syndrome of the face: Harlequin syndrome. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2007;137(1–2):1–9.
6. So YM, Shin DI, Park SH, Ji SK. Harlequin syndrome with crossed sympathetic deficit of the face and arm. *J Korean Med Sci*. 2005;20(2):329–30.
7. Luong MS, Jomir L, Labauge P, Dandurand M, Meunier L, Stoebner PE. Ross syndrome with sweating anomaly associated with Sjögren syndrome: an infrared thermographic case study. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(1):80–1.
8. Kondo T, Inoue H, Usui T, Mimori T, Tomimoto H, Vernino S, et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy with Sjögren's syndrome: significance of ganglionic acetylcholine receptor antibody and therapeutic approach. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2009;146(1–2):33–5.
9. Vasudevan B, Sawhney MPS, Vishal S. Ross syndrome with ANA positivity: A clue to possible autoimmune origin and treatment with intravenous immunoglobulin. *Indian J Dermatol*. 2010;55(3):274–6.
10. Ababneh OH, Khamees AA, Qiblawi SMK. Classic triad of ross syndrome with diffuse autonomic dysfunction and positive antinuclear antibody titre. *Neuro-Ophthalmology*. 2012;36(4):138–42.

CORRESPONDENTIEADRES

Evelyn Meulewaeter

E-mail: info@dermatologiemaldegem.be



Pityriasis versicolor: een zeldzame atrofische variant

M. Stolting¹, B. Heykants², P.A.F.A. van Neer³

Pityriasis versicolor (PV) is de meest frequent voorkomende oppervlakkige schimmelinfectie van de huid, veroorzaakt door lipide-afhankelijke gisten van het geslacht *Malassezia*. [1,2] Van dit geslacht blijkt de *M. globosa* de overheersende soort te zijn, zo niet de enige van belang in de etiologie van PV. [2] Klinisch presenteert PV zich met scherp begrensde licht schilferende maculae die qua kleur kunnen variëren van roodgekleurde tot hypo- en hypergepigmenteerde maculae. Kenmerkend van dit huidbeeld is dat deze voornamelijk op het bovenste deel van de romp en het hoofd-halsgebied voorkomen. [3] Een zeldzame klinische variant hiervan is de atrofische vorm.

CASUS

Een 33-jarige vrouw met huidtype 4 kwam op het spreekuur met sinds 15 jaar bestaande lichte en donkere vlekken op de rug, waarvan sommige een ovale tot ronde depressie hadden (figuur 1). De laesies presenteerden zich initieel als donkerbruin gekleurde maculae (figuur 2), waarvoor zij intermitte-

rend mometasonfuroaat-zalf (Elocon®) gebruikte. Vervolgens ontwikkelde deze plekken zich in de loop van de tijd tot hypopigmenteerde laesies met een depressie in de huid. De depressies presenteerden zich dus in de langer bestaande maculae en niet in de nieuwe plekken. Ondanks het staken van mometasonfuroaat bleven de depressie bestaan.



Figuur 1. Hypopigmenteerde maculae met depressie.

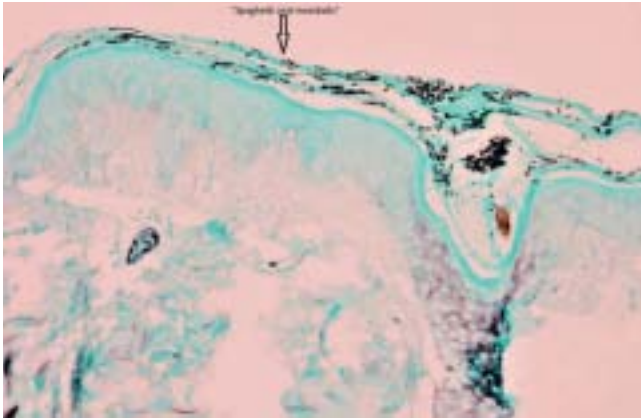


Figuur 2. Donkerbruin gekleurde maculae.

¹ Arts-assistent, Da Vinci Clinic, Beerse en AZ Turnhout, België

² Dermatoloog, Da Vinci Clinic, Beerse en AZ Turnhout, België

³ Dermatoloog, Da Vinci Clinic, Beerse, België



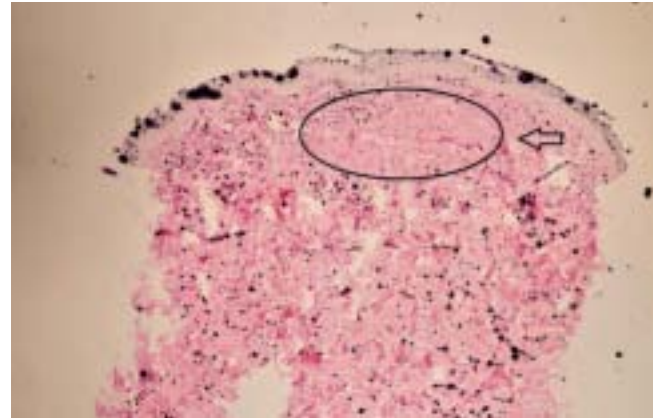
Figuur 3. Hyfen en sporen.

Er werden 2 bipten afgenomen: één uit een recent ontstane, onbehandelde, donkerbruin gekleurde macula en de andere uit een langer bestaande hypogepigmenteerde laesie. In beide bipten werden er in de hoornlaag talrijke hyfen en sporen geobserveerd (figuur 3), die beiden duiden op het beeld van PV. In de recente laesie werd er normaal collageen in de dermis gezien en was er geen sprake van verdunning of atrofie. Uit het tweede bipt, afkomstig van de langer bestaande en behandelde laesie, werd er op sommige plekken in de dermis naast normaal collageen ook een afname van elastische vezels gezien (figuur 4). Dit werd aangetoond middels een elastica-kleuring. Er is dus een zekere graad van anetodermie te zien, en in dit kader mogelijk ten gevolge van PV.

De patiënte werd gedurende 3 weken behandeld middels itraconazol 100 mg per dag systemisch en nadien nizoralcreme topicaal. Vier weken na start van bovengenoemde therapie trad er al een duidelijke klinische verbetering op. De hypo- en hypergepigmenteerde maculae waren geheel verdwenen en de atrofische laesies bleken ook reeds bijgetrokken te zijn. Helaas is er nog geen 6 maanden follow-up.

DISCUSSIE

De atrofische variant van PV wordt zelden aangetroffen en de etiologie van atrofie is niet volledig bekend. Er zijn de afgelopen jaren meerdere hypothesen getoetst die het langdurig gebruik van topicale corticoiden als een mogelijke oorzaak aanduiden. Hierdoor zou immers de collageensynthese en de mitotische activiteit van de keratinocyten geremd worden. [2,4,5] Tevens wordt er ook gespeculeerd dat een onderbroken huidbarrière, veroorzaakt door Malassezia-infectie zorgt voor een verhoogde penetratie van topicale steroïden en hierdoor ook kan zorgen voor atrofie. [6] Zo blijkt uit een casus van Yang et al [6], dat er bij appliceren van topicale steroïden over het gehele lichaam alleen atrofie gezien werd in de PV-regio's. Bij corticosteroïden geïnduceerde atrofie is het belangrijkste morfologisch aspect een reductie in het collageen met een minder uitgesproken afname van elastische vezels. Bij atrofiërende PV daarentegen is er elastolyse zonder enige significante verzwakking in het collageenraamwerk. [7] Dit impliceert dat het atrofische aspect van PV mogelijk niet direct gerelateerd kan worden aan het gebruik van topicale corticosteroïden. Ook bij onze patiënt werd er in de dermis



Figuur 4. Afname van elastische vezels.

normaal collageen aangetroffen met daarnaast op sommige plaatsen weinig of geen elastische vezels.

Uit recentere studies blijkt dat er bij PV een gemengde reactie van T-helper 1 (Th-1) en T-helper 2 (Th-2) immuunrespons op *Malassezia* plaatsvindt, die lijkt op een type IV-hypersensitiviteitsreactie of ook wel een delayed-type hypersensitivity reactie (DTH) genoemd. Het normale mechanisme van deze reactie begint bij de presentatie van een antigeen, in dit geval *Malassezia*, aan de T-lymfocyten in de nabijgelegen lymfeklieren. Na contact van T-cellen met de gepresenteerde antigenen worden antigeenspecifieke Th-cellen gevormd, namelijk de Th-1 en Th-2 subgroep. [3]

Bij PV is de Th-1 subgroep dominant en zorgt voor de productie van onder andere interferon (IFN) γ , IL-1 β en tumor necrosis factor (TNF)- α die mogelijk een rol spelen bij de epidermale atrofie en elastolyse. IFN- γ zorgt voor de rekrutering en activering van histiocyten die waarschijnlijk een bron vormen voor elastase en zo de dermale elastolyse kunnen verklaren. [3,6,8,9]

Daarnaast is er ook gezien dat activatie van *Malassezia* in de hoornlaag de synthese van pro-inflammatoire cytokines zoals IL-1 β en TNF- α verhoogd. Deze inflammatoire cytokines remmen de nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signalering van keratinocyten en leiden tot apoptose en verminderde proliferatie van keratinocyten waardoor er epidermale atrofie kan ontstaan. [3,4,6]

De prognose van PV atroficans is gunstig in vergelijking met andere atrofische huidziekten. [9] Zo bleek er bij bovengenoemde patiënte na vier weken een duidelijke verbetering van de atrofische laesies middels topicale en systemische antimycotica. Uit de verschillende casuïstiek blijkt er echter veel variatie te zijn in de genoemde differentiaaldiagnose. Hierbij werden vele atrofische dermatosen genoemd, zoals anetoderma, antrophoderma van Pasini en Pierini, Morfea, parapsoriasis, mycosis funguosis, cutis laxa, acrodermatitis chronica atroficans, necrobiosis lipidica, pityriasis rubra pilaris en sarcoidosis. [6,8]

Deze casus laat zien dat de atrofische vorm van PV ook in de differentiaal diagnose van atrofische huidaandoeningen moet worden opgenomen.

SAMENVATTING

In deze casus wordt een atypische variant van pityriasis versicolor beschreven bij een 33-jarige vrouw die zich presenteerde met atrofische laesies over de romp. De diagnose is gebaseerd op het klinisch beeld en histologisch onderzoek. De pathogenese van deze atrofie blijft nog onduidelijk, maar er zijn in de afgelopen jaren meerdere hypothesen getoetst. Er wordt verondersteld dat het gaat om een type IV-hypersensitiviteitsreactie op antigenen geproduceerd door het *Malassezia* geslacht. Daarnaast is er ook gekeken naar het gebruik van topicale steroïden en het ontstaan van atrofie. Na behandeling met itraconazol 100 mg en lokale antischimmelmiddelen werd er al na vier weken een duidelijke klinische verbetering gezien.

TREFWOORDEN

pityriasis versicolor atroficans

SUMMARY

In this case, an atypical variant of pityriasis versicolor is described in a 33-year-old woman who presented with atrophic lesions on the trunk. The diagnosis is based on the clinical presentation and histological examination. The pathogenesis of this atrophy remains unclear, but several hypotheses have been tested in recent years. It is believed to be a type IV hypersensitivity reaction to antigens produced by the *Malassezia* genus. In addition, the use of topical steroids and the development of atrophy have also been examined. After treatment with itraconazole 100 mg and topical antifungals, clinical improvement was seen as early as four weeks.

KEYWORDS

pityriasis versicolor atroficans

LITERATUUR

1. Crespo-Erchiga V, Gómez-Moyano E, Crespo M. [Pityriasis versicolor and the yeasts of genus *Malassezia*] La pitiriasis versicolor y las levaduras del género *Malassezia*. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:764-71.
2. Romano C, Maritati E, Ghilardi A, Miracco C, Mancianti F. A case of pityriasis versicolor atrophicans. *Mycoses*. 2005;48:439-41.
3. Crowson AN, Magro CM. Atrophying tinea versicolor: a clinical and histological study of 12 patients. *Int J Dermatol*. 2003;42:928-32.
4. Haiduk J, Treudler R, Ziemer M. Atrophying tinea versicolor with epidermal atrophy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14:740-743.
5. Tatnall FM, Rycroft RJ. Pityriasis versicolor with cutaneous atrophy induced by topical steroid application. *Clin Exp Dermatol*. 1985;10: 258-261.
6. Yang YS, Shin MK, Haw CR. Atrophying pityriasis versicolor: is this a new variant of pityriasis versicolor? *Ann Dermatol*. 2010;22:456-459.
7. Allegue F, Fachal C, Gonzalez-Vilas D, Zulaica A. Atrophying pityriasis versicolor. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:455-457.
8. Levy JM, Magro C. Atrophying pityriasis versicolor as an idiosyncratic T cell-mediated response to *Malassezia*: a case series. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:730-735.
9. Moon SY, Lee WJ, Lee SJ, Kim DW, Jang YH. Pityriasis versicolor atrophicans: Is it true atrophy or pseudoatrophy? *J Cutan Pathol*. 2016;43:187-189.

CORRESPONDENTIEADRES

Marit Stolting

E-mail: maritstolting@gmail.com



Shiitake dermatitis

Ch. Vanhoutte¹, P. van Mierlo²

Het klinisch beeld van flagellate dermatitis (streepvormige, erythemateuze letsels) kan passen bij verschillende diagnosen. In deze casus was het eten van shiitake paddenstoelen de meest waarschijnlijke oorzaak.

CASUS

Een 68-jarige dame presenteerde zich op de poli dermatologie naar aanleiding van een branderige dermatose sinds 2 dagen. Deze begon initieel op de handpalmen maar breidde progressief uit naar gelaat en lichaam. Zij beweerde niet gekrabbt te hebben. Verder voelde zij zich algemeen goed. Dermatologische voorgeschiedenis was blanco. Uit de medische voorgeschiedenis bleek diabetes (waarvoor metformine) en artrose (waarvoor tramadol). Recent werd geen nieuwe medicatie gestart.

Bij klinisch onderzoek zagen we erythemateuze maculae op het voorhoofd en opvallende erythemateuze streepvormige maculae ter hoogte van de flanken en de mediale zijde van de ledematen. Daarnaast werden in de nek enkele maculopapuleuze letsels vastgesteld.

BESPREKING

Bij het voorkomen van dergelijke streepvormige erythemateuze letsels zijn er een aantal differentieel diagnostische mogelijkheden. Zo werd dermografisme klinisch uitgesloten. Ook was er geen recent contact met planten dus leek ook een fyto(foto)dermatitis onwaarschijnlijk. Bij verdere anamnese bleek dat zij 2 dagen voor aanvang van de klachten een voor haar onbekende paddenstoelenmix had gegeten in een restaurant; zodoende vermoedden we dat de dermatose werd veroorzaakt door shiitakes (shiitake dermatitis). Dit fenomeen werd voor het eerst beschreven door Nakamura in 1977. [1] Sindsdien zijn er talloze casussen gepubliceerd, voornamelijk in Azië maar ook in het westen, waar men de paddenstoelen meer en meer consumeert. De dermatose met streperige, jeukende, erythemateuze letsels ontstaat typisch 24-48 uur na het eten van (half)rauwe shiitake paddenstoelen (*Lentinus edodus*) en trekt spontaan weg na 1-3 weken. Behandeling is, indien gewenst, symptomatisch met koelzalf en antihistaminica. Meest waarschijnlijk is de oorzaak een toxische (en dus geen allergische) reactie op het polysacharide lentinan. [1-4] Om de differentieel diagnose aan te vullen, melden we dat een dergelijke flagellate dermatitis ook kan voorkomen bij dermatomyositis, borstkanker, de ziekte van Still en bij patiënten onder chemotherapie met bleomycine, docetaxel en peglomycine.

SAMENVATTING

Het klinisch beeld van flagellate dermatitis (streepvormige, erythemateuze letsels) kan passen bij verschillende diagnosen. In deze casus was het eten van shiitake paddenstoelen de meest waarschijnlijke oorzaak.

TREFWOORDEN

flagellate dermatitis, shiitake dermatitis

SUMMARY

Flagellate dermatitis can have several causes, hereby we present a case most likely caused by eating of shiitake mushrooms.

KEYWORDS

flagellate dermatitis, shiitake dermatitis

LITERATUUR

1. Nakamura T. Toxicoderma caused by shiitake (*Lentinus edodus*). *J Clin Dermatol.* 1997;31:65-8.
2. Mak R, Wakelin S. Shiitake dermatitis: the first case reported from a European country. *Br J Dermatol.* 2006;154: 800-1.
3. Yamamoto T, Nishioka K. Flagellate erythema. *Int J Derm.* 2006;46: 627-31.
4. Czarnecka A, Kreft B, Marsch W. Flagellate dermatitis after consumption of Shiitake mushrooms. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31:187-90.

CORRESPONDENTIEADRES

Charlotte Vanhoutte

E-mail: charlotte@vanhoutte.be

¹ Aios, dermatologie, Zuyderland ziekenhuis, Heerlen en UZ Leuven

² Dermatoloog, Zuyderland ziekenhuis, Heerlen



Lichen sclerosus bij transgender vrouw

J.F.J. Rovers¹, J.W.M. Maas², M. Prins³

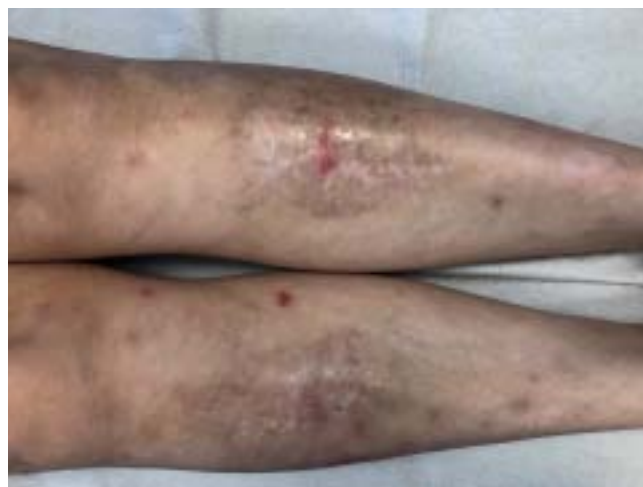
Op onze vulvopoli presenteerde zich een 68-jarige transgender vrouw (personen die zijn geboren als man, maar zich identificeren als vrouw) met sinds 2 jaar jeukklachten vulvair. Zij onderging in 1998 op 44-jarige leeftijd een neovaginaplastiek in het Amsterdam UMC.

Op 55-jarige leeftijd presenteerde zij zich reeds bij een collega in verband met een tweetal laesies op de onderbuik en in de pubisregio. Histopathologisch onderzoek van beide laesies liet toen het beeld van een lichen sclerosus zien. Toentertijd werd screening door de reumatoloog verricht, waarbij geen aanwijzingen werden gevonden voor systemisch sclerodermie. Vier jaar later toonde histopathologisch onderzoek van een vijftal laesies op scheenbenen en romp het beeld van een bulleuze morphea. De familieanamnese vermeldt sclerodermie bij een zoon.



Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een neovagina waarbij de geslachtsaanpassende littekens vrijwel niet meer te zien waren. Over de gehele vulva werd een ivoorwitte scherp begrensde verkleuring met enkele ulceraties (na krabben) doorlopend tot perineum en perianaal gezien. Er was een nauwe introïtus vaginae met enkele ecchymosen. Er waren geen voor maligniteit suspecte laesies. In de pubisregio, beide areolae, de flanken en op de beide scheenbenen werden scherp begrensde gehypopigmenteerde maculae gezien, met op de scheenbenen enige sclerosering.

Op basis van het klinisch beeld werd de diagnose genitale en extragenitale lichen sclerosus gesteld. Initiële behandeling van het vulvaire en perianale gebied vond plaats middels clobetasol-17-propionaat 0.05% zalf 1dd 1 maand dagelijks, daarna 5 dagen/week 1dd in combinatie met vaseline/parafine zalf. Patiënte had 2 maanden na deze behandeling geen jeuk meer en het klinisch beeld liet een duidelijke verbetering zien.



In de pubisregio, beide areolae, de flanken en op de beide scheenbenen werden scherp begrensde gehypopigmenteerde maculae gezien, met op de scheenbenen enige sclerosering.

¹ Anios Dermatologie, Máxima Medisch Centrum Veldhoven/Eindhoven

² Gynaecoloog, Máxima Medisch Centrum Veldhoven/Eindhoven

³ Dermatoloog, Máxima Medisch Centrum Veldhoven/Eindhoven

BESPREKING

Lichen sclerosus is een veelvoorkomende chronische inflammatoire huidaandoening die zich kenmerkt door voortschrijdende sclerosering van de huid met verlies van architectuur. Jeuk, branderigheid en pijnklachten staan op de voorgrond. Het komt voor bij zowel volwassenen als kinderen. De grootste groep wordt waarschijnlijk gevormd door postmenopauzale vrouwen, echter betrouwbare prevalentiecijfers voor beide seksen ontbreken. Lichen sclerosus komt voornamelijk voor in het anogenitale gebied, hoewel bij 20% van de patiënten ook extragenitale laesies optreden. [1]

Lichen sclerosus wordt veelal gezien als een chronische, gelokaliseerde, door lymfocyten gemedieerde dermatose, maar het precieze mechanisme is onbekend. Er zijn aanwijzingen dat erfelijke aanleg en auto-immuunfactoren betrokken zijn bij de pathogenese. [2,3] Daarnaast is het Koebner fenomeen (isomorf prikkelfenomeen) kenmerkend. Hierbij ontstaan nieuwe laesies na traumata/irritatie. Zo kan lichen sclerosus ontstaan in het litteken van een episiotomie na een bevalling, maar bijvoorbeeld ook bij chirurgische wonden, radiotherapie en zonverbranding. [2,4,5,6] Hoewel niet aangetoond, wordt lichen sclerosus bij mannen geassocieerd met occlusie van de urethra en micro-incontinentie. [2] De distributie van lichen sclerosus volgt dan de lokalisaties waar contact met urine is, zowel bij mannen als bij vrouwen. [7]

Behandeling van lichen sclerosus vindt doorgaans plaats met lokale corticosteroiden. Naast het verminderen van de klachten, zorgt dit ervoor dat de maligneïtekans (4-6,7% bij vrouwen en 2,6-5,8% bij mannen) en de kans op phimosis bij mannen reduceert. [8,9]

Een neovagina is een chirurgisch gecreëerde vulvo-vaginale anatomie bij transgender vrouwen, die lijkt op de vulvo-vaginale anatomie van cisgender vrouwen. Dit wordt gevormd uit non-genitale huid transplantaties, penisweefsel, scrotaal weefsel en/of darmweefsel. [10] In 2017 is reeds een case report verschenen van een transgender vrouw waarbij lichen sclerosus van de neovagina werd gediagnosticeerd. [11] Hierin wordt verondersteld dat lichen sclerosus bij een neovagina kan

worden verklaard door de constructie van de neovagina met weefsel van zowel de penis als het scrotum. Echter is de betrokkenheid van het perianale gebied niet te verklaren, gezien het feit dat cisgender mannen gewoonlijk geen perianale betrokkenheid van hun lichen sclerosus hebben. [11]

Onze patiënte heeft wel perianale betrokkenheid. De vaginale betrokkenheid was niet te beoordelen vanwege de nauwe introitus vaginae. De verdeling van de aangedane huid bij deze neovagina is opvallend hetzelfde als bij cisgender vrouwen, zowel perivulvair als perianaal (volgens de 'figure of 8'). Het ontstaan van lichen sclerosus bij deze transgender vrouw is niet terug te voeren op het effect van het Koebner fenomeen in littekens na haar operatie, daar de littekens niet zichtbaar waren en er typische verdeling was zoals deze ook bij cisgender vrouwen wordt gezien. Daarnaast is deze vrouw continent voor urine, waardoor incontinentie niet als oorzaak voor het ontstaan van haar lichen sclerosus kan worden gezien.

Er is tegenstrijdige literatuur over de invloed van oestrogenen en androgenen op het ontstaan van lichen sclerosus. De hoge incidentie van lichen sclerosus bij postmenopauzale vrouwen suggereert een pathogene rol van het verminderd aanwezig zijn van oestrogenen. Het beschermende effect van oestrogenen kon in studies echter niet worden aangetoond. [12] Bij transgender vrouwen is er mogelijk wel een verhoogd risico op auto-immuunziekten vanwege de oestrogensuppletie. [10] Onze patiënte had slechts korte tijd behandeling met hormonen. Welke hormonen zij kreeg en hoe lang precies, valt niet te achterhalen; maar anamnestic geeft ze aan al na enkele maanden te zijn gestopt vanwege te veel bijwerkingen. Gezien de tijd tussen het toedienen van deze hormonen en het ontstaan van haar vulvaire lichen sclerosus, is het niet waarschijnlijk dat dit een relatie heeft met de inductie van haar lichen sclerosus of morphea.

Het beloop van de dermatologische diagnoses bij onze patiënte is opvallend. Op 55-jarige leeftijd werd een histologisch bevestigde extragenitale lichen sclerosus vastgesteld. Er was geen langdurige follow-up. Op 59-jarige leeftijd werd



zij opnieuw gezien met eveneens histologisch bevestigde bulleuze morphea, welke na behandeling met corticosteroiden lokaal uitbluste. Recent werd, op 68-jarige leeftijd, de klinische diagnose genitale lichen sclerosus vastgesteld. In de status wordt niet teruggevonden of bij de eerste diagnose lichen sclerosus ook vulvair is gekeken. In de literatuur wordt het voorkomen van co-existente auto-immuun aandoeningen naast lichen sclerosus met regelmaat gemeld. Morphea wordt ook beschreven. Meest voorkomende auto-immuun ziektes zijn auto-immuun thyreoïditis (12-16%), alopecia areata, vitiligo, pernicioze anemie en diabetes mellitus type I. [13] De aanwezigheid van een co-existente auto-immuun dermatose, samen met de positieve familieanamnese die een

genetische component impliceert, lijken de grootste verklaring voor het ontstaan van lichen sclerosus bij deze transgender vrouw te zijn. Het blijft echter fascinerend dat dit ziektebeeld bij deze transgender vrouw hetzelfde klinisch beeld laat zien als bij cisgender vrouwen.

CONCLUSIE

Bij deze 68-jarige transgender vrouw werd de diagnose lichen sclerosus gesteld. Mogelijk spelen co-existente auto-immuun-dermatose en genetische predispositie een rol bij het ontstaan hiervan. Het Koebner fenomeen, evenals incontinentie en oestrogeensuppletie verklaren het ontstaan ervan onvolgende.

SAMENVATTING

Een 68-jarige transgender vrouw presenteert zich op onze vulvopoli met een klinisch beeld van lichen sclerosus. Op haar 55^{ste} werd zij gediagnostiseerd met extragenitale lichen sclerosus op haar onderbuik en pubisregio en op haar 59^{ste} met bulleuze morphea op haar scheenbenen en romp. Deze eerdere laesies zijn na behandeling niet meer actief. De vulvaire lichen sclerosus wordt behandeld met clobetasol-17-propionaat 0.05% zalf. De vraag blijft hoe dit beeld valt te verklaren. Kort wordt aangestipt welke factoren een mogelijke rol kunnen spelen bij het ontstaan van lichen sclerosus bij deze specifieke patiënte.

TREFWOORDEN

neovagina – lichen sclerosus – transgender

SUMMARY

A 68 years old transgender female is seen on our outpatient department for lichen sclerosus. Aged 55 she was diagnosed with extragenital lichen sclerosus on her abdomen and pubic area. When she was 59 years old she developed lesions on the shin and back that were diagnosed by biopsy as being bullous morphea. After treatment, these former lesions are not active anymore. The vulvar lichen sclerosus is treated with clobetasol-7-propionate 0.05% ointment. A lot of questions remain, regarding the etiology and which factors might have played a role in the development of lichen sclerosus in this particular patient.

KEYWORDS

neovagina – lichen sclerosus – transgender

LITERATUUR

1. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Anogenitale lichen sclerosus, 27 maart 2012.
2. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *Br J Dermatol*. 2018;178:839–853.
3. Farrell AM, Marren P, Dean D, et al. Lichen sclerosus: evidence that immunological changes occur at all levels of the skin. *Br J Dermatol* 1999; 140:1087–92.
4. Tegner E, Vrana I. Lichen sclerosus et atrophicus appearing in old scars of burns form welding sparks. *Acta Derm Venereol*. 2001; 81(3):211
5. Tournillac I, Dandurand M, Guillot. Bullous lichen sclerosus after radiotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125(2):121-3.
6. Pock L. Koebner phenomenon in lichen sclerosus et atrophicus. *Dermatologica*. 1990;181(1):76-7.
7. Edmonds EV, Hunt S, Hawkins D, et al. Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:730–7.
8. Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar lichen sclerosus: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2020;12:11-20 <https://doi.org/10.2147/IJWH.S191200>
9. Taneja Y, Ram P, Dhaked SK, Sen TK. Squamous cell carcinoma penis in a case of urethral stricture due to lichen sclerosus balanitis xerotica obliterans: a case report and review of literature. *Journal of clinical and diagnostic research* 2017;11(7): PD17–PD18. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/26330.10254>
10. Mundluru SN, Larson AR. Medical dermatologic conditions in transgender women. *Int J Womens Dermatol*. 2018 Dec;4(4):212-5.
11. McMurray SL, Overholser E, Patel T. A transgender woman with anogenital lichen sclerosus. *JAMA Dermatol*. 2017 12;153(12):1334-5.
12. Chi C C, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska, F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2011(12), CD008240. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008240.pub2>
13. Kreuter A, Wischniewski J, Terras S, Altmeyer P, Stücker M, Gambichler T. Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1157-1162. doi:10.1016/j.jaad.2012.04.003

CORRESPONDENTIEADRES

Jessica Rovers

E-mail: Jessica.rovers@mmc.nl/jessicarovers@live.nl



Jeuk zonder huidafwijkingen ... als standaardtherapie niet helpt

T.V.M. Bruijn¹, H. Bing Thio², D.M.W. Balak³, P.M.J.H. Kemperman⁴

Al jarenlang domineren lokale corticosteroïden en systemische antihistaminica het therapeutisch speelveld voor de behandeling van chronische jeuk, met niet altijd een goede respons. Nieuwe farmacotherapeutische strategieën tegen chronische pruritus zijn in opkomst met andere aangrijpingspunten dan het blokkeren van histamine. In dit overzicht worden off-label anti-jeuk geneesmiddelen besproken die bekend zijn in de dagelijkse praktijk en ingezet kunnen worden wanneer de standaardtherapie onvoldoende effect sorteert.

Jeuk is een van de meest voorkomende symptomen in de dagelijks dermatologische praktijk, met een geschatte prevalentie van 36.2%. [1,2] Chronische jeuk wordt, mede door de heterogeniteit, vaak beschouwd als een klinisch zeer uitdagend symptoom om te behandelen. Jeuk kent zowel dermatologische als niet-dermatologische oorzaken, waaronder neurologische-, interne- of psychologische aandoeningen (tabel 1). Ondanks een brede diagnostische aanpak wordt de oorzaak van chronische jeuk bij 8-15% van de gevallen niet aangetoond. Langdurige jeukklachten hebben een sterk negatieve invloed op de kwaliteit van leven van een patiënt,

waarbij met name stemmings- en slaapproblemen op de voorgrond staan. Een biopsychosociale benadering, waarbij er niet alleen aandacht is voor de biomedische aspecten, maar ook voor de psychische en sociale factoren, is dan ook essentieel voor deze patiëntengroep. [3]

De focus van de behandeling van jeuk ligt vaak bij algemene leefstijladviezen, indifferente lokale therapieën en het (indien aanwezig) behandelen van dermatologische aandoeningen die jeuk kunnen veroorzaken, zoals urticaria, atopisch eczeem of psoriasis. Hierbij wordt vaak additioneel een oraal antihistaminicum voorgeschreven om zo de (acute) jeuk te onderdrukken. De werking van systemische antihistaminica berust op de blokkade van H₁-receptoren waardoor vrijgekomen histamine uit mestcellen niet meer kan binden. Door het antihistaminerg effect is deze behandeling erg effectief bij histamine-gemedieerde oorzaken zoals urticaria. Bij niet histamine-gemedieerde vormen van jeuk zijn antihistaminica zelden effectief.

PATHOGENESE

Jeuk is, samen met pijn, het hoofdonderdeel van de nociceptie (het vermogen van een organisme om weefselbeschadiging of dreigende weefselbeschadiging waar te nemen) en kan een manifestatie zijn van vele oorzaken. Het ontstaan van jeuk is een complex en nog niet volledig opgehelderd mechanisme. De essentie kan worden herleid in de epidermis waar onder invloed van jeuk-stimulerende mediators (pruritogenen) uiteinden van neuronen in de epidermis hypersensitief raken. Dit fenomeen wordt neuronale sensitisatie genoemd. We onderscheiden histaminerge C-vezels (histamine-gevoelig, minder betrokken bij pijn-, temperatuur- en mechanische prikkels) en de non-histaminerge C-en Aδ-vezels (histamine-ongevoelig, sterk betrokken bij pijn-, temperatuur- en mechanische prikkels). Onder de pruritogenen vallen onder andere amines

Tabel 1. Meest bekende aandoeningen zonder primaire huidafwijkingen die chronische jeuk kunnen veroorzaken.

Metabole en endocriene aandoeningen	- Chronische nierinsufficiëntie - Leveraandoeningen met/zonder cholestase - Hyperparathyreoïdie - Hyper- en hypothyreoïdie - Diabetes mellitus - IJzer deficiënties
Infectieuze aandoeningen	- HIV en AIDS - Parasitaire infecties - Virale hepatitis
Haematologische aandoeningen	- Polycythemia vera - Paraneoplastisch waaronder lymfomen
Neurologisch	- Multiple sclerose (MS) - Notalgia paraesthetica - Brachioradiale jeuk - Post-herpetische jeuk - Verschillende neuropathieën
Psychogeen	- Depressieve stoornissen - Infestatiwaan - Angststoornissen - Eetstoornissen - Drugsmisbruik

¹ Arts, Dijklander ziekenhuis, Purmerend & Amsterdam UMC locatie VUmc

² Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, LangeLand ziekenhuis, Zoetermeer

⁴ Dermatoloog Dijklander ziekenhuis, Purmerend & Amsterdam UMC locatie AMC

(histamine, serotonine), neuropeptides (substance-P, opioïden), en verschillende pro-inflammatoire cytokines (IL-4/13, IL-17, IL-31, TSLP). Het actiepotentiaal wordt vervolgens doorgegeven door ongemijneliseerde afferente C-vezels en A δ -vezels via de dorsale ganglion naar het ruggenmerg waarna ze via de spinothalamische banen bij de thalamus uitkomen. Vanuit de thalamus worden deze stimuli doorgevoerd naar diverse hersengebieden resulterend in de gewaarwording van jeuk. [2] Waar acute jeuk voornamelijk wordt veroorzaakt door histamine-sensitieve neuronen, wordt chronische jeuk meer veroorzaakt door non-histaminerge neuronen. Meerdere receptoren en neurotransmitters zijn betrokken bij het doorgeven en verwerken van deze jeuk stimuli van het perifere naar het centrale zenuwstelsel. Het zijn deze receptoren waarop nieuwe systemische therapieën zich richten.

SYSTEMISCHE MEDICATIE BIJ CHRONISCHE PRURITUS

Neurokinine-1-receptorantagonist

Een bekende receptor voor het ontstaan van pruritus stimuli is neurokinine-1 (NK-1) die wordt geactiveerd door substantie P, een neuropeptide en neurotransmitter die betrokken is bij meerdere processen in het centraal zenuwstelsel en de huid waaronder pijn, depressie en misselijkheid. NK-1 receptorantagonisten, zoals aprepitant, serlopitant en tradipitant, blokkeren de binding van substantie P met als gevolg verminderde pro-inflammatoire cytokine productie en verminderde mast cel activatie. Oorspronkelijk ingezet bij de behandeling van door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid wordt aprepitant al langer ingezet tegen pruritus en prurigo nodularis. [4,5] Nieuwere NK-1 remmers (serlopitant en tradipitant) zijn nog in ontwikkeling en bieden wellicht een beter alternatief in de toekomst.

Anti-epileptica

Een van de huidig meest effectieve behandelingen van neuropathische en uremische jeuk zijn gabapentine en pregabaline, anticonvulsiva die overprikkelde zenuwen in het centrale zenuwstelsel tot rust brengen. Beide zijn analogen van neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA), een belangrijke inhiberend neurotransmitter die de doorgifte van pruritogenen via neuronen in het ruggenmerg naar de hersenen dempen. [1,11] De werking berust deels op remming van de calciumkanalen en vervolgens voortgeleiding van de actiepotentiaal. Circa 38% van de Nederlandse dermatologen schrijft wel eens een anti-epilepticum voor tegen chronische pruritus, waarbij de voorkeur uitgaat naar gabapentine ten opzichte van pregabaline (65% versus 35%). [6]

Antidepressiva

Antidepressiva worden in Nederland door circa 53% van de dermatologen ingezet bij chronische pruritus. [6] Tricyclische antidepressiva (TCA) zoals amitriptyline (bij ouderen nortriptyline) zijn effectief tegen neuropathische jeuk en jeuk zonder huidafwijkingen. Doxepine en mirtazapine kunnen worden ingezet tegen uremische-, cholestatische- en paraneoplastische jeuk. Daarnaast worden selectieve serotonineopnameremmers (SSRI's) ook met enige regelmaat succesvol ingezet, met name paroxetine. Andere SSRI's die worden ingezet zijn onder an-

dere fluoxetine en sertraline. [1,6,8] Aan neuropeptiden waaronder serotonine wordt een sleutelrol toegeschreven in het pathofysiologisch verband tussen depressie en jeuk. Depressieve patiënten ervaren twee keer zo snel chronische jeuk en minstens 32% van psychiatrische patiënten rapporteren klachten van chronische jeuk. [1]

Opioïden

Opiaatreceptorantagonisten staan al jarenlang bekend als klassieke centraal werkende analgetica. Intussen worden ze internationaal steeds vaker ingezet tegen jeuk. μ -, κ - en δ -opiat receptoren liggen verspreid over het gehele centrale en perifere zenuwstelsel, inclusief de zenuwuiteinden van de huid. De rol van de verschillende opiat receptoren is uitgebreid bestudeerd, echter blijft de rol van δ -opiat receptoren onbekend. Daarentegen worden de μ - en κ -receptoren beter begrepen waarbij een disbalans tussen activatie van beide receptoren in het ruggenmerg leidt tot neurale sensitisatie met als gevolg jeuk. [2,7] Voorbeelden van opioïden die op beide receptoren aangrijpen zijn onder andere nalbupine en butorfanol. Er zijn casuïstieke successen beschreven over de intranasale toepassing van butorfanol bij chronische jeuk; dit is echter nog niet verkrijgbaar in Nederland. [12] Desalniettemin blijken ook de specifieke μ -opiatreceptorantagonisten die in Nederland wel beschikbaar zijn als middelen voor alcoholverslaving, waaronder nalmefeen, naloxon en naltrexon, effectief voor jeuk, met name bij cholestatische pruritus. Het bijwerkingenprofiel (misselijkheid, braken, sufheid) beperkt de toepasbaarheid. [1,8]

Orale immunosuppressiva en immunomodulenta

Het immuunsysteem speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van jeuk, met name bij inflammatoire aandoeningen zoals atopische eczeem. De door de dermatoloog 'klassieke' voorgeschreven immunosuppressiva waaronder glucocorticosteroiden, methotrexaat (MTX), ciclosporine (CsA), azathioprine (AZA) en thalidomide sorteren vaak onvoldoende effect bij chronische pruritus zonder huidafwijkingen. Voorts moeten behandelingen met deze middelen naast hun wisselende effectiviteit vaak vroegtijdig gestaakt worden vanwege bijwerkingen. [1] De rol van deze immunosuppressiva lijkt met name te zijn weggelegd voor jeuk geassocieerd met inflammatoire huidaandoeningen.

Biologics

Veel hoop is gevestigd op de rol van biologics in de behandeling van jeuk. Gezien de jonge leeftijd zijn er tot op heden weinig wetenschappelijke studies over de effectiviteit van biologics bij chronische jeuk. Wel zijn er enkele casuïstische beschrijvingen waarin dupilumab (IL-4/13) effectief is ingezet bij uremische pruritus, prurigo nodularis, bulleus pemphigoid en jeuk zonder huidafwijkingen. [8,14,15] Ook IL-31 wordt als een belangrijke mediator beschouwd bij chronische pruritus. Ook voor anti-IL-31 biologics zoals nemolizumab is de effectiviteit met name beschreven bij de inflammatoire aandoeningen atopisch eczeem en prurigo nodularis. [12] Omalizumab, anti-IgE, kan naast chronische urticaria ook effectief zijn tegen cholinerge pruritus. [13]

Januskinase (JAK) remmers

Januskinasen (JAK) behoren tot de groep intracellulaire enzymen die de signaaltransductie van verscheidene cytokinen, interferonen en groeifactoren mediëren en zij spelen hierdoor een sleutelrol bij diverse immuunreacties. Ook jeuk wordt veroorzaakt door enkele van deze JAK-gemedieerde cytokinen via de 'janus kinase (JAK) / signal transducer and activation of transcription (STAT)' systeem. JAK-remmers blokkeren dit JAK/STAT traject met als gevolg een anti-inflammatoir effect. Momenteel wordt de werking van tofacitinib, baricitinib en abrocitinib onderzocht bij chronische inflammatoire huidaandoeningen zoals atopisch eczeem en psoriasis. [11]

OVERIGE THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN

Naast het geven van systemische medicatie, kunnen ook niet-medicamenteuze behandelingen verlichting van klachten bieden. Fototherapie (UVB-TL01) wordt vanwege de immunosuppressieve en anti-inflammatoire effecten regelmatig ingezet voor de behandeling van inflammatoire dermatosen zoals atopisch eczeem en psoriasis. Fototherapie kan een zinvolle behandeling zijn wanneer systemische geneesmiddelen gecontra-indiceerd zijn, zoals bij patiënten met uremische jeuk of de oudere patiënt met polyfarmacie.

Stress verminderende therapieën kan eveneens een uitkomst bieden. Expositie aan stress kan jeukklachten en de wens tot krabben verergeren met als gevolg een vicieuze cirkel tussen krabben en toenemende jeuk. Cognitieve gedragstherapie kan hierbij een uitkomst zijn waarbij er wordt aangeleerd hoe men dit gedrag kan doorbreken. Daarnaast kunnen acupunctuur, mindfulness, psycho-educatie en ontspanningstherapie als aanvullende behandelingen worden ingezet. [1,8]

CONCLUSIE

Het einde van de eeuw van de antihistaminica als alleenheerser in de behandeling van jeuk is in zicht. Met nieuwe farmacologische behandelmodaliteiten in opkomst staat er een ruimer behandelarsenaal klaar met hopelijk betere effectiviteit en een gunstiger veiligheidsprofiel om patiënten met langdurige jeuk te helpen. Desondanks blijft de behandeling van chronische jeuk een therapeutische uitdaging waarbij iedere jeukpatiënt een persoonlijke multimodale en biopsychosociale aanpak verdient.

SAMENVATTING

Chronische pruritus, oftewel chronische jeuk, wordt gedefinieerd als een continue sensatie die krabgedrag uitlokt en die langer dan 6 weken aanhoudt. Het is een frequent voorkomend en een klinisch zeer relevant symptoom met een grote ziektelast. Een zeer breed scala aan dermatologische en niet-dermatologische aandoeningen kunnen ten grondslag liggen aan chronische jeuk. Wanneer er geen dermatose aanwezig is wordt er gesproken over pruritus of unknown origin (pruritus sine materia). Hierbij moet er extra aandacht worden besteed aan niet-dermatologische oorzaken. Mede door de heterogene en complexe pathogenese van jeuk zijn er hedendaags nog weinig effectieve en gerichte systemische behandelingen tegen jeuk zonder aanwijsbare oorzaak. On-label medicatie als lokale differentia in combinatie met systemische antihistaminica sorteren vaak onvoldoende effect bij deze groep. Inmiddels worden er meerdere systemische geneesmiddelen off-label ingezet om chronische jeuk aan te pakken; middelen die ingrijpen op onder andere het zenuwstelsel en het immuunsysteem.

TREFWOORDEN

chronische pruritus – jeuk – antihistaminica – systemische behandeling

SUMMARY

Chronic pruritus, or chronic itch, is defined as a continuous sensation which leads to scratching behavior and is present for a minimum duration of 6 weeks. It is a very common and clinically very relevant symptom with a high disease burden. Chronic itch may be due to a wide range of dermatologic as well as systemic diseases. When no primary skin lesions are present, thorough clinical examination of the patient should be performed to diagnose underlying non-dermatologic causes. As a result of the heterogenic and complex pathogenesis of pruritus only few effective systemic antipruritic have been described. In daily life, physicians often treat chronic pruritus patients with topical therapy and emollients in combination with systemic antihistamines. However, the majority of chronic pruritus cases may be unresponsive to these conventional treatments. New systemic antipruritic therapies targeting the immune and nervous system have arisen and are already used 'off-label' in the daily practice.

KEYWORDS

chronic pruritus – itch – antihistamines – systemic treatment

LITERATUUR

1. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019 Apr; 1;99(5):469-506.
2. Yosipovitch G, Riseb JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142: 1375-90.
3. Tey HL, Wallengren J, Yosipovitch G. Psychosomatic factors in pruritus. *Clin Dermatol.* 2013;31:31-40.
4. Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkötter C, Luger TA. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One.* 2010;5:3-7.
5. Booken N, Heck M, Nicolay JP, Klemke CD, Goerdts S, Utikal J. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2011;164:665-83.
6. Kouwenhoven TA, van de Kerkhof PCM, Kamsteeg M. Use of systemic treatment in patients with chronic pruritus: a survey of dermatologists in the Netherlands. *Acta Dermato-Venereologica.* 2019(99)3:304-8.
7. Bigliardi PL, Bigliardi-qi M. Chapter 18: Peripheral Opioids. In: Carstens E, Akiyama T, editors. *Itch – mechanisms and treatment* [Internet]. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis; 2014. p. 1-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK200922/>.
8. Fazio SB, Yosipovitch G. Pruritus: overview of management [internet]. www.uptodate.com, geraadpleegd juli 2020.
9. Kursewicz C, Valdes-Rodriguez R, Yosipovitch G. Methotrexate in the treatment of chronic itch in the geriatric population. *Acta Derm Venereol.* 2020 Jan 23.
10. Steinhoff M, Cevikbas F, Ikoma A, Berger TG. Pruritus: management algorithms and experimental therapies. *Semin Cutan Med Surg.* 2011 Jun;30(2):127-37.
11. Raveena Khanna BA, et al. Intranasal butorphanol rescue therapy for the treatment of intractable pruritus: a case series from the Johns Hopkins Itch Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2020 (83):5.
12. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, et al. Trial of nemolizumab in moderate-to-severe prurigo nodularis. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):706-16.
13. Hasan SB, et al. Cholinergic pruritus responding to omalizumab, *Clin Exp Dermatol.* 2020;Mar;45(2):264-6.
14. R. Stanger R, Oyola R. Dupilumab as a treatment for generalized idiopathic pruritus: a report of two cases. *B J Derm.* June 2020;182(6):1494-5.
15. Wieser JK, Mercurio MG, Somers K. Resolution of treatment-refractory prurigo nodularis with dupilumab: a case series. *Cureus.* 2020 Jun 21;12(6):e8737. doi: 10.7759/cureus.8737.

CORRESPONDENTIEADRES

Patrick Kemperman

E-mail: p.m.kemperman@amsterdamumc.nl



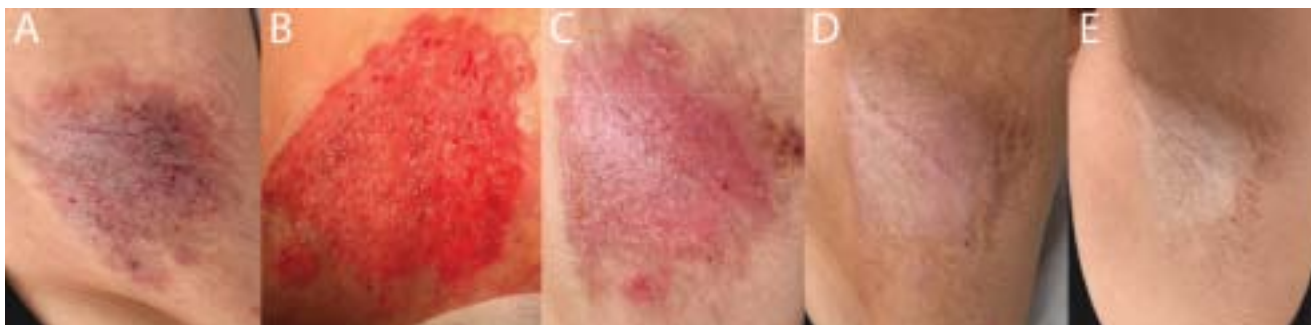
Hailey-Hailey in remissie na Er:YAG-laser

V.L.R.M. Verstraeten

Morbus Hailey-Hailey is een acantholytische dermatose die de levenskwaliteit ernstig beïnvloedt. Het is een huidziekte die zich al op jong volwassen leeftijd manifesteert in de huidplooiën en daar tot branderige, pijnlijke erosies leidt, die dagelijks last geven. Er is veel schaamte en de psychosociale impact is groot. Tot op heden is de therapie met name symptomatisch van aard. De laatste jaren is een alternatieve behandeling met botuline toxine A (BTX-A) en naltrexone beschreven. In onze patiënt populatie zien we uitstekend resultaat met ablatieve Er:YAG-lasertherapie.

Morbus Hailey-Hailey is een acantholytische genodermatose die autosomaal dominant overerft en zich typisch tussen de 2^e en 4^e decade manifesteert. Het is een zeldzame dermatose met een geschatte incidentie van 1:50.000. [1,2] De ziekte wordt veroorzaakt door een mutatie in het ATP2C1-gen dat codeert voor de calcium pomp hSPCA1 in het Golgi-apparaat. Een verstoorde calcium huishouding leidt tot een abnormale maturatie en transport van desmosomale eiwitten waardoor de gevormde desmosomen verzwakt zijn. Tape-stripping leidt dan ook tot een klinisch zichtbare acantholyse, i.e. een erosie. Naast frictie, dragen hitte, zweten en bacteriële kolonisatie bij aan de ontwikkeling van M. Hailey-Hailey plaques. De ziekte uit zich met name in de huidplooiën, i.e. axillair (figuur 1A), inguinaal, submammair, en in de hals. De huidletsels geven veel klachten van pijn, branderigheid en zijn vaak onwelriekend door bacteriële surinfectie. Therapie is tot op heden gericht op het onderdrukken van de inflammatoire respons op de acantholyse door middel van topicale corticosteroiden of systemische immuunsuppressie, en het voorkomen van bacteriële kolonisatie met behulp van topicale antiseptica.

Door de grote impact op de kwaliteit van leven heeft men door de jaren heen gezocht naar een meer definitieve eradicaatie van M. Hailey-Hailey huidletsels. In het verleden werd reeds chirurgische excisie verricht evenals in enkele gevallen laser ablatie met verdampende lasers waaronder de CO₂-laser (10.600 nm) en Er:YAG-laser (2940 nm). [3] Gezien M. Hailey-Hailey uitgebreide arealen kan betreffen, is men vaak beperkt in conventionele chirurgische methodes. Laser is hierbij een alternatieve techniek die zeker in geval van Er:YAG-laser een zeer precieze gecontroleerde ablatie toelaat waarbij grote arealen huid tot op gecontroleerd niveau afgeschaafd kunnen worden. Met klassieke dermabrasie zijn ook mooie resultaten beschreven, doch deze is enigszins inferieur aan laser ablatie gezien de juiste diepte op elk punt van de Hailey-Hailey plaque minutieus bepaald moet en deze verschillend is naar gelang de dikte van de acanthose en per locatie. Wanneer op teveel plaatsen in de plaque te ondiep geableerd is, treedt binnen enkele weken recidief op en heeft de behandeling geen resultaat. Anderzijds, wanneer te diepe ablatie is verricht, zal littekenweefsel ontstaan wat niet alleen ontsierend is



Figuur 1: Er:YAG-laser ablatie (Burane, Bloomedical, Benelux) van een M. Hailey-Hailey plaque in de axilla links van een 43-jarige patiënte. Een erosieve livide-erythemateuze plaque (1A), status onmiddellijk na laser therapie (1B), een reeds nagenoeg geheelde plaque 1 week na laser (1C), een gehypopigmenteerde macula 8 weken na laser (1D), en 6 maand na laser (1E). Figuur aangepast van Sprengers et al. Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie 2017.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+ en GROW, School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht; tevens Dermatoloog, Dermadok Huidkliniek, Antwerpen

maar ook functioneel beperkend kan zijn. Dit laatste is zeker van belang in het genitale gebied waar scrotaal, vulvair of periaanaal gelaserd wordt. Daar zit ook de grote meerwaarde van de Er:YAG-laser die door zijn hoge absorptie capaciteit in water, nagenoeg geen warmteschade in de diepte veroorzaakt (in tegenstelling tot de CO₂-laser) en dus ideaal is voor het genitale gebied maar ook de hals, submammaire en axillaire huidplooien waar anders al snel hypertrofische littekens kunnen ontstaan.

Er:YAG-laser ablatie van de epidermis tot in het papillaire derm (figuur 1B - status onmiddellijk na behandeling) herstelt binnen enkele weken met een prachtige huidkwaliteit tot gevolg. De nieuw gevormde huid na ablatie is gehypopigmenteerd maar heeft een even flexibele textuur als de omgevende niet behandelde 'gezonde' huid. Het grootste voordeel is dat het een eenmalige laserbehandeling betreft en de behandelde huidarealen langdurig in remissie blijven. In één behandelingsessie wordt een huidareaal van ongeveer 7 cm x 6 cm gelaserd. Daartoe wordt, met name in de huidplooien, tot nabij de maximale dagdosis met natriumbicarbonaat gebufferde lidocaine 1% met adrenaline gebruikt. Na de operatie wordt geadviseerd het behandelde gebied vet te houden met emolliëns, waarboven vette gazen en een absorberend verband. Ongeacht het feit dat grote huidarealen behandeld worden en ook 'gevoelige' gebieden behandeld worden, treedt binnen 2 tot 3 weken herstel op (figuur 1C - status na 1 week) en is de huidtextuur na 6 weken helemaal zoals de omringende 'gezonde' huid (figuur 1D - status na 8 weken; figuur 1E - status na 6 maanden). Onmiddellijk na de behandeling kan de M. Hailey-Hailey rondom het behandelde areaal plots opspelen/ontwikkelen maar zal vervolgens na korte topicale behandeling met steroïden of spontaan weer verdwijnen. Indien grote huidgebieden zijn aangedaan, zeker als ook meerdere huidplooien bij obesitas betrokken zijn, en het een kwetsbare, minder mobiele, oudere patiënt met comorbiditeiten betreft, is lasertherapie mogelijk toch te ingrijpend. In dat geval is klassieke symptoombestrijding met topicale corticosteroïden en antiseptica, systemische interventies met antibiotica en/of immuunsuppressie, of een alternatieve therapie met BTX-A of naltrexone een betere behandeloptie.

BTX-A is een neurotoxine afkomstig van de bacterie *Clostridium botulinum* dat de neuromusculaire signaaloverdracht blokkeert en de vrijstelling van acetylcholine in de zweetklieren inhibeert. [4] BTX-A-injecties leiden tot denervatie van de zweetklieren waardoor maceratie in de huidplooien en daarbij ook de kans op bacteriële surinfectie vermindert. Beide zijn bekende triggers voor het ontstaan van M. Hailey-Hailey plaques. Er zijn meerdere casestudies verschenen waaronder een studie waarbij per huidgebied gemiddeld 4 tot 5 BTX-A injectie sessies met een interval van 3 à 4 weken plaatsvonden. Daarbij is de follow-up wisselend van meer dan 1 jaar tot nabij 3 jaar met in de meeste gevallen complete of partiële remissie. De BTX-A behandeling zou slechts een mild ongemak geven tijdens en na de injecties, en geen bijwerkingen. (1)

“Een eenmalige behandeling met de Erbium-YAG laser leidt tot langdurige remissie.

Na Erbium-YAG laser ablatie is de huidtextuur vergelijkbaar met de omgevende niet-behandelde huid, doch wel gehypopigmenteerd.”

Sinds enkele jaren wordt ook naltrexone in lage dosis gebruikt bij de behandeling van M. Hailey-Hailey. Hierbij wordt 3 tot 4,5 mg naltrexone 's avonds geadviseerd waarbij na 2 weken herstel vanuit de randen van de plaque gezien wordt en remissie 2 maand na start gerapporteerd is. [5] Wanneer de naltrexone gestopt wordt, flakkert de M. Hailey-Hailey weer snel op. [5] Naltrexone wordt in sommige gevallen ook samen met magnesiumchloride gegeven waarbij het versterkt werkzaam zou zijn. [6] De achterliggende gedachte bij naltrexone is dat opioïd receptoren in keratinocyten tot expressie komen en hier een belangrijke rol spelen in wondheling. Naltrexone zou met name μ -opioïd receptoren inhiberen in de basale keratinocyt en tot versterkte cellulaire adhesie leiden. Daarnaast is naltrexone ook een toll-like receptor 4 antagonist en downstream signaling van deze receptor beïnvloedt de calcium huishouding en dus mogelijk de kwaliteit van de gevormde desmosomale structuren in keratinocyten. De bijwerkingen van naltrexone betreffen met name hoofdpijn, gastrointestinale klachten evenals 'levendige dromen'. [7]

Met zijn na jaren blijvende remissie en fantastisch cosmetische resultaat is laser ablatie met de Er:YAG-laser in onze ervaring de beste behandeloptie voor een 'jonge' patiëntenpopulatie. Het blijft een vrij ingrijpende behandeling onder lokale anesthesie met een gedurende 2 tot 3 weken zorgvergende erosie waardoor het minder geschikt is voor de kwetsbare, weinig mobiele, oudere patiënt. In deze gevallen is een alternatieve of symptomatische aanpak beter.

SAMENVATTING

Morbus Hailey-Hailey is een acantholytische genodermatose met een forse impact op de kwaliteit van leven. Tot op heden bestaat de therapie met name uit een symptomatische aanpak waarbij de exacerbaties met systemische antibiotica dan wel immuunsuppressie worden behandeld. In de recente literatuur zijn hoopvolle resultaten met botuline toxine A-injecties en naltrexone beschreven. In onze patiëntenpopulatie geeft Er:YAG-laser ablatie een zeer goed resultaat. Een éénmalige behandeling onder lokale anesthesie, met herstel binnen de 2 tot maximaal 3 weken, leidt tot een gehypopigmenteerde macula met normale huidtextuur, die jaren in remissie blijft.

TREFWOORDEN

M. Hailey-Hailey – botuline toxine – naltrexone – Er:YAG-laser

SUMMARY

Morbus Hailey-Hailey is an acantholytic genodermatosis with an enormous impact on the quality of life. Until now, therapy remains mostly symptomatic, using systemic interventions with antibiotics or immunosuppressive drugs to treat flares. Recent literature shows promising results for botulinum toxin A injections and naltrexone. In our patient population we mostly use Er:YAG laser therapy with great results so far. A one-time laser treatment under local anaesthesia results in a superficial wound that heals within 2 to 3 weeks, and replaces the erosive Hailey-Hailey plaque into a slightly hypopigmented macule, that remains in remission for several years.

KEYWORDS

M. Hailey-Hailey – botulinum toxin – naltrexone – Er:YAG-laser

LITERATUUR

1. Koeyers WJ, Van Der Geer S, Krekels G. Botulinum toxin type A as an adjuvant treatment modality for extensive Hailey-Hailey disease. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(4):251-4.
2. Missiaen L, Dode L, Vanoevelen J, Raeymaekers L, Wuytack F. Calcium in the Golgi apparatus. *Cell Calcium.* 2007;41(5):405-16.
3. Farahnik B, Blattner CM, Mortazie MB, Perry BM, Lear W, Elston DM. Interventional treatments for Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):551-8 e3.
4. Lowe N, Campanati A, Bodokh I, Cliff S, Jaen P, Kreyden O, et al. The place of botulinum toxin type A in the treatment of focal hyperhidrosis. *Br J Dermatol.* 2004;151(6):1115-22.
5. Albers LN, Arbiser JL, Feldman RJ. Treatment of Hailey-Hailey disease with low-dose naltrexone. *JAMA Dermatol.* 2017;153(10):1018-20.
6. Alajmi A, Jfri A, Lovett A. Hailey-Hailey disease treated successfully with naltrexone and magnesium. *JAAD Case Rep.* 2019;5(9):760-2.
7. Segal D, Macdonald JK, Chande N. Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD010410.

CORRESPONDENTIEADRES

Valerie Verstraeten

E-mail: Valerie.verstraeten@gmail.com



L-PRF in de wondzorg

SNOT IS HOT! Snap je het plaatje?

M. Bonny¹, H. Weedaeghe², E. Suys³

De behandeling van ulcera is een uitdagende, arbeidsintensieve en daardoor weinig aantrekkelijke tak van de dermatologie. De aanpak bestaat uit behandeling van de onderliggende etiologie van het ulcus en een lege artis wondzorg. Deze laatste bestaat uit het creëren van een optimaal wondmilieu. Hierop ontstond de laatste decenia een wildgroei aan actieve wondverbanden. Desondanks blijft het aantal recalcitrante ulcera aanzienlijk. Het gebruik van bloedplaatjesconcentraten is niet nieuw, maar gebrek aan efficiëntie en hoge kostprijs stonden een routinematig gebruik in de weg. Met de komst van L-PRF is hierin verandering gekomen en een veelbelovende techniek aan het wondzorg-palet toegevoegd.

Leukocyte-Platelet Rich Fibrin (L-PRF) is een tweede generatie plaatjesconcentraat bereid uit autoloog bloed en bedoeld voor topisch gebruik. [1] In 1993 werd plaatjesconcentraat in de vorm van een peri-operatieve weefsellijm voor het eerst toegepast en is sindsdien wijd verspreid in de reconstructieve en maxillofaciale heelkunde vanwege wondhelende eigenschappen. [2] L-PRF onderscheidt zich van de andere plaatjesconcentraten door de aanwezigheid van leukocyten en een fibrinematrix (figuur 1). [3] De fibrine matrix zorgt niet alleen voor een trage maar continue afgifte van groeifactoren gedurende 7 tot 14 dagen, maar bevordert tevens de celmigratie en neovascularisatie. [1,2,4] De belangrijkste vrijgestelde groeifactoren die de wondgenezing bevorderen zijn transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), platelet-derived growth factor AB (PDGF-AB), vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-

like growth factor-1 (IGF-1) en fibroblast growth factor 2 (FGF-2). [1,2,5] Deze groeifactoren zijn overvloedig aanwezig gezien zo ongeveer alle bloedplaatjes en ongeveer de helft van de leukocyten uit de bloedafname teruggevonden worden in L-PRF matrix. [1,5] De fibrinematrix beschermt deze groeifactoren tegen proteolyse. [5] Tegelijk worden ook matrix glycoproteïnes (thrombospondin-1, fibronectin en vitronectin) en meerdere cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α) vrijgesteld. [1] Daarnaast hebben *in vitro* studies een antimicrobieel effect van plaatjesconcentraat aangetoond. Zo is er activiteit aangetoond vergelijkbaar met oxacilline en gentamycine tegen *S. aureus*, alsook tegen MRSA, *E. coli*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae*, *S. oralis*, *Enterococcus faecalis* en *Candida albicans*. Het betreft echter vooral een bacteriostatisch effect. Helaas bleek er geen activiteit tegen *Pseudomonas aeruginosa* aantoonbaar. [6,7]



Figuur 1. De 4 families plaatjesconcentraat. P-PRP: pure platelet rich plasma; L-PRP: leukocyte and platelet rich plasma; P-PRF: pure platelet rich fibrin; L-PRF: leukocyte and platelet rich fibrin.

DE TECHNIEK

Via venepunctie wordt bloed van de patiënt afgenomen in glas-gecoate tubes van 9-10mL zonder anticoagulans, bovendien thrombine of andere additieven. Van zodra het bloed contact maakt met het glas start de coagulatie. Fibrinogeen cross-links worden spontaan gevormd. Het is dus van groot belang de tubes onmiddellijk 2 aan 2 te centrifugeren (figuur 2). De duur en het toerental variëren met de gebruikte centrifuge, bijvoorbeeld 2700 toeren per minuut ($\approx 400g$) gedurende 12 minuten bij het Intra-Spin systeem dat wij gebruiken. De fibrinogeen cross-links polymeriseren verder tot fibrine dat door te centrifugeren naar het midden zakt en bloedplaatjes en leukocyten vasthoudt. Als resultaat ontstaan drie delen in de tube: rode bloedcellen onderaan, acellulair plasma bovenaan en de L-PRF matrix tussenin (figuur 3). Een vlotte bloedafname is van groot belang voor de kwaliteit van de bekomen matrix. De matrix wordt met een pincet uit de tube verwijderd, met scalpel

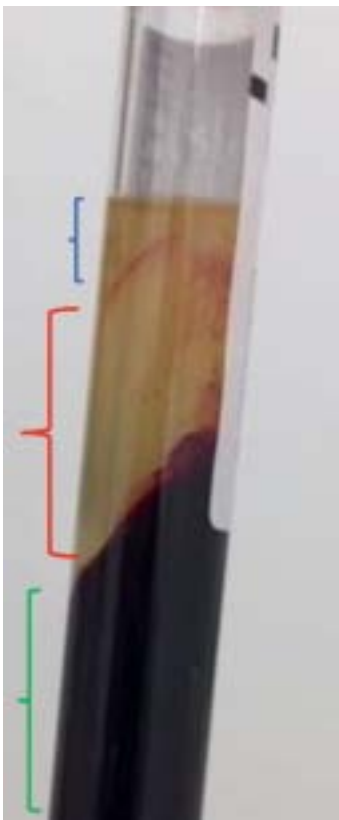
¹ Dermatoloog, Dermatologie Handelskaai Kortrijk en AZ Groeninge Kortrijk

² Wondzorgspecialiste, Dermatologie Handelskaai Kortrijk en AZ Groeninge Kortrijk

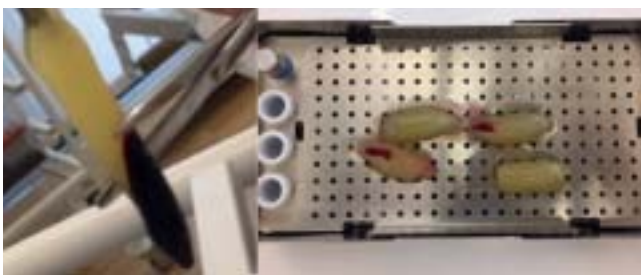
³ Dermatoloog, Dermatologie Handelskaai Kortrijk en AZ Groeninge Kortrijk



Figuur 2. Intra-Spin centrifuge.



Figuur 3. 3 delen na centrifugeren: acellulair plasma bovenaan (blauw), fibrinematrix middenin (rood), rode bloedcellen onderaan (groen).



Figuur 4. scheiden van matrix van rode bloedcellen (links), de bekomen matrices (rechts).

(of scherpe schaar) zo dicht mogelijk gescheiden van de rode bloedcellen (figuur 4) en door middel van een metalen geperforeerde plaat voorzichtig platgedrukt met als resultaat 1mm dikke L-PRF membranen (figuur 5). De wondbodem wordt volledig bedekt met de membranen en afgedekt met een non-adherent verband dat de membranen beschermt tegen dehydratatie (figuur 6) en een secundair wondverband. Dit proces kan wekelijks herhaald worden. [1,2]

INDICATIES EN EVIDENTIE

L-PRF kan in principe voor elk type ulcus gebruikt worden. Men moet wel steeds voor ogen houden dat het een wondzorgtechniek betreft en steeds ook de etiologie van het ulcus dient aangepakt te worden (compressietherapie bij veneuze ulcera, re-vascularisatie bij arteriële ulcera, drukontlasting bij drukulcera,...). De literatuur omtrent L-PRF in wondzorg is nog beperkt gezien dit nog een relatief onontgonnen domein is. De beschikbare literatuur is echter veelbelovend.

In een prospectieve cohortstudie door Pinto *et al.* werd de meerwaarde van L-PRF bij meerdere types ulcera aangetoond. Er werden 32 veneuze ulcera, 10 diabetische voet ulcera, 5 drukulcera en 2 complexe ulcera behandeld die minstens 3 maanden refractair waren aan optimale standaard wondzorg. Alle veneuze ulcera $\leq 10\text{cm}^2$ ($n=17$) waren na gemiddeld 6.3 L-PRF applicaties gesloten. Van de veneuze ulcera $> 10\text{cm}^2$ (gemiddeld 27.9cm^2) waren 10/15 ulcera gesloten na gemiddeld 12.6 L-PRF applicaties. Alle diabetische voet ulcera ($n=10$) en alle complexe ulcera ($n=2$) waren gesloten na respectievelijk gemiddeld 6.8 en 12.5 L-PRF applicaties. Van de 5 drukulcera konden er 2 gesloten worden na gemiddeld 4.3 L-PRF applicaties. De overige 3 verlieten vroegtijdig de studie wegens verhuus. Er werd tevens een duidelijke afname van de pijn en de geur van de ulcera vastgesteld. Er waren geen recidieven gedurende het eerste jaar na L-PRF therapie. Er waren geen bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling. [1]

In de RCT van Somani en Rai werd het effect van L-PRF wekelijks gedurende 4 weken bij 15 minstens 6 maanden bestaande veneuze ulcera vergeleken met een steriel, in fysiologisch water gedrenkt kompres. De oppervlakte van het ulcus verminderde gemiddeld met 85,51% in de L-PRF groep ten opzichte van 42,74% in de controlegroep. Vijf ulcera waren na 4 weken gesloten in de L-PRF groep ten opzichte van 0 in de controle groep. [4]

In een andere prospectieve RCT bij 36 veneuze ulcera kon Goda een significante wondreductie aantonen in de L-PRF ten opzichte van conventionele wondverbanden. [8] Bij 22 ulcera van diverse etiologie kon L-PRF bij 95,4% goed gevasculariseerd granulatieweefsel induceren en 86,4% heelde volledig. Ook hier werd pijnreductie en noodzaak van analgetica vastgesteld. [9] Ook in minder evidente indicaties werd L-PRF uitgetest zoals diabetische ulcera met osteomyelitis [10] en trofische ulcera bij lepra. [11] Ten slotte kan L-PRF ook toegepast worden op chirurgische wonden. Vooral grote defecten die chirurgisch moeilijk te sluiten zijn, komen in aanmerking, bijvoorbeeld grote defecten op de scalp.



Figuur 5. L-PRF membranen.



Figuur 6. Op een ulcus aangebrachte L-PRF membranen.

EIGEN ERVARING

Tijdens een klein pilotproject raakten wij meer en meer overtuigd van het nut van L-PRF in wondzorg. Als bewijs voor de toepassing van dit concept pasten wij deze techniek dan ook toe op 11 van onze moeilijkst te stimuleren ulcera van verschillende etiologie. Het aantal applicaties varieerde tussen 1 en 7. 64% (7/11) van deze ulcera heelden volledig. Bij de overige 4 trad telkens beterschap op. Van deze 4 werd bij 2 patiënten de behandeling voortijdig onderbroken omdat zij in een ander centrum behandeld werden. In onze ervaring is L-PRF vooral superieur in het stimuleren van granulatieweefsel waar andere wondbehandelingen gefaald hebben. Er werden geen neveneffecten vastgesteld. Na de positieve ervaringen in dit pilotproject werd L-PRF verder geïmplementeerd in onze wondkliniek.

CONCLUSIE

Een 2^{de} generatie plaatjesconcentraat zoals L-PRF is een veelbelovende therapeutische optie voor ulcera van diverse etiologie. De voornaamste troeven zijn veiligheid, eenvoud in gebruik, pijnreductie en niet-invasieve, ambulante uitvoerbaarheid. Echter tot op heden zijn er slechts een beperkt aantal vergelijkende studies. Met deze bijdrage hopen wij het pad te effenen voor meer gebruik van en onderzoek naar L-PRF in wondzorg.

Dank aan prof. dr. Marc Quirynen, hoofd parodontologie en orale microbiologie, KU Leuven, bezieler van de L-PRF techniek, voor het nalezen van dit manuscript.

SAMENVATTING

Behalve de wildgroei van actieve wondverbanden is er de laatste decennia in de conservatieve behandeling van ulcera weinig nieuws onder de zon. Leukocyte-Platelet Rich Fibrin (L-PRF) is een recente, beloftevolle evolutie in de behandeling van ulcera van verschillende etiologie. L-PRF is een autoloog bloedconcentraat van leukocyten en bloedplaatjes in een fibrinematrix waaruit tal van groeifactoren worden vrijgegeven die de wondheling bevorderen. Naast de toename van granulatieweefsel zorgt L-PRF ook voor pijnreductie, minder noodzaak tot pijnmedicatie en kortere genezingstermijn. L-PRF is een eenvoudige, pijnloze, snelle, goedkope, veilige en ambulante techniek die een zinvolle aanvulling kan zijn op bestaande wondbehandelingen.

TREFWOORDEN

wondzorg – ulcera – L-PRF

SUMMARY

Since the multitude of active wound dressings, last decades no real advances in conservative wound care have been made. Leukocyte-Platelet Rich Fibrin (L-PRF) is a recent promising treatment option for ulcers of various aetiology. L-PRF is an autologous blood-derived leukocyte and platelet rich concentrate in a fibrin matrix. From this matrix numerous growth factors are released who favour wound healing. L-PRF leads to formation of highly vascularized

new tissue, as well as a reduction in pain, need for analgesics and in healing time. L-PRF is a simple, painless, quick, inexpensive and safe adjuvant out-patient therapy for current wound treatments.

KEYWORDS

wound care – ulcers – L-PRF

Geen belangenconflict.

LITERATUUR

1. Pinto N, Ubilla M, Zamora Y, et al. Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets*. 2018;29(5):468–75.
2. Chignon-Sicard B, Georgiou CA, Fontas E, et al. Efficacy of leukocyte- and platelet-rich fibrin in wound healing; a randomized controlled clinical trial. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130:819e–29e.
3. Cieslik-Bielecka A, Choukroun J, Odin G, Dohan Ehrenfest DM. L-PRP/L-PRF in esthetic plastic surgery, regenerative medicine of the skin and chronic wounds. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1266–77.
4. Somani A, Rai R. Comparison of efficacy of autologous platelet-rich fibrin versus saline dressing in chronic venous leg ulcers: a randomized controlled trial. *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10(1):8–12.
5. Lundquist R, Holmström K, Clausen C et al. Characteristics of an autologous leukocyte and platelet-rich fibrin patch intended for the treatment of recalcitrant wounds. *Wound Rep Reg*. 2013;21:66–76.
6. Cieslik-Bielecka A, Dohan Ehrenfest DM, Lubkowska A, Bielecki T. Microbicidal properties of leukocyte- and platelet-rich plasma/fibrin (L-PRP/L-PRF): new perspectives. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26 (2 Suppl 1):43S–52S.
7. Varshney S, Dwivedi A, Pandey V. Antimicrobial effects of various platelet rich concentrates-vibes from in-vitro studies-a systematic review. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2019;9(4):299–305.
8. Goda A. Autogenous leukocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of leg venous ulcer: a randomized control study. *The Egyptian Journal of Surgery*. 2018;37(3):316–21.
9. Rescigno E, San Romé G, Rosa G. Leukocytes and platelets rich fibrin in the treatment of skin lesions. *Acta Phlebologica*. 2016;17(3):91–100.
10. Crisci A, Marotta G, Licito A, Serra E et al. Use of leukocyte platelet (L-PRF) rich fibrin in diabetic foot ulcer with osteomyelitis (Three clinical cases report). *Diseases*. 2018;6(2):30.
11. Bhattacharjee R, Sawatkar G, Vinay K. Platelet-rich fibrin dressings in treating nonhealing leg ulcers. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:e31–2.

CORRESPONDENTIEADRES

Michiel Bonny

E-mail: michiel.bonny@telenet.be

Nederland en België op weg naar het SNNDV-congres.





Repliek op 'Gezondheidsraad had voor polyvalent HPV-vaccin moeten kiezen'

H.J.C. de Vries¹, M.F. Schim van der Loeff², G.G. Kenter³

In het augustusnummer van dit tijdschrift verscheen een artikel *Gezondheidsraad had voor polyvalent HPV-vaccin moeten kiezen* van collega Van der Vleuten, et al. [1] Hierin wordt teleurstelling uitgesproken over de aanbeveling van de Gezondheidsraad aangaande HPV vaccinatie. [2] Een expliciete voorkeur voor een 4-valent of 9-valent HPV vaccin zou veel leed veroorzaakt door anogenitale wratten en larynxpapillomatoze hebben kunnen voorkomen volgens de auteurs. Het stuk wordt begeleid door een, door de redactie gekozen, cartoon van Fokke en Sukke waarin zij hun zoon laten meebe-slissen over de HPV-prik onder de toelichting: *Wat wil je liever: autisme of peniskanker?* De cartoon kenschetst het verhitte debat rondom de introductie van HPV-vaccinatie in de afgelopen jaren. Deze weerstand heeft aanvankelijk geleid tot een daling van de HPV-vaccinatiegraad naar 43%. [3] De commissie vond extra inspanningen ter verhoging van de vaccinatiegraad daarom van groot belang. Inmiddels is er in 2019 weer een bemoedigende stijging te zien naar 72% voor de eerste, en 53% voor beide vaccinaties. [3]

Als ex-leden van de commissie HPV van de Gezondheidsraad hebben wij behoefte om te verhelderen waarom er geen expliciete aanbeveling voor één van de drie beschikbare vaccins is gedaan. Allereerst: wat heeft de Gezondheidsraad wel aanbevolen? De commissie adviseerde vaccinatie tegen HPV in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) te continueren en de doelgroep uit te breiden naar jongens (het zogenaamd gender-neutraal vaccineren), omdat ook bij hen hiermee kanker (met name penis- en anuskanker, en waarschijnlijk ook hoofdhal-skanker) kan worden voorkomen. Bovendien biedt genderneutraal vaccineren betere groepsbescherming. De commissie adviseerde de vaccinatieleeftijd te vervroegen van 13 naar 9 jaar opdat kinderen in een zo vroeg mogelijk stadium beschermd kunnen worden en de vaccin-acceptatie kan worden verbeterd. Daarnaast adviseerde de commissie een aanvullend vaccinatieprogramma op te zetten voor mensen tot en met 26 jaar. Verder adviseerde de commissie om maatregelen te nemen om de lage opkomst te verbeteren. Zo is in het buitenland aangetoond dat de verlaging van de vaccinatieleeftijd resulteert in een betere opkomst. Verder onderzoek naar wat

in Nederland het beste werkt, is geboden. Zo is aangedrongen op kosteneffectiviteitsstudies waarbij de relatieve verwachte baten en kosten van de drie vaccins tegenover elkaar worden gezet. De minister heeft in eerste instantie alle adviezen overgenomen.

Het achterwege blijven van een aanbeveling voor één van de drie vaccins heeft te maken met de afwegingen voor opname van een vaccinatie in het RVP. De Gezondheidsraad hanteert zeven criteria om te kunnen beoordelen of er goede redenen zijn om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma (zie tabel). [4,5] De criteria bieden in principe een hiërarchisch

Tabel. Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma.

Ernst en omvang van de ziektelast

1. De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking:
de infectieziekte is ernstig voor individuen, en
de infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.

Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie

2. De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking: het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen;
de benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmunitet het doel is) wordt gehaald.
3. Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.

Aanvaardbaarheid van de vaccinatie

4. De last die een individu ondervindt door de afzonderlijke vaccinatie staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
5. De last die een individu ondervindt door het totale vaccinatieprogramma staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.

Doelmatigheid van de vaccinatie

6. De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.

Prioritering van de vaccinatie

7. Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheids belang gediend.

Uit: Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag, 2007; 2007/02.

¹ Dermatoloog, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam, afdeling dermatologie, Amsterdam Infection and Immunity (All), locatie Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Nederland & Centrum Seksuele Gezondheid/SOA polikliniek, Afdeling Infectieziekten, GGD Amsterdam

² Arts-epidemioloog, Afdeling Infectieziekten, GGD Amsterdam; Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam, afdeling inwendige geneeskunde, Amsterdam Infection and Immunity (All), locatie Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Nederland

³ Gynaecoloog-oncoloog, Centrum Gynaecologische Oncologie (Amsterdam UMC, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis)

kader voor systematische bespreking van argumenten voor of tegen opname in een publiek programma. Elke vraag veronderstelt dat de voorgaande vraag al een positief antwoord heeft gekregen.

De commissie heeft vooropgesteld dat HPV-vaccinatie in het RVP-programma dient te worden opgenomen omdat hiermee een ernstige, potentieel levensbedreigende ziekte die veel mensen treft wordt voorkomen, te weten kanker. Dit beantwoordt aan het eerste criterium (ernst en omvang van de ziekte) zoals weergegeven in de tabel. Anogenitale wratten en larynxpapillomatose voldoen niet aan het eerste criterium, hoeveel ongemak en leed deze aandoeningen ook veroorzaken voor individuele patiënten. Juist in de huidige maatschappelijke controverses rondom vaccinatie, mede gevoed vanuit de anti-vaccinatiebeweging, is gedegen onderbouwing en heldere communicatie vanuit de overheid van belang voor maximale acceptatie van HPV-vaccinatie en het effectief blijven functioneren van het RVP als geheel. Dit vereist dan ook dat de vooropgestelde criteria zo goed mogelijk worden toegepast. Het voorkomen van anogenitale wratten en larynxpapillomatose kan niet het doel van het vaccinatieprogramma zijn, maar wel een gunstig en zeer welkom bijeffect. Binnenkort zal een kosteneffectiviteitsanalyse de kosten en de baten van HPV-vaccinatie (ook de reductie in anogenitale wratten en larynxpapillomatose) in kaart brengen.

Er is momenteel geen bewijs dat één van de drie vaccins betere bescherming biedt tegen kanker dan de andere. Daarom heeft de commissie geen voorkeur uitgesproken voor één van de beschikbare vaccins. Een ongegronde vaccinatievoorkeur zou de prijsafspraken voor de overheid nadelig hebben beïnvloed, en de publieke zaak geen goed doen. Uiteindelijk gaat publieke gezondheid ook over publiek geld, en een gunstige prijs voor een vaccin schept mogelijkheden om het budget van het RVP optimaal aan te wenden voor vaccinatiecampagnes in de volle breedte.

KERNPUNTEN/LEERPUNTEN

- Er leeft ongenoegen bij een deel van de collega's omtrent het uitblijven van een expliciete aanbeveling van de HPV-vaccinatiecommissie van de Gezondheidsraad voor een vaccin dat ook beschermt tegen anogenitale wratten en larynxpapillomatose.
- De Gezondheidsraad hanteert zeven criteria om te kunnen beoordelen of er goede redenen zijn om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma. Het eerste criterium stelt dat met een vaccinatie een ernstige potentieel levensbedreigende ziekte moet worden voorkomen.
- In het geval van het HPV-vaccin is dit kanker. Anogenitale wratten en larynxpapillomatose voldoen niet aan het eerste criterium. Daarnaast is er momenteel geen bewijs dat één van de drie vaccins betere bescherming biedt tegen kanker dan de andere.
- Gedegen onderbouwing en heldere communicatie vanuit de overheid zijn van belang voor maximale acceptatie van het Rijksvaccinatieprogramma.

TREFWOORDEN

humaan papilloma virus – vaccinatie – anogenitale wratten – cervix carcinoom – anuscarcinoom

KEYWORDS

human papilloma virus – vaccination – anogenital warts – cervical carcinoma – anal carcinoma

Gemelde belangenverstrengeling:

De Vries heeft door Sanofi Pasteur MSD ondersteunde klinische studies verricht met het quadrivalente HPV-vaccin; hij heeft in een vaccinadviesraad van GSK gezeten.

Schim van der Loeff heeft onderzoeksfinanciering gekregen van Sanofi Pasteur MSD en Janssen Infectious Diseases and Vaccines, en in natura ondersteuning van onderzoek van Stichting Pathologie Onderzoek en Ontwikkeling (SPOO); hij was een co-investigator in een investigator-initiated study gefinancierd door Merck; hij was een onderzoeker van een door Sanofi Pasteur MSD gesponsorde gerandomiseerde studie; hij heeft in een vaccinadviesraad van GSK gezeten.

De auteurs waren lid van de HPV Commissie van de Gezondheidsraad (2017-9).

LITERATUUR

1. van der Vleuten CJM, Oldhoff JM, Pajkrt D, Rinkel RNPM, van Bergen JFAM. Gezondheidsraad had voor polyvalent HPV-vaccin moeten kiezen. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2020;30(6):8-9.
2. Gezondheidsraad: Vaccinatie tegen HPV. Nr. 2019/09, 2019 <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2019/06/19/vaccinatie-tegen-hpv>.
3. van Lier EA, Kamp L, Oomen PJ, et al. Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2019. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2020-0011.pdf>.
4. Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag, 2007; 2007/02. <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2007/03/07/de-toekomst-van-het-rijksvaccinatieprogramma-naar-een-programma-voor-alle-leeftijden>.
5. Gezondheidsraad. Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie. Gezondheidsraad, Den Haag, 2013; 2013/21. <https://www.gezondheidsraad.nl/binaries/gezondheidsraad/documenten/adviezen/2013/10/03/het-individuele-collectieve-en-publieke-belang-van-vaccinatie/dossier-het-individuele-collectieve-en-publieke-belang-van-vaccinatie.pdf>.

CORRESPONDENTIEADRES

Henry J.C. de Vries

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



Naschrift

namens oorspronkelijke auteurs

C.J.M. van der Vleuten

Ik heb de repliek van de collega's De Vries et al. met interesse gelezen. Ik zie eigenlijk geen nieuwe argumenten in deze repliek. Door genderneutrale vaccinatie op jongere leeftijd zal een betere vaccinatiegraad worden bereikt hetgeen waarschijnlijk gezondheidswinst oplevert. Dit is een belangrijke verdienste!

Ik ben benieuwd naar de kosteneffectiviteitsanalyse die de kosten en de baten van HPV-vaccinatie, inclusief de reductie in anogenitale wratten (AGW) en larynxpapillomatose in kaart gaat brengen.

En het is ook duidelijk dat een ongegronde vaccinvoorkeur een nadelige invloed heeft op prijsafspraken voor de overheid.

Ons stuk was met name bedoeld om aandacht te vragen voor het idee dat je voor (bijna) hetzelfde geld ook de aandoeningen AGW en larynxpapillomatose kunt meenemen, als je een beetje *out of the box* denkt aangaande 'Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma'.

Nou, die aandacht is gelukt!

Ik denk dat heel dermatologisch Nederland met interesse kijkt naar uitkomsten van de kosteneffectiviteitsanalyse. Het zou echt mooi zijn als we uitkomen bij een zo breed mogelijk HPV-vaccin waarmee AGW voor onze patiënten en (toekomstige) collega's een aandoening uit het verleden wordt.

Dermatoloog, Radboudumc, Nijmegen

CORRESPONDENTIEADRES

Carine van der Vleuten

E-mail: carine.vandervleuten@radboudumc.nl

Oproep!

Herinnering: in de vorige editie deden wij een oproep uw verhaal te vertellen van die ene patiënt die u zich altijd zult blijven herinneren of uw medisch handelen onherroepelijk beslissend heeft veranderd.

Graag zouden wij uw bijdrage ontvangen. Voor het jubileum van de NVDV kunnen de bijdragen wellicht worden gebundeld. Ook bijdragen van reeds gepensioneerde collegae zijn zeer welkom.

Gelieve uw stuk van maximaal 1.250 woorden te sturen naar f.meulenberg@nvdv.nl.



NVDV-Standpunt crisaborole

Domeingroep Allergie en eczeem, Vereniging voor mensen met constitutioneel eczeem (VMCE)

Het navolgende standpunt is opgesteld door een werkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van de domeingroep Allergie en eczeem van de NVDV en de Vereniging van mensen met constitutioneel eczeem (VMCE). Het standpunt bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van crisaborole bij constitutioneel eczeem.

ACHTERGROND

Crisaborole-zalf 2% (Pfizer Inc, New York, NY) is een nieuw middel voor de lokale behandeling van mild tot matig constitutioneel eczeem (CE). [1] Deze lokale fosfodiësterase-4 (PDE4)-remmer onderdrukt en remt de aanmaak van bepaalde cytokines, zoals tumornecrosefactor- α (TNF- α), interleukines (IL-2, IL-4, IL-5) en interferongamma (IFN- γ), en verbetert tevens de werking van de huidbarrière gemeten aan de hand van het transepidermaal waterverlies. [1] Crisaborole werd in december 2016 goedgekeurd door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) voor gebruik als lokale behandeling van mild tot matig CE bij patiënten ≥ 2 jaar. In maart 2020 keurde de FDA een aanvullende medicijnaanvraag goed die het gebruik van crisaborole uitbreidde tot kinderen vanaf 3 maanden oud. Crisaborole werd in maart 2020 in de Europese Unie goedgekeurd voor de behandeling van mild tot matig CE bij volwassenen en pediatrische patiënten vanaf 2 jaar met een aangedaan lichaamsoppervlak van $\geq 40\%$. [2]

De veiligheid en werkzaamheid van crisaborole werden vastgesteld in twee identieke, parallel uitgevoerde, placebogecontroleerde studies met in totaal 1.522 deelnemers vanaf de leeftijd van 2 jaar, met mild tot matig CE (AD-301 en AD-302). [3] In beide studies kregen de deelnemers gedurende 28 dagen tweemaal daags een behandeling met crisaborole of het vehikel als placebo. Als primaire uitkomstmaat werd de ISGA (Investigator's Static Global Assessment) gebruikt. Significant meer patiënten die behandeld werden met crisaborole ten opzichte van placebo behaalden het primaire eindpunt: de ISGA-score 'clear/almost clear' met ≥ 2 -punten verbetering; AD-301: 32,8% versus 25,4%, $P = 0.038$; AD-302: 31,4% versus 18,0%, $P < 0.001$. Het percentage patiënten met ISGA score 'clear/almost clear', een secundair eindpunt, was significant hoger in de crisaborolegroep ten opzichte van de placebogroep (51,7% versus 40,6%, $P = 0.005$; 48,5% versus 29,7%, $P < 0.001$). Ook was er een significant verschil in effect op de jeuk en kwaliteit van leven zichtbaar in de crisaborolegroep vergeleken met de placebogroep. [4,5] Opvallend is dat in beide studies het placebo-effect erg groot was. In de studies werden geen gevalideerde, continue uitkomstmaten zoals EASI en SCORAD gebruikt, wat inzicht in het absolute effect bemoeilijkt. Er werd wel een significant effect van crisaborole op de verschillende efflorescenties gezien ten opzichte van placebo. In een post-hoc analyse zijn de efflorescenties samengevoegd in een score: de Atopic Dermatitis Severity Index (ADSI), waarbij in de crisa-

borolegroep een significant verschil in effect gezien werd in de ADSI-score vergeleken met de placebogroep. [6]

In een open-label studie van 48 weken (AD-303) werd de langere termijn veiligheid van crisaborole onderzocht in 517 patiënten als vervolg op de AD-301 en AD-302 studies; de effectiviteit werd hierin niet onderzocht. De meest voorkomende bijwerkingen waren exacerbatie van eczeem (3,1%), pijn op de applicatieplaats (2,3%) en infectie op applicatieplaats (1,2%). Negen patiënten (1,7%) stopten vanwege bijwerkingen. [7] Er zijn momenteel nog geen data van vergelijkende studies van crisaborole met andere lokale behandelingen. Wel is er een netwerk meta-analyse verricht die crisaborole, pimecrolimus en tacrolimus 0,03%/0,1% onderling vergelijkt. [8] Volgens de auteurs lijkt crisaborole mogelijk beter werkzaam dan pimecrolimus en mogelijk vergelijkbaar met tacrolimus 0,03% en 0,1%, op het eindpunt ISGA-score van 0 of 1 ('clear/almost clear') na 28-42 dagen.

AANBEVELINGEN

Indicatiestelling conform EMA [1]

- Staquis is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen vanaf twee jaar met lichte tot matige atopische dermatitis (ook bekend als eczeem, waarbij de huid rood en droog is en jeukklachten geeft).
- Staquis wordt gebruikt wanneer tot 40% van het lichaamsoppervlak door dermatitis is aangedaan.
- Het middel is verkrijgbaar als zalf, die tweemaal daags gedurende maximaal vier weken op de aangedane huid, met uitzondering van de hoofdhuid, moet worden aangebracht. Als de symptomen aanhouden of als nieuwe gebieden door de aandoening worden getroffen, kunnen verdere behandelingskuren van vier weken worden toegepast.
- De behandeling met Staquis moet worden stopgezet als de symptomen van atopische dermatitis na twaalf opeenvolgende behandelingsweken nog steeds aanwezig zijn.

Indicatie

Gezien het nog ontbreken van data van vergelijkende studies met de huidige lokale behandelingen, adviseert de NVDV crisaborole te overwegen als topische behandeling als patiënten niet afdoende reageren op behandeling met lokale corticosteroiden in een adequate dosering [9] én als behandeling met lokale calcineurine-remmers niet wordt verdragen. In de besluitvorming om crisaborole in te zetten als behandeling, dient tevens in overweging worden genomen dat crisabo-

role als kuur moet worden ingezet van maximaal 4 weken. Na drie opeenvolgende kuren (maximaal 12 weken) moet gebruik worden gestaakt. Dit betekent dat bij aanhoudende klachten of recidief, daarna een andere behandeling moet worden gestart (of worden herstart).

Zwangerschap

Teratogenese: bij de mens en dier, onvoldoende gegevens.

Advies: niet gebruiken tijdens zwangerschap.

Lactatie

Overgang in de moedermelk: onbekend.

Farmacologisch effect: er zijn geen gegevens over de mens bekend; evenmin zijn er dierstudies uitgevoerd.

Advies: niet gebruiken bij borstvoeding.

Gebruik

Crisaborole kan maximaal driemaal, gedurende vier aaneengesloten weken ingezet worden als behandeling voor mild tot matig CE. Voor een onderhoudsbehandeling of langere behandelduur is er nog onvoldoende bekend over de werkzaamheid en veiligheid.

De applicatiefrequentie is tweemaal daags, waarbij maximaal 40% van het lichaamsoppervlak mag worden behandeld (de hoofdhuid mag niet worden behandeld). Gezien de formulering met 9% propyleenglycol dient men waakzaam te zijn op correcte toepassing bij heel jonge kinderen.

Start behandeling in tweedelijnszorg

De domeingroep Allergie en eczeem adviseert indicatiestelling en start van crisaborole te laten plaatsvinden in de tweedelijnszorg. In de eerste lijn wordt voornamelijk mild tot matig eczeem behandeld dat goed behandelbaar is met topische corticosteroïden. Indien in de eerste lijn niet met topische corticosteroïden kan worden behandeld is er een indicatie voor verwijzing naar de tweede lijn.

Bijwerkingen

De meest frequente bijwerkingen waren atopische dermatitis (verergering, exacerbatie, opvlamming of opflakking) (n = 16; 3,1%), pijn op de toedieningsplaats (brandend of stekend) (n = 12; 2,3%), en infectie op de toedieningsplaats (n = 6; 1,2%). [7]

ONDERBOUWING

Constitutioneel eczeem (CE) is een veel voorkomende, chronische inflammatoire huidaandoening gekenmerkt door eczematueuze, gelichenificeerde laesies en pruritus. CE treft 15–20% van de kinderen en 1–3% van de volwassenen. De meeste patiënten met CE lijden aan een milde tot matige vorm van de aandoening. [8] CE is bij het merendeel van de patiënten goed te behandelen met lokale corticosteroïden en/of calcineurineremmers, mits er voldoende tijd en energie geïnvesteerd wordt in voorlichting en begeleiding.

Crisaborole is onderzocht in studies met crisaborole versus vehikel. In deze studies was het placebo-effect van het vehikel erg groot. [3] Daarbij zijn er enkele nadere overwegingen: *Ten eerste* is er geen gevalideerde score (bijvoorbeeld EASI of

SCORAD) gebruikt in de studies. [3] *Daarnaast* dient men er rekening mee te houden dat de samenstelling van de crisaborole zelf 9% w/w propyleenglycol bevat. Vooral bij jonge kinderen dient men extra waakzaam te zijn vanwege de verhoogde halfwaardetijd van propyleenglycol. [10] *Ten derde* zijn er nog weinig data met betrekking tot de lange termijneffecten van de crisaborole. Dit is waarschijnlijk de reden dat de EMA behandelperiodes van 4 weken adviseert in het label. *Als laatste* is het belangrijk te vermelden dat er geen studie is gedaan met crisaborole versus de huidige lokale behandelingen, wat plaatsbepaling op dit moment lastig maakt. In maart 2021 zal er een vergelijkende studie met crisaborole, hydrocortison butyraat 0.1% crème versus pimecrolimus 1% crème afgerond worden. Mogelijk dat er dan, na bekendwording van de studieresultaten, uitbreiding van de indicatie kan plaatsvinden.

Datum schriftelijke bestuurlijke vaststelling: oktober 2020

Publicatie NTvDV: nummer 9 (november) 2020

LITERATUUR

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/staquis-epar-product-information_nl.pdf.
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/staquis>.
3. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:494-503.e496.
4. Yosipovitch G, Gold LF, Lebwohl MG, et al. Early relief of pruritus in atopic dermatitis with crisaborole ointment, a non-steroidal, phosphodiesterase 4 inhibitor. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:484-9.
5. Simpson EL, Paller AS, Boguniewicz M, et al. Crisaborole ointment improves quality of life of patients with mild to moderate atopic dermatitis and their families. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8:605-19.
6. Silverberg JJ, Tallman AM, Ports WC, et al. Evaluating the efficacy of crisaborole using the atopic dermatitis severity index and percentage of affected body surface area. *Acta Derm Venereol*. 2020(100):adv00170.
7. Eichenfield LF, Call RS, Forsha DW, et al. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017(77): 641-9.e645.
8. Fahrback K, Tarpey J, Washington EB, et al. Crisaborole ointment, 2%, for treatment of patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: systematic literature review and network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:681-94.
9. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Constitutioneel eczeem. Utrecht, 2019.
10. Thombre A, Tse S, Yeoh T, et al. Ex vivo (human skin) and in vivo (minipig) permeation of propylene glycol applied as topical crisaborole ointment, 2. *Int J Pharm*. 2020; 576: 118847.

CORRESPONDENTIEADRES

Domeingroep Allergie en eczeem

E-mail: secretariaat@nvdv.nl