

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

Het katern Vereniging valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur van de NVDV.

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

**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*)

**WERKGROEP 'IN HET KORT'**

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

**BEELDREDACTIE**

Lies Rijkse  
Virginia Hercules

**INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN**

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:  
zie [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl) > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVdV.  
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

**UITGEVER EN ADVERTENTIES**

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

**REDACTIESECRETARIAAT**

redactie@nvdv.nl

**BASISONTWERP EN LAY-OUT**

Studio Sponselee

**VORMGEVING EN TRAFFIC**

Daniël Gerritsen ([www.dandez.nl](http://www.dandez.nl))

**DRUK EN VERZENDING**

Scholma, Print & Media

**COPYRIGHT**

©2022 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

**ISSN 0925-8604**

**ABONNEMENTEN**

Standaard € 250,- per jaar.  
Studenten (NL) € 120,- per jaar.  
Buitenland € 375,- per jaar.  
Losse nummers € 32,50.  
Contactadres: redactiesecretariaat

# INHOUD

**THEMANUMMER DERMATOLOGENDAGEN**

*(Gastredactie: Deepak Balak, Ineke Janse, Maureen Jonker, Klara Mosterd, Nicole Kelleners-Smeets, Robert Rissmann, Fedde Scheele, Peter Steijlen, Irma Wisgerhof, Albert Wolkerstorfer)*

- 3** Voorwoord: welkom
  - 5** Programma
  - 6** Merkelcelcarcinoom: is chirurgie altijd vereist?
  - 8** Dermatologische bijwerkingen van immuuntherapie
  - 12** Mind your gap – Tips en tricks in de dermatochirurgie
  - 17** Oud nieuws en nieuwe ontwikkelingen: vitiligo anno 2022
  - 20** Pigmentvlekken bij kinderen als uiting van een syndroom
  - 24** Non-melanocytair pigmentstoornissen
  - 27** Koolteer aan de basis van nieuwe geneesmiddelen voor eczeem en psoriasis
  - 30** Academic pharma in Leiden
  - 32** Klinisch farmacologisch (huid)onderzoek
  - 35** Opleiden voor zorgtransformatie
  - 37** Verduurzaming van de zorgsector in Nederland
  - 39** Juridische vragen en antwoorden
  - 41** Het belang van genetische diagnostiek voor therapie en prognose van genodermatosen
  - 46** Schilferende huid - dagelijkse zorg en toekomst voor ichthyosispatiënten
  - 51** Diagnostiek bij neonatale erythrodermie
- VERENIGING**
- 55** NVDV-Standpunt bimekizumab voor plaque psoriasis
  - 56** Bestuurscolumn: 'Koninklijke' dermatologen

**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.

**SPECIALS**

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.



# Welkom

Geachte collega's,

Hartelijk welkom bij de dermatologendagen 2022, welke gehouden gaan worden in het DeLaMar theater in Amsterdam. De commissie nascholing heeft zich ingezet om een gevarieerd, leerzaam en aantrekkelijk programma voor u te maken en hoopt velen van u live (!) te mogen begroeten.

De eerste nascholingsdag beginnen we met een blok oncologie waarin het Merkelcel-carcinoom aan bod komt naast cutane bijwerkingen van immuuntherapie en tips en tricks in de dermatochirurgie. In het daaropvolgende blok, pigmentstoornissen, komen ontwikkelingen rond vitiligo, pigmentvlekken bij kinderen als uiting van een syndroom, en non-melanocytair pigmentstoornissen aan bod. Na de lunch volgt een blok farmacologie waarin we worden bijgeschoold over nieuwe inzichten rond koolteer die kunnen leiden tot nieuwe behandelingen voor eczeem en psoriasis, Academic Pharma in Leiden, en innovatief geneesmiddelenonderzoek in Nederland. Hierna volgt de Algemene Ledenvergadering van de NVDV, en daarna kan het sociale programma van start gaan met een borrel, diner en avondprogramma.

De tweede dag beginnen we met een blok praktijkvoering waarin naast opleiden voor de zorgtransformatie, en verduurzaming van de zorgsector in Nederland, ook praktische juridische vragen aan bod komen. Het blok genodermatosen bestaat uit presentaties over het belang van genetische diagnostiek van genodermatosen, en een presentatie getiteld *Schilferende huid - dagelijkse zorg en toekomst voor ichthyosis patiënten?* Het blok wordt afgesloten met een presentatie over diagnostiek bij neonatale erythrodermie. Het laatste blok, onderzoek van eigen bodem, bestaat uit twee prominente wetenschappelijke publicaties van eigen bodem en twee gastsprekers, allen voorgedragen door de NVED. We eindigen de vrijdag met een feestelijke afsluiting af ter ere van het lustrium van de NVDV.

Namens de gehele nascholingscommissie wens ik u plezierige en leerzame Dermatologendagen toe.

Maarten Vermeer,  
voorzitter

## HOOFDSPONSORS

abbvie

GALDERMA  
EST. 1981

Lilly

AMGEN®



Janssen  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF Johnson & Johnson

SANOFI GENZYME 

 NOVARTIS | Reimagining Medicine

# PROGRAMMA DERMATOLOGENDAGEN 2022

## DELAMAR THEATER, AMSTERDAM



### DONDERDAG 7 APRIL 2022

- 08.45 **Ontvangst en registratie**
- 09.25 **Welkom**
- BLOK 1 ONCOLOGIE**  
Voorzitters: Irma Wisgerhof & Nicole Kelleners-Smeets
- 09.30 **Merkelcelcarcinoom: is chirurgie altijd vereist?**  
Dr. N.W.J. (Nicole) Kelleners-Smeets, MUMC+
- 10.00 **Cutane bijwerkingen immuuntherapie**  
Y.S. (Yannick) Elshot, Amsterdam UMC
- 10.30 **Mind your gap – Tips en tricks in de dermatochirurgie**  
Dr. J.M. (Marcus) Muche, Mohs Klinieken
- 11.00 **Koffiepauze**
- BLOK 2 PIGMENTSTOORNISSEN**  
Voorzitters: Maureen Jonker & Albert Wolkerstorfer
- 11.30 **Oud nieuws en nieuwe ontwikkelingen: vitiligo anno 2022**  
Dr. A. (Albert) Wolkerstorfer, Amsterdam UMC
- 12.00 **Pigmentvlekken bij kinderen als uiting van een syndroom**  
Dr. M. (Marlies) de Graaf, UMC Utrecht
- 12.30 **Non-melanocytair pigmentstoornissen**  
M.V. (Markus) Starink, Amsterdam UMC
- 13.00 **Lunchpauze**
- BLOK 3 PHARMACOLOGIE**  
Voorzitters: Deepak Balak & Robert Rissmann
- 14.00 **Van oude zalf tot nieuwe inzichten: koolteer aan de basis van nieuwe geneesmiddelen voor eczeem en psoriasis**  
Prof. dr. E.H. (Ellen) van den Bogaard, Radboudumc
- 14.30 **Academic pharma in Leiden**  
Prof. dr. T. (Teun) van Gelder, LUMC
- 15.00 **Innovatief geneesmiddelenonderzoek in de dermatologie op Nederlandse bodem**  
Prof. dr. R. (Robert) Rissmann, LACHDR
- 15.30 **Theepauze**
- 16.00 **ALV NVDV**
- 17.00 **Borrel**
- 19.00 **Diner/avondprogramma**

### VRIJDAG 8 APRIL 2022

- 08.30 **Ontvangst en registratie**
- BLOK 4 PRAKTIJKVOERING/VAKOVERSTIJGEND**  
Voorzitters: Ineke Janse & Fedde Scheele
- 09.00 **Opleiden voor zorgtransformatie**  
Prof. dr. F. (Fedde) Scheele, OLVG / VU Amsterdam
- 09.30 **Verduurzaming van de zorgsector in Nederland, waar staan we en waar gaan we naartoe?**  
Dr. S. (Susanne) Waaijers, RIVM
- 10.00 **Praktische juridische vragen en antwoorden**  
Prof. mr. A.C. (Aart) Hendriks, Universiteit Leiden
- 10.30 **Koffiepauze**
- BLOK 5 GENODERMATOSEN**  
Voorzitters: Klara Mosterd & Peter Steijlen
- 11.00 **Het belang van genetische diagnostiek voor therapie en prognose van genodermatosen**  
Dr. M.C. (Marieke) Bolling, UMCG
- 11.30 **Schilferende huid - dagelijkse zorg en toekomst voor ichthyosis patiënten?**  
Dr. A.H. (Antoni) Gostyrński, MUMC+
- 12.00 **Diagnostiek bij neonatale erythrodermie**  
E. (Edwin) Cuperus, St Jansdal/Erasmus MC
- 12.30 **Lunchpauze**
- BLOK 6 ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM**  
Voorzitters: DirkJan Hijnen & Maarten Vermeer
- 13.30 **Beste wetenschappelijke publicatie van eigen bodem 1: Improved Sézary cell detection and novel insights into immunophenotypic and molecular heterogeneity in Sézary syndrome**  
Dr. S. (Safa) Najidh, LUMC
- 13.45 **Beste wetenschappelijke publicatie van eigen bodem 2: Evaluation of watchful waiting and tumor behavior in patients with basal cell carcinoma**  
Dr. M.E.C. (Marieke) van Winden, RadboudUMC
- 14.00 **Gastpresentatie NVED 1: Fotodermatologie buiten (de kliniek)**  
Dr. F.R. (Frank) de Gruij, LUMC
- 14.30 **Gastpresentatie NVED 2: IgG depositiepatronen in huid van pemphigus patiënten**  
Dr. H.H. (Hendri) Pas, UMCG
- 15.00 **Feestelijke afsluiting**



# Merkelcelcarcinoom: is chirurgie altijd vereist?

N.W.J. Kelleners-Smeets<sup>1</sup>, F.W.R. Wesseling<sup>2</sup>

**Merkelcelcarcinoom is een agressieve huidtumor die met name voorkomt bij oudere patiënten, met een voorkeur voor het hoofd-halsgebied. Lange tijd was als behandeling chirurgie, al dan niet met adjuvante radiotherapie, de gouden standaard. De laatste jaren wordt duidelijker dat ook met primaire radiotherapie curatie bereikt kan worden.**

Merkelcelcarcinoom (MCC) is met tussen de 150-200 nieuwe tumoren per jaar een zeldzame vorm van huidkanker in Nederland. Het aantal patiënten dat zich met een MCC presenteert groeit echter zeer snel. Dit heeft enerzijds te maken met een toename in zonblootstelling, maar vergrijzing in Nederland is een tweede zeer belangrijke factor. De gemiddelde leeftijd van patiënten met een MCC is 75 jaar en 43% van de tumoren komt in het hoofd-halsgebied voor. [1] In dit tijdschrift van september 2021 gaf Van Akkooi reeds een fraai overzicht. [2]

Een MCC is een snelgroeiende, agressieve tumor. Bij presentatie wordt bij ongeveer 20% van de patiënten lymfklier- of afstandsmetastasering gevonden. [1] De gemiddelde 5-jaars overleving voor patiënten met een MCC is in Nederland 65%. Bij afstandsmetastasen daalt dit naar 20% (data NKR). Stadiëring met echo van aangrenzende klierstations en/of PET-CT is belangrijk voor het bepalen van de prognose (tabel). [2]

Naast de grootte van de tumor die het T-stadium bepaalt, zijn er een aantal hoog-risicofactoren voor recidief en metastasering. Dit zijn lymfangio-invasie, immuunsuppressie (gebruik immunosuppressieve medicatie, hematologische maligniteit zoals chronisch lymfatische leukemie), locatie in het hoofd-halsgebied, een niet radicale of krap radicale resectie. [3]

De behandeling van patiënten met een MCC in Nederland bestond de afgelopen jaren met name uit chirurgie met ruime resectiemarges en klierdissectie bij kliermetastasering, al dan niet gevolgd door loco(-regionale) radiotherapie. Omdat een MCC vaak discontinue groeit, zijn ruime marges geadviseerd, zowel voor chirurgie als adjuvante radiotherapie. Chirurgie is nog steeds de eerste keus behandeling waarbij een minimale resectiemarge van 1 cm wordt geadviseerd. [4,5] Mohs-chirurgie is een mogelijkheid om radicaliteit na te streven wanneer deze marge op functionele of cosmetische bezwaren stuit.

De frequent voorkomende micrometastasen in de omgeving van een MCC geven een verhoogd risico op een lokaal recidief. [3] Indien radicale chirurgie met een beperkte tumorvrije marge wordt gevolgd door postoperatieve radiotherapie, is de lokale controle echter net zo groot als wanneer een ruime resectie wordt uitgevoerd. [5,6] Postoperatieve loco(-regionale) radiotherapie wordt geadviseerd bij MCC groter dan 1 cm en bij MCC die kleiner zijn dan 1 cm met minimaal één hoogrisicofactor. Radiotherapie vermindert de kans op een loco(-regionaal) recidief en verbetert de overall survival. [7,8,9] Zowel in de studie van Joseph als in de studie van Levy blijkt de MCC-specifieke overleving niet verbeterd door de inzet van adjuvante radiotherapie, mogelijk als gevolg van selectie-bias. Naast de discussie over het inzetten van adjuvante locoregionale radiotherapie komen er ook steeds meer geluiden die pleiten voor primaire radiotherapie als behandeling. [10,11,12] Gezien de snelle en agressieve groei van een MCC is een snelle behandeling essentieel. Bij oplopende wachttijden voor chirurgie of wanneer een uitgebreide reconstructie noodzakelijk is, met dientengevolge uitstel van postoperatieve radiotherapie, kan primaire radiotherapie de voorkeur hebben. Ook als de patiënt geen chirurgie aan kan of chirurgie als te mutilerend beschouwd wordt, is primaire radiotherapie een mogelijk alternatief, zowel voor de primaire tumor als voor eventuele kliermetastasen. [13] Daarbij wordt MCC ondanks zijn agressiviteit gezien als een stralingsgevoelige tumor, wat radiotherapie ook in palliatieve setting een zinvolle behandeling maakt.

De nationale en internationale richtlijnen bieden ruimte voor een gepersonaliseerde behandeling, mede door gebrek aan keihard bewijs in de zin van gerandomiseerde studies. Zeker bij deze oudere patiëntenpopulatie is een patiëntgerichte behandeling essentieel om goede zorg te leveren. Behandeling van een MCC dient besproken te worden in een multidisciplinair team met onder anderen dermatoloog, oncologisch (hoofd-hals)chirurg, radiotherapeut en medisch oncoloog. Hierbij is het ook belangrijk om te weten dat de overleving

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht; School for Oncology and Developmental Biology (GROW).

<sup>2</sup> Radiotherapeut, afdeling Radiotherapie (MAASTRO), Maastricht UMC+, Maastricht; School for Oncology and Developmental Biology (GROW).

Tabel. TNM classificatie (8e editie UICC/ AJCC)

| Primaire tumor (T)     |  |
|------------------------|--|
| Tx                     | Primaire tumor kan niet beschreven worden  |
| T0                     | Geen primaire tumor aanwezig   |
| Tis                    | In situ primaire tumor   |
| T1                     | Diameter ≤ 2 cm  |
| T2                     | >2 cm en ≤ 5 cm maximale tumor diameter  |
| T3                     | > 5 cm tumor diameter  |
| T4                     | Primaire tumor invadeert bot, spier, fascia, of kraakbeen                              |
| Lymfklieren (N)        |  |
| Nx                     | Regionale lymfklieren kunnen niet beoordeeld worden                                    |
| N0                     | Geen regionale lymfkliermetastasen   |
| N1                     | Metastasen in regionale lymfklieren  |
| N1a (sn)               | Microscopische metastase gedetecteerd bij sentinel node                                |
| N1a                    | Microscopische metastasen gedetecteerd bij lymfklierdissectie                          |
| N1b                    | Macroscopische metastase (klinisch)  |
| N2                     | In transit metastasen zonder lymfkliermetastase  |
| N3                     | In transit metastasen met lymfkliermetastase   |
| Afstandsmetastasen (M) |  |
| M0                     | Geen metastasen op afstand   |
| M1                     | Metastasen op afstand (muv regionale lymfkliermetastasen)                              |
| M1a                    | Metastasen in huid, subcutane weefsels of metastasen in op afstand gelegen lymfklieren |
| M1b                    | Metastasen in long   |
| M1c                    | Overige viscerale metastasen   |

van veel MCC-patiënten niet bepaald wordt door het agressieve MCC maar door comorbiditeit. [14,15]

## CONCLUSIE

Een MCC is een snelgroeiende, agressieve huidtumor waarbij een snelle, radicale behandeling noodzakelijk is. Behandeling van een patiënt met een MCC is maatwerk en dient in een multidisciplinair team besproken te worden. De hoeksteen voor de behandeling is een combinatie van chirurgie en radiotherapie maar individuele aanpassingen zijn mogelijk niet ondergeschikt.

## LITERATUUR

1. Uitentuis SE, Louwman MWJ, van Akkooi ACJ, Bekkenk MW. Treatment and survival of Merkel cell carcinoma since 1993: A population-based cohort study in The Netherlands. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Oct;81(4):977-983.
2. Van Akkooi A. *Ned Tijdschr Dermatol Veneriol*. 2021 Sept; 31(8):9-11.

3. Akaike A, Nghiem P. Scientific and clinical developments in Merkel cell carcinoma: A polyomavirus-driven, often-lethal skin cancer *J Dermatol Sci*. 2021 Oct 18; (Online ahead of print).
4. Perez MC, de Pinho FR, Holstein A, et al. Resection margins in Merkel cell carcinoma: is a 1-cm margin wide enough? *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(11):3334-3340.
5. Andruska N, Fischer-Valuck BW, Mahapatra L, et al. Association between surgical margins larger than 1 cm and overall survival in patients with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2021;157(5):540-548.
6. Jaouen F, Kervarrec T, Caille A, et al. Narrow resection margins are not associated with mortality or recurrence in patients with Merkel cell carcinoma: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Apr;84(4):921-929.
7. Petrelli F, Ghidini A, Torchio M, et al. Adjuvant radiotherapy for Merkel cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2019 May;134:211-219.
8. Joseph K, Wong J, Abraham A, et al. Patterns and predictors of relapse in Merkel cell carcinoma: Results from a population-based study. *Radiother Oncol*. 2021 Nov 25;166:110-117.
9. Levy S, Blankenstein SA, Grünhagen JD, et al. Postoperative radiotherapy in stage I-III Merkel cell carcinoma. *Radiother Oncol*. 2021 Nov 25 (Online ahead of print).
10. Harrington C, Kwan W. Outcomes of Merkel cell carcinoma treated with radiotherapy without radical surgical excision. *Ann Surg Oncol*. 2014 Oct;21(11):3401-5.
11. Hong AM, Stretch JR, Thompson JF. Treatment of primary Merkel cell carcinoma: Radiotherapy can be an effective, less morbid alternative to surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Feb;47(2):483-485.
12. Dubois M, Abi Rached H, Escande A, et al. Outcome of early stage Merkel carcinoma treated by exclusive radiation: a study of 53 patients. *Radiat Oncol*. 2021 May 14;16(1):90.
13. Fang L, Lemos B, Douglas J, Iyer J, Nghiem P. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 2010 Apr 1;116(7):1783-90.
14. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al. Five hundred patients with Merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. *Ann Surg*. 2011 Sep;254(3):465-73.
15. Van Veenendaal LM, van Akkooi ACJ, Verhoef C, et al. Merkel cell carcinoma: Clinical outcome and prognostic factors in 351 patients. *J Surg Oncol*. 2018 Jun;117(8):1768-1775.

## CORRESPONDENTIEADRES

Nicole Kelleners-Smeets

E-mail: n.kelleners.smeets@mumc.nl



# Dermatologische bijwerkingen van immuuntherapie

Y.S. Elshot<sup>1,2</sup>

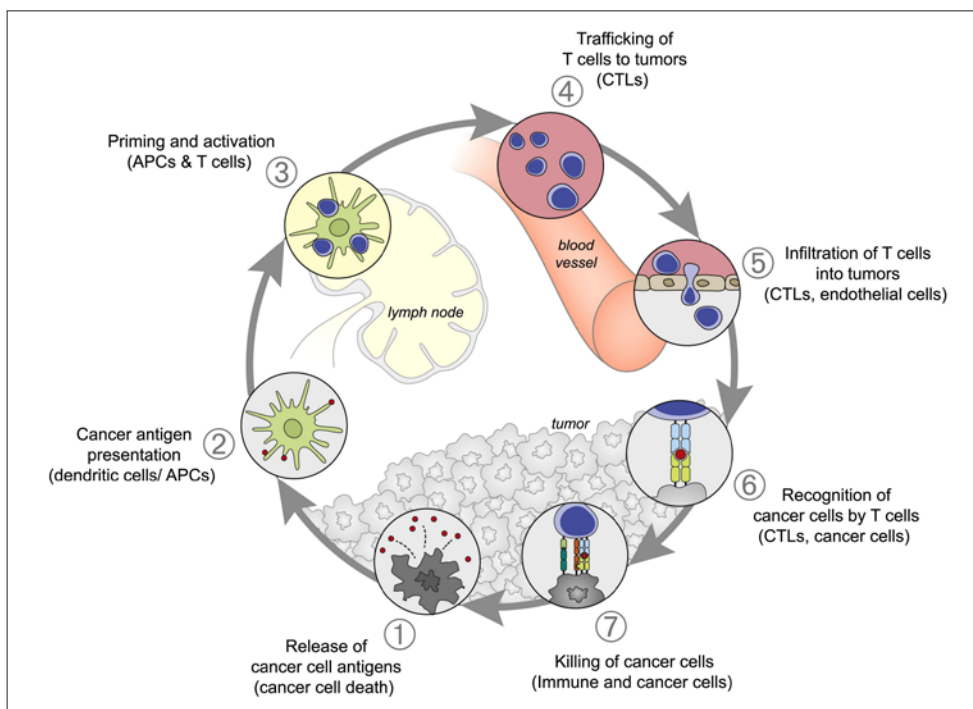
Met de explosie aan nieuwe kankerbehandelingen zal de zogenaamde 'supportive oncodermatologie' wat zich bezig houdt met o.a. dermatologische bijwerkingen, een steeds groter deel worden van de dagelijkse praktijk van de dermatoloog.

## INTRODUCTIE

In 2018 ontvingen James Allison en Tasuku Honjo de gedeelde Nobelprijs voor 'Physiology or Medicine' voor hun ontdekking voor het gebruik van immuuncheckpoints als een aangrijpingspunt in de behandeling van gemetastaseerde kanker. [1] Deze immunologische checkpoints hebben de functie om de balans tussen noodzakelijke immunologische processen en tolerantie van lichaamseigen cellen te handhaven (c.q. voorkomen van auto-immuniteit). Allison en Honjo waren respectievelijk verantwoordelijk voor de ontdekking van de 'cytotoxic lymphocyte antigen-4' (CTLA-4) en 'programmed death-1' receptoren (PD-1). Terwijl CTLA-4 zorgt voor centrale lymfoïde inhibitie van priming en proliferatie van T-cellen, is PD-1 voornamelijk verantwoordelijk voor de perifere tole-

rantie (figuur 1). [2] De ligand van PD-1, PD-L1, is aanwezig op antigen presenterende cellen, maar kan ook tot expressie komen op tumorcellen waardoor ze kunnen ontkomen aan de T-cel gemedieerde anti-tumorrespons. Door remming van deze checkpoints middels immuuncheckpoint inhibitors (ICI) wordt de anti-tumorrespons hersteld en versterkt, of in andere woorden: "de rem gaat eraf".

Het boegbeeld van het succesverhaal van ICI is het gemetastaseerd melanoom. Waar voor de komst van ICI de mediane overleving 6-9 maanden was, wordt er voor deze patiëntengroep nu een 5-jaars overleving tussen de 40-50% gerapporteerd. [3] Als keerzijde, krijgen echter tot 60% van de patiënten te maken met immuun-gerelateerde adverse



Figuur 1. De kanker-immuun cyclus. Anti-CTLA-4 (stap 3) grijpt in op de centrale lymfoïde organen waarin priming en proliferatie van T-cellen plaatsvindt, terwijl anti-PD-1/L1 (stap 7) dit voornamelijk op het niveau van de tumor 'microomgeving' en het perifeer weefsel doet.

Copyright: Reprinted from *Immunity*, Volume 39, Chen DS, Mellman I, *Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle*, Pages No. 1-10, Copyright (2013), with permission from Elsevier

<sup>1</sup> AIOS Dermatologie, Afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

<sup>2</sup> Arts-onderzoeker, Afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis

Tabel 1. Overzicht van de door FDA-goedgekeurde immuuncheckpoint inhibitors

| Target | Naam                 | Kankersoort (in volgorde van goedkeuring)   |
|--------|----------------------|---|
| CTLA-4 | Ipilimumab (2011)    | Melanoom, NCC, CRC, HCC, NKCLC, mesothelioom  |
| PD-1   | Pembrolizumab (2014) | Melanoom, NKCLC, hoofd-hals PCC, Hodgkin lymfoom, dMMR/MSI-H maligniteiten, UCC, maagcarcinoom, cervixcarcinoom, PMBCL, HCC, merkelcelcarcinoom, RCC, SCLC, oesofaguscarcinoom, endometriumcarcinoom, TMB-high cancers, cutaan PCC, CRC |
|        | Nivolumab (2014)     | Melanoom, NKCLC, NCC, Hodgkin lymfoom, hoofd-hals PCC, UCC, CRC, HCC, KCLC, oesofaguscarcinoom, pleuraal mesothelioom   |
|        | Cemiplimab (2018)    | Cutaan PCC, NKCLC   |
| PD-L1  | Atezolizumab (2016)  | UCC, NKCLC, mammacarcinoom (tripel negatief), SCLC  |
|        | Avelumab (2017)      | Merkelcelcarcinoom, UCC, NCC  |
|        | Durvalumab (2017)    | UCC, NKCLC, SCLC  |

CRC: colorectaalcarcinoom; FDA: 'The United States Food and Drug Administration'; HCC: hepatocellulair carcinoom; NCC: niercelcarcinoom; (N)KCLC: (niet-)kleincellig longcarcinoom; dMMR/MSI: 'mismatch repair deficient/microsatellite instability-high'; PCC: plaveiselcelcarcinoom; PMBCL: primair mediastinaal groot B-cel lymfoom; TMB: 'Tumor mutational burden'; UCC: urotheelcelcarcinoom

events (irAEs). Hierbij kunnen alle orgaansystemen, inclusief de huid, betrokken zijn. Met de steeds verder uitbreidende lijst van indicaties voor behandeling met ICI en gebruik in de (neo)adjuvante setting (tabel 1), zullen dermatologen in de toekomst steeds meer in aanraking komen met deze patiëntengroep en de bijkomende uitdagingen in diagnostiek en behandeling van de irAEs.

## INCIDENTIE

De meest voorkomende irAEs zijn dermatologisch van aard, gevolgd door gastro-intestinale en endocriene irAEs. Minder vaak voorkomende irAEs zoals o.a. pneumonitis, myocardiitis, neurotoxiciteit en hypofysitis worden gevreesd wegens hun ernst met een gerapporteerde mortaliteit variërend van 10-17%. In het geval van dermatologische irAEs zijn deze in de meeste gevallen mild van aard, maar kunnen desondanks een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven. In het algemeen komen de meeste irAEs voor tijdens behandelingen met anti-CTLA-4 of een combinatie van behandelingen van anti-CTLA-4 met anti-PD-1. De incidentie van dermatologische irAEs wordt geschat op 25% en lijken in het geval van anti-PD-1 niet dosis-gerelateerd. [4] De exacte incidentie van de verschillende klinische fenotypen zijn moeilijk in te schatten omdat er in de meeste trials en onderzoeken simpelweg gesproken wordt over "rash" zonder verdere dermatologische subtypering. Dit terwijl er wel degelijk verschillende presentaties zijn zoals o.a. maculopapuleus exantheem, eczematous, lichenoid, psoriasiform en het non-bulleus pemphigoid. Het is onduidelijk of er een associatie bestaat tussen de dermatologische irAEs en de prognose van de patiënten gezien de conflicterende berichten uit studies. Een uitzondering hierop is het ontstaan van melanoom-geassocieerde vitiligo met een geschatte incidentie tussen 2-25%, waarbij er een duidelijk associatie is met een toegenomen overleving bij melanoompatiënten. [5]

## PATHOFYSIOLOGIE

Het exacte mechanisme van de (dermatologische) irAEs is niet volledig opgehelderd. [6-7] De vroege reacties zoals pruritus,

maculopapuleus exantheem en collitis zijn waarschijnlijk het gevolg van hyper- of auto-inflammatie. Voor de latere reacties worden verschillende mechanismen verantwoordelijk geacht waaronder i) kruisreactiviteit van de T-cel respons t.g.v. gedeelde expressie van antigenen aanwezig op tumorcellen en gezond weefsel (b.v. melanoom-geassocieerde vitiligo) ii) B-cel gemedieerde toename van de novo of pre-existente auto-reactieve antilichamen (b.v. bulleus pemphigoid) of iii) off-target complement-gemedieerde inflammatie t.g.v. binding van antilichamen op receptoren aanwezig op gezond weefsel (b.v. de aanwezigheid van CTLA-4 op de hypofyse).

## KLINISCHE PRESENTATIE

Ondanks dat er overeenkomsten zijn met klassieke dermatosen, zijn er vaak verschillen in de presentatie, tijdsbeloop, histologisch substraat, en/of behandelopties. Mogelijkerwijs zijn de onderliggende mechanismen ook verschillend waardoor er in de literatuur een voorkeur is om "-like" terminologie te gebruiken, zoals bijvoorbeeld lichen planus-like (Tabel 2). [8]

## CLASSIFICATIE

Vanuit de oncologie wordt er gebruik gemaakt van de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE) waarvan de 5e editie verscheen in 2017. [9] Dit classificatiesysteem vindt zijn oorsprong in oncologische trials om op een gestructureerde manier nadelige en onwenselijke verschijnselen, labafwijkingen of mogelijke bijwerkingen te registreren. Deze 'adverse events' worden dan gegradeerd op basis van ernst waarbij graad 1 overeenkomt met milde of asymptomatische adverse events en graad 5 met het te komen overlijden van de patiënt. Deze gradatie is waar mogelijk opgebouwd uit een combinatie van het aangedane body surface area en eventuele invloed op het dagelijks functioneren van de patiënt. Ondanks dat dit gradatiesysteem i.t.t. de PASI en EASI niet gevalideerd is in de klinische setting, kan het toch nuttig zijn om er mee te werken, gezien dit enerzijds gestandaardiseerde multidisciplinaire communicatie vergemakkelijkt en anderzijds er behandelingschema's aan gekoppeld kunnen. Desalniettemin zijn nog lang niet alle mogelijk bijwerkingen

Tabel 2. Overzicht van dermatologische immuun-gerelateerde adverse events tijdens behandeling met immuuncheckpoint inhibitors

| Reactie      | Anti-CTLA-4  | Anti-PD-(L)1  |
|--------------|--|---|
| Inflammatoir | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD30+ lymfomatoïde reacties</li> <li>• Neutrofiele dermatosen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndroom van Sweet</li> <li>• Pyoderma gangrenosum</li> <li>• Subcorneale pustuleuze dermatose</li> </ul> </li> </ul>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunobulleus (o.a. bulleus pemphigoid)</li> <li>• Eosinofiele fasciitis</li> <li>• EEM-like</li> <li>• Lichenoid / lichen planus-like</li> <li>• Lupus-like</li> <li>• Urticaria</li> <li>• Vasculitis</li> </ul> |
|              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maculopapuleus exantheem</li> <li>• Overig: papulopustuleuze dermatitis, dermatomyositis-like, eczemaatous, granulomateus/sarcoid-like, panniculitis (erythema nodosum-like), fotosensitiviteit, pruritus, psoriasiform, recall dermatitis, sclerodermoid-like</li> </ul> |   |
| Keratinocyt  | • Acantholytische dermatitis / Grover-like   |   |
| Melanocyt    | • Melanoom-geassocieerde vitiligo, poliosis, regressie van naevi, tumorale melanose  |   |
| SCAR         | • DRESS  | • Erythrodermie   |
|              | • SJS/TEN spectrum, AGEP   |   |
| Overig       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exacerbatie pre-existente auto-immuun dermatosen</li> <li>• Alopecia areata, xerostomie, mucositis, verhoogd infectierisico</li> </ul>  |   |

AGEP = acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose; EEM = erythema exudativum multiforme; DRESS = drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; SCAR = serious cutaneous adverse event; SJS = Stevens-Johnson syndroom; TEN = toxisch epidermale necrolyse

opgenomen in dit systeem en zal de klinisch blik van de dermatoloog leidend blijven in de beoordeling en behandeling van de irAEs.

## BEHANDELING

De 'evidence' van de behandeling is met name gebaseerd op cohort studies, case series en expert opinion en wordt gecompliceerd door de mogelijke negatieve effecten van immuun-suppressiva op de immunologische anti-tumor respons van de ICI. [10-11] Vanuit de CTCAE wordt vanaf graad 3 irAEs meestal geadviseerd de behandeling met ICI uit te stellen of te staken. Vanuit dermatologisch oogpunt zouden we hier wat terughoudender mee moeten zijn in afwachting van het effect van de behandeling. Er zijn echter een aantal uitzonderingen:

- Gebruik van immuun-suppressiva waarbij het effect van de ICI wordt onderdrukt. Het is bijvoorbeeld bekend dat doseringen van >10mg prednisolon het effect van ICI negatief beïnvloeden.
- SJS/TEN spectrum en bulleuze dermatosen.
- Significant negatief effect op de kwaliteit van leven van de patiënt.

Indien patiënten zich presenteren met irAEs is het van belang gestructureerd te werk te gaan waarbij er duidelijke afspraken gemaakt moeten worden met het multidisciplinaire team. Hierbij worden de volgende adviezen gegeven:

- Gezien de grote hoeveelheid en vaak milde irAEs is het niet noodzakelijk dat graad 1-2 irAEs per definitie beoordeeld moeten worden door de dermatoloog. De behandelstappen van graad 1 en 2 kunnen protocollair worden vastgelegd. Verder is het zo dat er regelmatig sprake is van multi-orgaan irAEs, waardoor de behandelingen hierdoor op elkaar afgestemd moeten worden.
- Evaluatie van het effect van de behandeling hoort bij iedere

stap na +/- 2 weken plaats te vinden, waarna bij onvoldoende effect of verdere progressie overgegaan wordt naar de volgende stap van de behandeling. Dit is een stuk sneller dan we gewend zijn, wat vooral te maken heeft met het feit dat het beloop gekenmerkt kan zijn door snelle progressie.

- Verwijzing naar de dermatoloog in het geval van i) therapieresistente irAEs ii) graad 3 irAEs iii) bulleuze dermatosen iv) slijmvliesafwijkingen of huidloslating v) laat ontstane irAE (na 2e maand) of vi) fors invaliderende irAEs.
- Na verwijzing is het wenselijk patiënten < 1 week te beoordelen gezien de progressie van het huidbeeld wat sneller kan verlopen dan we in de huidige praktijk gewend zijn.
- Aanvullend onderzoek te verrichten bij specifieke, therapieresistente en laat ontstane irAEs.
- Lokale behandeling bestaat meestal uit 2dd hoog-potente (klasse 3-4) corticosteroiden.
- Bij systemische behandeling gaat de voorkeur uit naar niet-immuun-suppressieve medicatie of zo selectief mogelijk immuunmodulerende medicatie:
  - Geen invloed op effect van ICI: antihistaminica, retinoïden, apremilast, UVB/PUVA, hydrochloroquine, doxycycline, nicotinamide, gabapentine, aprepitant, dapson.
  - Onbekende of geen invloed op het effect van ICI: anti-TNF $\alpha$ , anti-IL12/23, anti-IL-17, anti-IL4/anti-IL-13, omalizumab.
  - Van invloed op effect van ICI (starten in overleg met hoofdbehandelaar): >10mg prednisolon per os, methotrexaat, azathioprine, rituximab.
  - Gecontra-indiceerd: ciclosporine

## CONCLUSIE

Tijdens de dermatologendagen zal ik u meenemen in de klinische presentatie, behandelingen en bijzonderheden van de dermatologische problematiek tijdens behandeling met immuuncheckpoint inhibitors.



## SAMENVATTING

Op het moment zijn er drie immuuncheckpoint inhibitors (ICI) beschikbaar, namelijk anti-CTLA-4, anti-PD-L en anti-PD-L1. Tijdens behandeling met ICI krijgt een groot deel van de patiënten te maken met immuun-gerelateerde adverse events (irAEs). De meeste irAEs zijn dermatologisch van aard met een incidentie rond de 25%. De meest voorkomende dermatologische irAEs zijn pruritus, maculopapuleus exantheem en melanoom-geassocieerde vitiligo. Hiernaast zijn er nog een aantal anti-PD-1 specifieke dermatosen zoals lichenoid, psoriasiforme en bulleuze erupties. Ondanks dat de exacte mechanismen nog niet zijn opgehelderd, wordt er vanuit gegaan dat er verschillende immunologische mechanismen verantwoordelijk zijn voor de klinische presentaties. Voor de classificaties van de irAEs wordt vaak gebruikt gemaakt van de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events'. Aan de hand van dit gradatiesysteem zijn er behandelrichtlijnen opgesteld waar een andere werkwijze gehanteerd wordt die we in de huidige praktijk gewend zijn

## TREFWOORDEN

immuuntherapie, immuuncheckpoint, bijwerkingen, auto-immuun, dermatologisch

## SUMMARY

There are currently three available immune-checkpoint inhibitors (ICI): anti-CTLA-4, anti-PD-L, and anti-PD-L1. During ICI treatment a large portion of patients develop immune-related adverse events (irAEs). Dermatologic irAEs are the most common, with an estimated incidence of around 25%. Typical irAEs consist of pruritus, maculopapuleus rash, and melanoma-associated vitiligo. In addition, anti-PD-1 treatment is associated with specific dermatologic irAEs such as lichenoid, psoriasiform and bullous rashes. Although the exact mechanisms are unknown, it is hypothesized that multiple mechanisms are responsible for the different clinical presentations. Current treatment guidelines are based on the grading system used in the of the Common Terminology Criteria for Adverse Events.

## KEYWORDS

immune checkpoint inhibitors, immunecheckpoint, adverse events, auto-immune, dermatologic

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUURLIJST

1. Rios A, Salazar GT, Zhang N, An Z. The 2018 Nobel Prize in Medicine for breakthroughs in targeting immune checkpoint inhibitors: a brief perspective. *Antib Ther.* 2019;2(1):40-43. Published 2019 Mar 14.
2. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013;39(1):1-10.
3. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(2):127-137.
4. Han Y, Wang J, Xu B. Cutaneous adverse events associated with immune checkpoint blockade: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;163:103376.
5. Lommerts JE, Bekkenk MW, Luiten RM. Vitiligo induced by immune checkpoint inhibitors in melanoma patients: an expert opinion. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(8):883-888. doi:10.1080/14740338.2021.1915279
6. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-168.
7. Lee DJ, Lee HJ Jr, Farmer JR, Reynolds KL. Mechanisms Driving Immune-Related Adverse Events in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(8):98. Published 2021 Jul 1.
8. Apalla Z, Rapoport B, Sibaud V. Dermatologic immune-related adverse events: The toxicity spectrum and recommendations for management. *Int J Womens Dermatol.* 2021;7(5Part A):625-635. Published 2021 Oct 23.
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 (Publish Date: November 27, 2017)
10. Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, et al. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement [published online ahead of print, 2021 Dec 15]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;10.1111/jdv.17855.
11. Apalla Z, Sibaud V. Immunotherapy-mediated dermatological adverse events: the urgent need for a common, clinically meaningful, management strategy. *Support Care Cancer.* 2020;28(12):5597-5599.

## CORRESPONDENTIEADRES

Yannick Elshot

E-mail: y.elshot@amsterdamumc.nl / y.elshot@nki.nl



# Mind your gap – Tips en tricks in de dermatochirurgie

J.M. Muche

**Dermatochirurgische ingrepen maken een steeds groter deel uit van de dagelijkse dermatologische praktijk. Vooral de opkomst van de drie grote huidkankers (melanoom, plaveiselcelcarcinoom, basaalcelcarcinoom) en hun voorlopers heeft hiervoor gezorgd. In dit artikel wil ik mijn eigen benadering van een sluiting uitleggen. Wellicht dat dit andere dermatologen kan helpen bij het sluiten van uitdagende defecten.**

In 2012 werd bij 9% van alle dermatologische patiënten een (of twee) operatie bij huidkanker of voortekenen daarvan uitgevoerd; in 2021 ligt dat percentage bij 16%. In dezelfde periode steeg het percentage Mohs-ingrepen zelfs van 0,4% naar 1,7%. [1] Iedere ingreep laat een defect achter en het sluiten hiervan kan een uitdaging zijn voor de dermatoloog. De uit de leerboeken bekende ladder (per secundam > primair > huidtransplantatie > lokale weefseltransfer > weefseltransfer van veraf > weefseltransplantatie) geeft dan wel een opsomming van de mogelijkheden voor een sluiting, maar is beperkt bruikbaar voor een echte keuze van de reconstructie. Immers, de indeling volgt alleen de complexiteit van de procedure. Aspecten als functioneel en cosmetisch resultaat, tijd tot

genezing, status en wensen van de patiënt en kunde van de dokter worden achterwege gelaten.

## VIER BASISREGELS

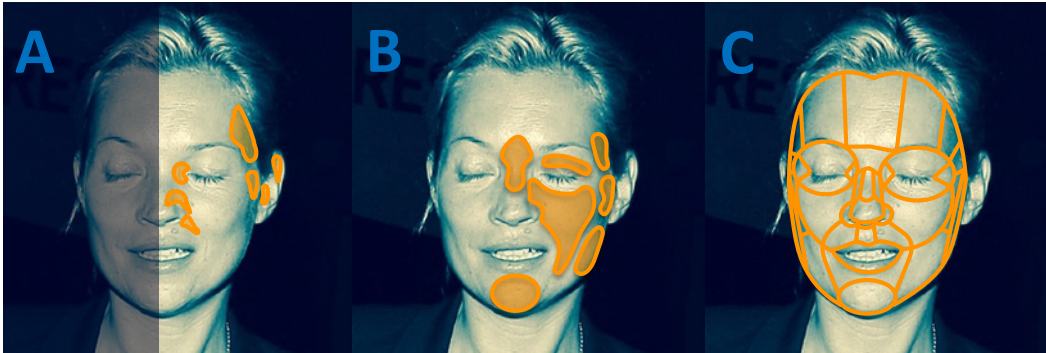
Bij de benadering van een defect doorloop ik altijd vier vragen: kan secundaire genezing een goed resultaat geven? Is primaire sluiting mogelijk? Waar ligt weefselsurplus voor een reconstructie? Hoe verplaats ik het surplus naar het defect? Of in basisregels geformuleerd:

1. Het tweede komt eerst.
2. Zij aan zij is beter dan bewegen.
3. Zoek ruimte op de juiste plek.
4. Eerst trekken, dan duwen.



*Afbeelding 1. Secundaire wondgenezing. Van links naar rechts: Primaire tumor, defect na Mohs-chirurgie, sluiting, postoperatief beeld. A. Secundaire wondgenezing, B. Approximatie, C. Deels primaire sluiting, in et concave gedeelte secundaire wondgenezing.*

Dermatoloog, Mohs Klinieken Amsterdam – Dordrecht – Hoorn



Afbeelding 2. Ruimte in het gelaat. A. Excellente arealen voor secundaire wondgenezing. B. Arealen met gewoonlijk veel weefsel surplus. C. Cosmetische units in het gelaat.

## HET TWEEDE KOMT EERST

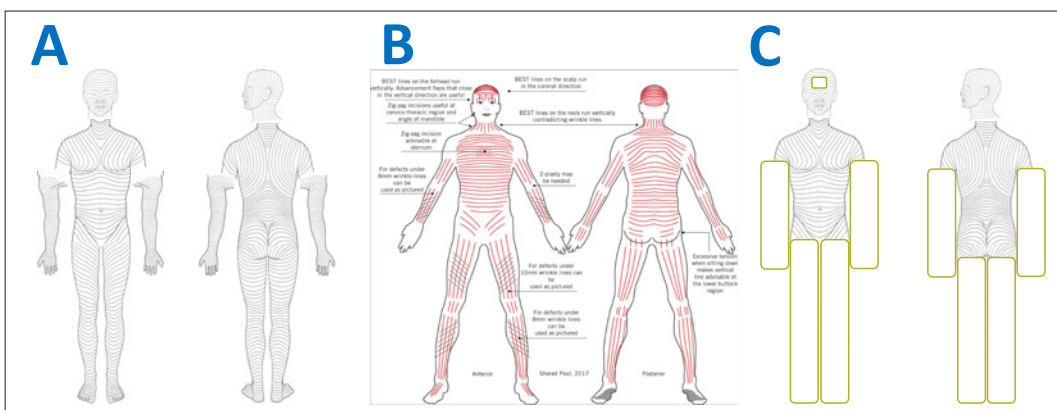
Een *sanatio per secundam intentionem* wordt nog steeds zelden gekozen (2019: 7,9% van alle sluitingen na Mohs-chirurgie in Nederland). Ten onrechte: er is goede evidentie dat secundaire wondgenezing excellente resultaten kan geven op concave arealen van neus, slaap en oor en ook de schedel, in het bijzonder bij kleine en/of oppervlakkige wonden (afbeelding 1A). [2,3] In deze arealen leidt een gemiddelde wondcontractie van 74% bovendien tot een in vergelijking met het defect veel kleinere litteken. [4] De tijd tot genezing van een dergelijk defect is afhankelijk van de lokalisatie (en in mindere mate van de grootte) en ligt gemiddeld bij 10 weken (zichtbaar periostium schedel 7 weken, bloot bot schedel 13 weken). [5,6] Infectie wordt zelden gezien, dagelijks spoelen en vochtig houden (vaseline) is voldoende. Er is nog steeds (!) niet aangetoond dat routinematige toepassing van (preventieve) antibiotica, speciale wondbedekkers of negatieve druk-therapie een positief effect hebben. [7,8] Bij grotere defecten kan approximatie de littekenvorming versnellen en op de juiste plek brengen (grens van een cosmetische unit of parallel met de *relaxed skin tension lines*, zie beneden en afbeelding 1B). Secundaire genezing kan ook onderdeel zijn van een andere sluiting, bijvoorbeeld in de concave arealen van een plastic (afbeelding 1C). In mijn repertoire heeft 'het tweede' een vaste plek bij defecten in de sulcus nasi, de mediale ooghoek, de slaap, voor het oor en in fossa en concha van het oor (afbeelding 2A).

## ZIJ AAN ZIJ IS BETER DAN BEWEGEN

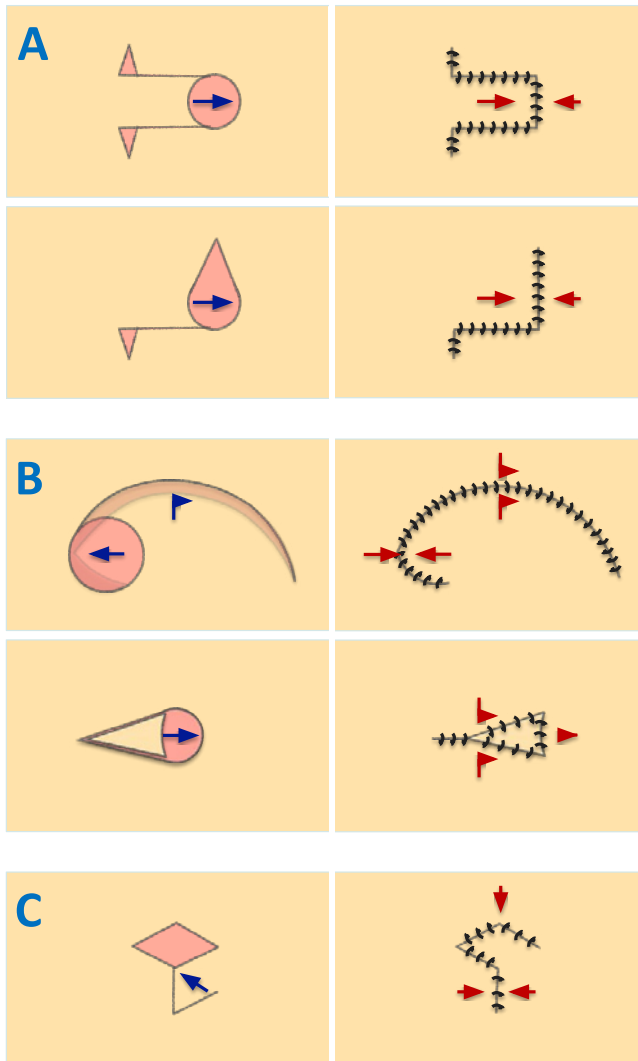
Mits mogelijk, is een primaire sluiting de eerste keuze voor defecten buiten het hoofd en op alle convexe arealen van het hoofd. Excellente resultaten worden bereikt wanneer de lange as van de sluiting parallel ligt met de *relaxed skin tension lines* (RSTL) of op de grens van een cosmetische unit (zie beneden). De term RSTL werd geïntroduceerd in 1984 [9] en borduurt voort op postmortaal onderzoek uit 1861. [10] In de basis werd hierbij de lengte-as van het defect na het nemen van een rond biops bepaald (afbeelding 3A). Recentelijk is via meting van de huidspanning in vivo het, weliswaar controversieel bediscussieerde model van *biodynamic excisional skin tension lines* (BEST) erbij gekomen (afbeelding 3B). [11] In mijn dagelijkse praktijk bepaal ik de longitudinale as van mijn sluiting altijd(!) in oprechte houding en prefereer ik de RSTL met uitzondering van het centrale voorhoofd en de ledematen (afbeelding 3C). Los van oncologische overwegingen kan het aanhouden van longitudinale lijnen in deze arealen helpen om vaten en zenuwen te sparen.

## ZOEK RUIMTE OP DE JUISTE PLEK

Zowel bij primaire sluitingen als ook bij reconstructies is het belangrijk om weefsel-surplus uit de omgeving te betrekken ter vermindering van spanningskrachten in de wond. Surplus ligt vaak lateraal van de RSTL en kan hier gemobiliseerd worden. Afbeelding 2B toont lokalisatie en hoeveelheid surplus in



Afbeelding 3. Incisielijnen. A. Relaxed skin tension lines. B. Biodynamical skin excision lines. C. Optimale incisielijnen.



Afbeelding 4. Trekken en duwen. Rode pijl: beweging die tot sluiting leidt. Blauwe pijl: Spanningsvectoren na sluiting. A. Schuifplastiek. B. Rotatie- en Island pedicle-plastiek. C. Transpositieplastiek.

het gelaat. Echter, vanwege minder goede voorspelbaarheid is hier (en op het hoofd) bepaling door middel van palpatie essentieel. De vingers zijn dan de beste ogen. Het concept van cosmetische units (afbeelding 2C) helpt om te bepalen hoe het geïdentificeerde surplus naar het defect verplaatst kan worden. Excellente resultaten worden bereikt, als het lukt om de incisies/ littekenlijnen op (of parallel met) de grens van units te plaatsen en om dezelfde (of aangrenzende) units te gebruiken voor plastieken.

### EERST TREKKEN, DAN DUWEN

Liggen surplus en defect in dezelfde cosmetische unit, is 'trekken' de eerste optie: door een primaire sluiting of een schuifplastiek kan het defect met weinig spanningskracht gesloten worden. Zowel bij een primaire sluiting als ook bij een schuifplastiek verandert de richting van de spanningsvector niet, het surplus dient in dit geval lateraal van de longitudinale as van de sluiting te liggen (afbeelding 4A). Is dat niet het geval, dan kan op andere manier 'getrokken' worden: een rotatie-

plastiek of een *island pedicle*-plastiek veranderen in begrenste mate de richting van de spanningsvector (afbeelding 4B). 'Trekken' is een makkelijke manier om weefsel surplus van dichtbij te gebruiken, dogears te verstoppen en kleine veranderingen in de spanningsvector aan te brengen. Lijkt het bij palpatie moeilijk de wond dicht te 'trekken' of liggen surplus en defect verder af van elkaar in verschillende cosmetische units, is 'duwen' waarschijnlijk de betere optie: bij een transpositieplastiek wordt het surplus door sluiting van het secundaire defect in het primaire defect 'geduwd'. Het werkpaard van de transpositieplastieken is de romboïdflap (afbeelding 4C), bij nog grotere afstanden tussen defect en surplus kan het surplus ook gesteeld verplaatst worden. 'Duwen' is complexer, maar biedt de mogelijkheid tot volledige verandering van de spanningsvector, gebruik van weefsel veraf en kan dogears volledig voorkomen. De lengte van dit artikel is beperkt. Tijdens de presentatie zullen bijzonderheden, valkuilen en trucs van verschillende sluitingen worden besproken voor de lokalisaties neusvleugel en oorschelp.

### VLIEGEN

Als het defect te groot, het surplus te klein of te ver weg, de radicaliteit dubieus of de tijd te krap is, kan een huidtransplantaat een goed (tijdelijk) alternatief zijn. In tegenstelling tot bovengenoemde ladder staat het in mijn repertoire aan het einde en is geen onderdeel van de vier basisregels. Toch gebruik ik het: een transplantaat dat (nagenoeg) een volledige cosmetische unit bedekt, kan functioneel en cosmetisch veel fraaier zijn dan een ingewikkelde plastiek waar alleen de operateur trots op is.

### TOT SLOT

Hetzelfde defect bij een andere patiënt of bij een andere dokter is een ander defect! De keuze voor een sluiting is individueel en volgt aspecten als functioneel en cosmetisch resultaat, tijd tot genezing, status en wensen van de patiënt en kunde van de dokter. Het tweede eerst, zij aan zij, ruimte op de juiste plek en eerst trekken dan duwen kan helpen bij de juiste keuze. Een goed gesprek met de patiënt voorafgaand aan de reconstructie overigens ook!

### LITERATUUR

1. <https://www.openisdata.nl, dd. 22-01-2022>.
2. Liu KY, Silvestri B, Marquez J, Huston TL. Secondary intention healing after Mohs surgical excision as an alternative to surgical repair, *Ann Plastic Surg.* 2020;85:S28-S32.
3. Van der Eerden PA, Lohuis PJFM, Hart AA, Mulder WC, Vuyk H. Secondary intention healing after excision of nonmelanoma skin cancer of the head and neck: statistical evaluation of prognostic values of wound characteristics and final cosmetic results. *Plast Rec Surg.* 2008;122:1747-1755.
4. Mott KJ, Clark DP, Stelljes LS. Regional variation in wound contraction of Mohs surgery defects allowed to heal by second intention. *Derm Surg.* 2003;29:712-722.
5. Levin BC, Adams LA, Becker GD. Healing by secondary intention of auricular defects after Mohs surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122:59-66.
6. Becker GD, Adams LA, Levin BC. Secondary intention healing of expo-

sed scalp and forehead bone after Mohs surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121:751-754.

7. Vermeulen H, Ubbink DT, Goossens A, De Vos R, Legemate DA. Systematic review of dressings and topical agents for surgical wounds healing by secondary intention. *Brit J Surg.* 2005;92:665-672.
8. Norman G, Dumville JC, Crosbie EJ. Antiseptics and antibiotics for surgical wounds healing by secondary intention - Summary of a Cochrane Review. *JAMA Dermatol.* 2016;152:1266-1268.
9. Borges AF. Relaxed skin tension lines (RSTL) versus other skin lines. *Plast Reconstr Surg.* 1984;73:144-150.
10. Langer K. Zur Anatomie und Physiology der Haut. 1) Ueber die Spaltbarkeit der Cutis; 2) Die Spannung der Cutis; 3) Ueber

die Elasticita der Cutis; 4) Das Quellungsvermogen der Cutis.

*Sitzungsbericht der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Classe der Kaiserlichen Academia der Wissenschaften, Wien, 1861. [English translation: Gibson T. On the anatomy and physiology of the skin. Br J Plast Surg.* 1978;31:3-8, 93-106, 185-199, 273-278.

11. Paul SP. Biodynamic excisional skin tension lines for surgical excisions: untangling the science. *Ann R Coll Surg. Engl* 2018;100:330-337.

---

#### CORRESPONDENTIEADRES

Marcus Muche

E-mail: [j.muche@mohsklinieken.nl](mailto:j.muche@mohsklinieken.nl)



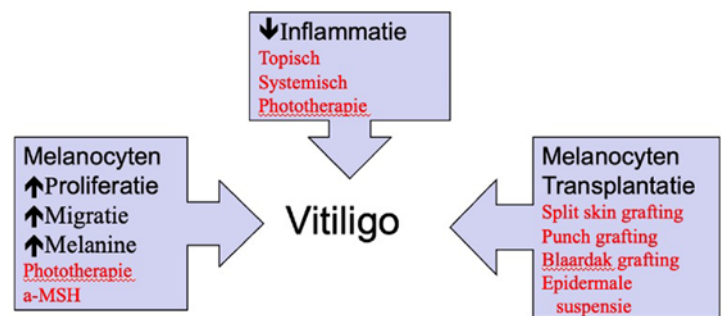
# Oud nieuws en nieuwe ontwikkelingen: vitiligo anno 2022

A. Wolkerstorfer<sup>1</sup>, M.W. Bekkenk<sup>2</sup>

De behandeling van vitiligo is moeilijk vanwege het chronisch beloop met onvoorspelbare opvlammingen, maar vooral vanwege de soms uitgebreide afbraak van melanocyten. Terwijl de inflammatoire component, zoals bij eczeem en psoriasis, vrij snel reageert op anti-inflammatoire behandeling, is voor repigmentatie een behandelduur van 6 tot 12 maanden gebruikelijk. Witte plekken die eenmaal zijn ontstaan, repigmenteren dus zeer langzaam maar soms ook helemaal niet.

Vitiligo wordt gekenmerkt door het ontstaan van gedepigmenteerde maculae. De afwijkingen beginnen meestal op jongvolwassen leeftijd maar soms ook op de kinderleeftijd. De prevalentie van vitiligo wordt geschat op 0,5 tot 2% van de bevolking wereldwijd. [1] In de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat vitiligo voornamelijk een auto-immuunziekte is waarbij aangeboren immuniteit (*innate*) en verworven immuniteit (*adaptive*) een rol spelen op basis van een genetische achtergrond. Deze genetische achtergrond is inmiddels gedeeltelijk in kaart gebracht waarbij 50 genloci aan het ontstaan van vitiligo gerelateerd kunnen worden. [2] Klinisch belangrijk is de differentiatie tussen non-segmentale vitiligo en segmentale vitiligo. Conform de meest recente classificatie wordt in dit artikel de term vitiligo gebruikt om de non-segmentale variant te beschrijven. [3] Segmentale vitiligo is een andere entiteit die verschilt in leeftijd van ontstaan, prognose, behandeling en ontbreken van geassocieerde auto-immuun aandoeningen. Vitiligo daarentegen is geassocieerd met verschillende auto-immuunziekten, voornamelijk auto-immuun thyreoïditis (morbus Hashimoto en morbus Graves), diabetes mellitus type 1 en reumatoïde artritis.

De behandeling van vitiligo is moeilijk omdat er niet alleen sprake is van een chronisch inflammatoire aandoening maar ook van uitgebreide afbraak van melanocyten. Terwijl de inflammatoire component, zoals bij eczeem en psoriasis, vrij snel reageert op anti-inflammatoire behandeling, is voor repigmentatie een behandelduur van 6 tot 12 maanden gebruikelijk. Dat betekent dat witte plekken die eenmaal zijn ontstaan, zeer langzaam en soms niet meer repigmenteren. Bovendien, is het beloop van vitiligo gekenmerkt door onvoorspelbare opvlammingen met soms snelle uitbreiding afgewisseld met perioden van stabiliteit. Hierdoor is de behandeling van vitiligo frustrerend voor zowel de arts als de patiënt. Ondanks deze beperkingen is het belangrijk om mogelijke behandelingen te bespreken en aan te bieden. Ook is het van



Figuur 1. Belangrijkste aangrijpingspunten voor bestaande behandelingen

belang de ziektelast te bespreken en zo nodig psychologische begeleiding aan te bieden. [4] Om samen met de patiënt tot een besluit over de behandeling te komen (*shared decision making*) dient men eerst adequaat informatie te verstrekken over beloop en behandeling van vitiligo.

De behandelingen kunnen ingedeeld worden in lokale en systemische anti-inflammatoire behandelingen, lichttherapie en chirurgische therapie (figuur 1). Er zijn duidelijke aanwijzingen dat combinaties van deze behandelingen effectiever zijn dan monotherapie.

## oud nieuws

### 1. Anti-inflammatoire behandeling

Topische behandeling met corticosteroiden en calcineurineremmers is vaak de eerste stap met name voor afwijkingen van beperkte omvang. [5] Vooral bij recent ontstane afwijkingen van beperkte omvang is er kans op repigmentatie. Hierbij geldt:

- Afwijkingen in het gelaat reageren vaak beter dan op het lichaam.
- De duur van behandeling is doorgaans minimaal 4 tot 6 maanden.

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

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

- Voor uitgebreide repigmentatie is een behandelduur van 12 maanden gebruikelijk.
- Bespreek met de patiënt het behandel doel: stabilisatie of repigmentatie of beide.
- Lang bestaande vitiligo laesies reageren in het algemeen niet op corticosteroiden.
- Gebieden met leukotrichia reageren nauwelijks op behandeling.
- Na stoppen van de behandeling is er een vrij grote kans op recidieven. Overweeg daarom een onderhoudsbehandeling met aanbrengen van de medicatie 2 maal per week.

Systemische anti-inflammatoire behandeling wordt soms toegepast bij een snel en multifocaal uitbreidende vitiligo. Ondanks geringe evidence wordt systemische behandeling van vitiligo in sommige landen veel toegepast. Meestal wordt dan gebruik gemaakt van corticosteroiden. Een wereldwijd verbreid en op 'expert opinion' gebaseerd regime bestaat uit de toepassing van 2-4 mg dexamethason op twee achtereenvolgende dagen van de week gedurende drie maanden.

## 2. Phototherapie

Smalspectrum TL-01 UVB belichting is de 1<sup>e</sup> keuze behandeling bij meer uitgebreide vitiligo. [5] Naast een anti-inflammatoir effect is ook sprake van een direct stimulerend effect op pigmentcellen waarbij zowel de melanogenese als ook de proliferatie en migratie van pigmentcellen worden bevorderd. Het effect van UVA-belichting bij vitiligo is zeer gering en wordt mede daarom niet geadviseerd als behandeloptie. PUVA is niet effectiever dan TL-01 UVB maar heeft wel meer kans op bijwerkingen. De afgelopen jaren zijn er toenemend aanwijzingen voor de veiligheid van lange termijn behandeling met TL-01 UVB maar ook voor de combinatie met calcineurineremmers. Hierbij geldt:

- Een behandelduur van 12 maanden is vaak noodzakelijk.
- Combinatie met topische behandeling verhoogd de effectiviteit.
- Goede resultaten zijn te verwachten in gelaat en hals.
- Slechte resultaten zijn te verwachten op handen, voeten, oksels, enkels en polsen.
- Repigmentatie begint soms pas na 3 maanden.

## 3. Pigment transplantatie

Verschillende chirurgische methoden zijn ontwikkeld om uit de normaal gepigmenteerde huid pigmentcellen te ontnemen en te transplanteren naar de gedepigmenteerde huid. Hoewel er tientallen technieken zijn gepubliceerd kunnen deze worden ingedeeld in twee groepen: de 'cellulaire' transplantaties

en de 'weefsel' transplantaties. Bij 'cellulaire' technieken worden de cellen uit hun celverband gehaald en in een oplossing gebracht. Bij de 'weefsel' transplantaties blijven de melanocyten in de oorspronkelijke celverband ingebed en wordt een deel van de huid als geheel getransplanteerd.

Al deze technieken hebben specifieke voor- en nadelen zoals in tabel 1 te zien. Zelfs recent zijn nog nieuwe technieken voor pigment transplantatie beschreven omdat alle bestaande technieken nadelen hebben. Algemeen geldt voor transplantatie bij depigmentaties:

- Stabiliteit van de vitiligo is een voorwaarde voor succes.
- Stabiliteit van vitiligo wordt hierbij vaak gedefinieerd als een periode van 12 maanden zonder behandeling waarin geen uitbreiding waarneembaar is.
- Segmentale vitiligo of piebaldisme tonen betere resultaten van repigmentatie dan (non-segmentale) vitiligo.
- Combinatie met zonlicht of lichttherapie geeft betere resultaten.
- Goede resultaten zijn te verwachten in gelaat en slechte resultaten op handen en voeten.
- De lange termijn resultaten van pigment transplantaties bij vitiligo worden bepaald door de activiteit van vitiligo na de transplantatie.

## NIEUWE ONTWIKKELINGEN

Met de toenemende kennis over de vitiligo pathogenese zijn de komende jaren nieuwe behandelingen te verwachten zoals de Janus Kinase (JAK) remmers. [5] Pas in recente jaren werd duidelijk dat de JAK/STAT pathway een belangrijke rol speelt bij de pathogenese van vitiligo. Inmiddels zijn al eerste resultaten bekend van fase 2 en 3 studies met topische JAK remmers (ruxolitinib) en een fase 2 studie met een systemische JAK remmer (ritlecitinib). [6] Al met al zijn de eerste resultaten van deze JAK remmers zeer veelbelovend, hoewel de voor vitiligo bekende beperkingen ook hierbij gelden. Dus, repigmentatie duurt lang en is afhankelijk van de lokalisatie. Daarnaast wordt ook gewerkt aan de ontwikkeling van andere geneesmiddelen, maar hier zijn nog geen resultaten van fase 2 studies bekend. Wat lichttherapie betreft zijn er geen nieuwe ontwikkelingen behalve de geruststellende resultaten over de veiligheid van langdurige TL-01 UVB behandeling betreffend carcinogenese bij vitiligo. Ook voor de veiligheid van TL-01 UVB in combinatie met calcineurineremmers is er recente onderbouwing.

Samenvattend kan gesteld worden dat de behandeling van vitiligo vaak moeizaam is, de oude behandelingen nog steeds

Tabel 1. Voor- en nadelen van de belangrijkste transplantatietechnieken bij vitiligo

| Behandeling                       | Makkelijk in gebruik | Voordeel door lage kosten | Goede kleur match | Voordeel door weinig bijwerkingen | Donor/acceptor ratio |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------------|-------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Punch grafting                    | ++                   | ++                        | -                 | -                                 | -                    |
| Blaardak grafting                 | +/-                  | +                         | +                 | +                                 | +/-                  |
| Split skin grafting               | +/-                  | +                         | ++                | -                                 | --                   |
| Epidermale cel suspensie grafting | --                   | --                        | +                 | -                                 | ++                   |

van waarde zijn en dat er zeer waarschijnlijk binnen enkele jaren nieuwe behandelingen op de markt zullen komen.

#### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

- Sponsoring en onderzoeker bij Lumenis
- Adviesraad en onderzoeker bij Incyte
- Sponsoring door Avita Medical

#### LITERATUUR

1. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, et al. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15011.
2. Spritz RA, Santorico SA. The genetic basis of vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2021;141:265-273.
3. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al. Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25:E1-13.
4. Ezzedine K, Sheth V, Rodrigues M, et al. Vitiligo Working Group. Vitiligo is not a cosmetic disease. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:883-5.
5. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE; Vitiligo Working Group. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;Jul;77:17-29.
6. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, et al. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;396:110-120.

#### CORRESPONDENTIEADRES

Albert Wolkerstorfer

E-mail: a.wolkerstorfer@amsterdamumc.nl





# Pigmentvlekken bij kinderen als uiting van een syndroom

## Een klinische benadering

M. de Graaf

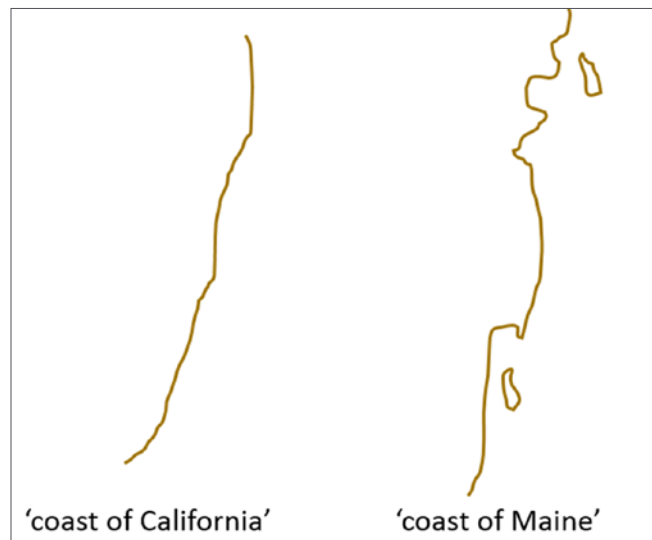
Pigmentvlekken bij pasgeborenen en jonge kinderen zijn een veel voorkomende reden voor presentatie aan de (kinder)dermatoloog. Terwijl kleine, solitaire afwijkingen meestal geen betekenis hebben, ontstaat bij multipele, uitgebreide of grote afwijkingen de vraag of er sprake kan zijn van een onderliggende aandoening of syndroom. Dit is vaak lastig, omdat de huid hiervan de eerste presentatie kan zijn en de andere kenmerken van het syndroom zich nog niet hebben geuit. In sommige gevallen is een afwachtend beleid gerechtvaardigd, omdat de diagnose dit afwachtende beleid niet veranderd. Maar soms kan een vroegtijdige diagnose het beleid ten aanzien van screening voor bijkomende problematiek wel degelijk veranderen.

De definitie van pigmentvlek is een overmatige pigmentvorming ofwel hyperpigmentatie in de huid. Pigmentvlekken bij kinderen kunnen zeer wisselende oorzaken hebben. Solitaire pigmentvlekken of pigmentvlekken beperkt tot een klein oppervlak hebben vaak geen betekenis. Echter, genetische syndromen kunnen zich bij kinderen ook uiten met pigmentvlekken, zoals café au lait maculae (CALM) en lentigines. In dit artikel wordt een kort overzicht gegeven van de meest voorkomende syndromen, die zich kunnen presenteren met café au lait maculae of lentigines en hun klinische kenmerken. Pigmentvlekken door pigment mozaïcisme worden buiten beschouwing gelaten, behoudens het pigment mozaïcisme in het kader van het McCune-Albright syndroom (MAS).

### CAFÉ AU LAIT MACULAE

Café au lait maculae (CALM) zijn vlakke gepigmenteerde maculae, die zowel bij de geboorte aanwezig kunnen zijn of gedurende de eerste levensmaanden ontstaan. Ze zijn veel voorkomend bij kinderen en worden vaker gezien bij de donkere huid. [1] Ondanks dat hun naam doet vermoeden dat ze koffie-met-melk kleurig zijn, kan hun pigment afhankelijk van het huidtype variëren van licht tot donker bruin. [2] CALM variëren in grootte tussen <math><0,5-30\text{ cm}</math> en kunnen een reguliere begrenzing ('coast of California') of irreguliere begrenzing ('coast of Maine') hebben (figuur 1). [1,2,3] Ze kunnen op alle lichaamsdelen voorkomen, maar bij pasgeborenen en oudere kinderen worden ze het meest frequent op de romp en billen gezien. [2] Zowel de grootte, het aantal, als de begrenzing van de CALM kunnen helpen bij het stellen van de juiste diagnose.

Neurofibromatose type 1 (NF1) is misschien wel het meeste bekende syndroom dat geassocieerd is met CALM (afbeelding 1).



Figuur 1 Begrenzing van café au lait maculae

Café au lait maculae met een goed gedefinieerde, reguliere begrenzing worden coast of California maculae genoemd naar de glad verlopende kustlijn van California. Dit is kenmerkend voor café au lait maculae bij neurofibromatose type 1. Hebben zij meer een gekartelde, irreguliere begrenzing met soms ook 'eilandjes voor de kust' dan worden zij coast of Maine maculae genoemd naar de meer ruig verlopende kustlijn van de Amerikaanse staat Maine. Dit wordt vaker gezien bij het McCune-Albright syndroom.

CALM bij NF1 hebben een scherpe, reguliere begrenzing ('coast of California'). Axillaire freckling of freckling in de liezen (Crowe sign) behoort ook tot de criteria voor NF1. Deze ontstaan echter vaak pas na de leeftijd van 5 jaar. [4] Het vroegtijdige stellen

(Kinder)dermatoloog, Afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis



Afbeelding 1.

A. Multipele café au lait maculae op de rug bij meisje van 4 jaar in het kader van neurofibromatose type 1.

B. Café au lait macula met reguliere begrenzing (coast of California macula)

van de diagnose NF1 is belangrijk voor de juiste monitoring, begeleiding en behandeling van deze kinderen met name ten aanzien van de visus (o.a. opticus glioom), neurologische of ontwikkelingsproblemen en maligniteiten. [4] Ben-Shachar et al. hebben een algoritme ontwikkeld waarmee het risico op het hebben van NF1 kan worden geschat. Daaruit blijkt dat kinderen met  $\geq 6$  CALM voor de leeftijd 2,5 jaar een hoog risico hebben op NF1. Heeft een kind deze  $\geq 6$  CALM al voor de leeftijd van 1 jaar dan is dit risico zelfs zeer hoog. [5]

Een ander syndroom waarbij CALM voorkomen is het Legius-syndroom. Dit syndroom kan zich evenals NF1 presenteren

met multipele CALM, axillaire freckling, een ontwikkelingsachterstand en macrocefalie. [1, 2] Het belangrijkste verschil is dat bij het Legius-syndroom geen tumoren, zoals neurofibromen, opticus gliomen en Lisch noduli voorkomen en ook geen skeletafwijkingen. [2] Vanwege dit verschil is het voor de patiënt wel van belang om het onderscheid tussen NF1 en het Legius-syndroom te maken en dit is vaak alleen mogelijk middels genetische diagnostiek.

Bij patiënten met McCune-Albright syndroom (MAS) zijn CALM ook vaak één van de vroege kenmerken. In tegenstelling tot CALM bij NF1 hebben zij een irregulaire begrenzing

Tabel 1 Genetische syndromen met café au lait maculae

|   | Betrokken gen(en)        | Overerving              | Belangrijkste klinische kenmerken (naast de CALM)  |
|---|--------------------------|-------------------------|--|
| Neurofibromatose type 1                                     | NF1                      | AD                      | Axillaire freckling, neurofibromen, tumoren van het CZS (zoals optische gliomen en Lisch noduli), skeletafwijkingen en leerproblemen   |
| Segmentale neurofibromatose type 1                          | NF1                      | Sporadisch (mozaïcisme) | Symptomen van NF1 beperkt tot een segment van het lichaam  |
| Neurofibromatose type 2                                     | NF2                      | AD                      | Bilaterale acusticus neurinomen, astrocytomen, ependymomen, schwannomen, meningeomen, subcutane neurofibromen, polyneuropathie, juveniel subcapsulair cataract                           |
| McCune-Albright syndroom                                    | GNAS1                    | Sporadisch (mozaïcisme) | Segmentale hyperpigmentatie volgens de Blaschko-lijnen, fibreuze dysplasie, hyperfunctionele endocrinopathieën waaronder vroegtijdige puberteit  |
| Legius-syndroom   | SPRED1                   | AD                      | Macrocefalie, faciale dysmorphieën met hypertelorisme, leerproblemen, lipomen  |
| Noonan-syndroom met multipele lentigines (LEOPARD-syndroom) | PTPN11, RAF1, BRAF, MEK1 | AD                      | Lentigines, faciale dysmorphie, cardiomyopathie, valvulaire pulmonalis klep stenose, kleine gestalte, skeletafwijkingen, doofheid, mentale retardatie; allelisch met het Noonan-syndroom |
| Cardio-Facio-Cutaan syndroom (CFC)                          | BRAF, MEK1, MEK2, KRAS   | AD                      | Kleine gestalte, kenmerkend gelaat, hartafwijkingen, dun, krullend haar, mentale en psychomotorie retardatie   |
| Constitutioneel Mismatch Repair Deficiëntie (CMMRD)         | PMS2, MLH1, MSH2, MSH6   | AR                      | Lymfomen, leukemieën, hersentumoren, colorectale carcinomen; intertrigineuze freckling   |

AD autosomaal dominant, AR autosomaal recessief, CALM café-au-lait maculae, LEOPARD (acroniem): lentigines, ECG-afwijkingen, oculair hypertelorisme, pulmonale stenose, genitale afwijkingen, groeiachterstand, doofheid, NF-1 neurofibromatose Type 1, CZS centraal zenuwstelsel

Tabel 2 Genetische syndromen met lentiginos

|  | Betrokken gen(en)        | Overerving | Belangrijkste klinische kenmerken (naast de lentiginos)   |
|--|--------------------------|------------|---|
| Peutz-Jeghers syndroom                                       | LKB1/STK11               | AD         | Multipiele hamartomateuze poliepen, kwaadaardige tumoren van het maagdarmsstelsel en andere organen   |
| Noonan-syndroom met multipiele lentiginos (LEOPARD-syndroom) | PTPN11, RAF1, BRAF, MEK1 | AD         | CALM, faciale dysmorfie, cardiomyopathie, valvulaire pulmonalis klep stenose, kleine gestalte, skeletafwijkingen, doofheid, mentale retardatie; allelisch met het Noonan-syndroom |
| Carney Complex (CNC)   | PRKAR1A                  | AD         | Mucocutane en cardiale myxomen, blue en andere melanocytair naevi, primair gepigmenteerde nodulaire adrenocorticale dysplasie, endocriene neoplasie                               |

AD autosomaal dominant, LEOPARD Lentiginos, ECG-afwijkingen, oculaire hypertelorisme, pulmonale stenose, abnormale genitaliën, groeiachterstand, gehoorverlies

(‘coast of Maine’), volgen zij vaker de lijnen van Blaschko en beperken ze zich tot de midline van het lichaam. Daarnaast zijn het bij MAS vaak minder CALM (<6), zijn ze groter in diameter en donkerder van kleur. [2,6] Bij patiënten met MAS komen deze CALM voor in combinatie met skeletafwijkingen (fibreuze dysplasie) en hyperfunctionele endocrinopathieën (o.a. pubertas precoc, infantieleushing, hyperthyreoïdie). [6]

Ook syndromen zoals Neurofibromatose type 2 (NF2), Noonan syndroom met multipiele lentiginos (LEOPARD syndroom), Cardio-Facio-Cutane (CFC) syndroom en Constitutioneel Mismatch Repair Deficiëntie (CMMRD) kunnen zich presenteren met CALM. In tabel 1 staat een overzicht van deze syndromen met hun (klinische) kenmerken. Aangezien veel genetische syndromen geassocieerd zijn met CALM is deze lijst geenszins volledig, maar toegespitst op de syndromen waarbij CALM een karakteristiek kenmerk van de huid kunnen zijn.

## LENTIGINOSEN

Een lentiginose is een aandoening waarbij er multipiele lentiginos (enkelvoud lentigo) aanwezig zijn, vaak in het kader van een syndroom. Lentiginos zijn kleine (<5mm), vlakke, gepigmenteerde maculae, vaak met scherpe begrenzing, variërend in kleur van lichtbruin, tot donkerbruin of zwart. [7, 8] Zij berusten op een toename van het aantal melanocyten en een toename van het aantal en de grootte van de melanosomen. [7] Hiermee onderscheiden lentiginos zich van efeliden (sproeten, freckles) waarbij het aantal melanocyten normaal is, maar de hoeveelheid melanine in de melanocyt onder invloed van zonlicht is toegenomen. [7,8]

Peutz-Jeghers syndroom (PJS) is een zeldzaam syndroom dat naast de lentiginos wordt gekenmerkt door gastro-intestinale polyposis en een verhoogd kankerrisico. De lentiginos zijn bij PJS vaak de eerste uiting van dit syndroom, ze ontstaan al op de kinderleeftijd en komen meestal voor op de lippen en het mondslijmvlies. Zij kunnen ook op andere lichaamsdelen voorkomen, zoals handen, voeten en genitaliën, en verdwijnen in de meeste gevallen rond de puberteit met uitzondering van lentiginos op het mondslijmvlies. [8] Patiënten met PJS hebben een verhoogd risico op zowel gastro-intestinale maligniteiten als maligniteiten in andere organen en preventieve screening hierop is belangrijk.

Een aantal andere aandoeningen zijn ook geassocieerd met lentiginos waaronder het Carney Complex (CNC) en Noonan syndroom met multipiele lentiginos (LEOPARD syndroom). [8,9] In tabel 2 staan de belangrijkste (klinische) kenmerken van deze syndromen beschreven.

## WAAROM JE DE DIAGNOSE NIET WILT MISSEN

Het vroegtijdig stellen van de juiste diagnose kan consequenties hebben voor het beleid. Hoewel de meeste ontwikkelingsproblemen niet voorkomen kunnen worden, kan andere geassocieerde problematiek wel vroegtijdig worden opgespoord en behandeld. Daarnaast kan de diagnose consequenties hebben voor (toekomstige) familieleden.

Kinderen met NF1 kunnen al op jonge leeftijd een optisch glioom krijgen, die alleen met directe oftalmoscopie detecteerbaar is. [4] Vroege detectie is cruciaal voor het behoud van het gezichtsvermogen. Kinderen met PJS kunnen al op jonge leeftijd darmpoliepen hebben die kunnen leiden tot buikklachten, anemie of darmobstructie. [8] Bij kinderen met het Noonan syndroom wil je bijvoorbeeld de hypertrofische cardiomyopathie niet missen, omdat deze is geassocieerd met een hoge mortaliteit. [10] Cardiale myxomen in het kader van CNC kunnen al op jonge leeftijd voorkomen en dienen opgespoord, vervolgd en zo nodig behandeld te worden. [11, 12] Daarnaast kunnen er endocriene tumoren ontstaan bij CNC. Ook bij enkele andere syndromen wordt screening op maligniteiten geadviseerd, zoals bij CMMRD.

## AANDACHTSPUNTEN IN DE SPREEKKAMER

Omdat de verschillende syndromen met CALM of lentiginos overlap vertonen in hun klinisch beeld is het vaak lastig om op basis van de kliniek een goed onderscheid te maken. Een zorgvuldige anamnese kan dan behulpzaam zijn met aandacht voor de familie anamnese (met name ten aanzien van kanker op jonge leeftijd), consanguiniteit en de neurologische ontwikkeling van het kind. [2] Een deel van de kinderen met CMMRD voldoen bijvoorbeeld aan de criteria voor NF1. Er kan hierbij soms sprake zijn van een positieve familie anamnese voor darmkanker, maar indien dit niet het geval is, sluit dit de diagnose niet uit. [9] De samenwerking tussen dermatoloog, kinderarts en klinisch geneticus is vaak essentieel en uiteindelijk kan genetische diagnostiek de verdenking op een syndroom meestal bevestigen.

## SAMENVATTING

Pigmentvlekken bij kinderen kunnen het eerste klinische kenmerk zijn van een onderliggende aandoening of syndroom. Café au lait maculae en lentigines zijn hiervan bekende voorbeelden. Café au lait maculae kunnen geassocieerd zijn met syndromen zoals neurofibromatose type 1, Legius syndroom en McCune-Albright syndroom. Lentigines worden gezien bij bijvoorbeeld Peutz-Jeghers syndroom en Noonan syndroom met multipole lentigines (LEOPARD syndroom). Een vroegtijdige diagnose is belangrijk om de juiste screening en surveillance af te spreken voor deze kinderen.

## TREFWOORDEN

pigmentvlek, café au lait maculae, lentigines, neurofibromatose, genetische syndromen

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## SUMMARY

Hyperpigmented macules in children can be the first clinical sign of an underlying condition or syndrome. Café au lait maculae and lentigines are well-known examples. Café au lait maculae may be associated with syndromes such as neurofibromatosis type 1, Legius syndrome and McCune-Albright syndrome. Lentigines are seen in Peutz-Jeghers syndrome and Noonan syndrome with multiple lentigines (LEOPARD syndrome). Early diagnosis is important to agree on appropriate screening and surveillance for these children.

## KEYWORDS

hyperpigmentation, café au lait macules, lentigines, neurofibromatosis, genetic syndromes of pigmentation

## ACKNOWLEDGEMENT

De auteur bedankt klinisch genetici Paulien Terhal, Saskia Hopman en Marjolijn Jongmans voor hun kritische becommentariëring van dit artikel.

## LITERATUUR

1. Anderson S. Café au Lait Macules and Associated Genetic Syndromes. *J Pediatr Health Care Jan-Feb 2020*;34(1):71-81.
2. Albaghdadi M, Thibodeau ML, Lara-Corrales I. Updated Approach to Patients with Multiple Café au Lait Macules. *Dermatol Clin.* 2022 Jan;40(1):9-23.
3. Jha SK, Mendez MD. Cafe Au Lait Macules. StatPearls Publishing LLC Treasure Island (FL), 2022. Beschikbaar op [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557492/?report=reader#\\_NBK557492\\_pubdet](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557492/?report=reader#_NBK557492_pubdet). Geraadpleegd op 15 januari 2022.
4. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 2019;143(5):e20190660.
5. Ben-Shachar S, Dubov T, Toledano-Alhadeef H et al. Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jun;76(6):1077-1083.e3.
6. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 13;14(1):139
7. Lodish MB, Stratakis CA. The differential diagnosis of familial lentiginosis syndromes. *Fam Cancer.* 2011 Sep;10(3):481-90.
8. Tacheci I, Kopacova M, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021 May 1;37(3):245-254.
9. Richtlijn PTEN Hamartoom Tumor Syndroom 2015. Beschikbaar op [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/pten\\_hamartoom\\_tumor\\_syndroom/algemeen.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/pten_hamartoom_tumor_syndroom/algemeen.html). Geraadpleegd op 21 januari 2022.
10. Hickey EJ, Mehta R, Elmi M, et al. Survival implications: hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2011 Jan-Feb;6(1):41-7.
11. Rothenbuhler A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24:389-399.
12. Correa R, Salpea P, Stratakis C. Carney Complex: an update *Eur J Endocrinol.* 2015 October ; 173(4): M85-M97.

## CORRESPONDENTIEADRES

Marlies de Graaf

E-mail: m.degraaf-10@umcutrecht.nl



# Non-melanocyttaire pigmentstoornissen

M.V. Starink

**Non-melanocyttaire pigmentstoornissen komen in de dagelijkse dermatologische praktijk minder vaak voor dan pigmentstoornissen op basis van melaninepigment. Soms is het onderscheid tussen melanocytair en non-melanocytair moeilijk te maken, maar wel essentieel voor de behandeling. In dit artikel komen meerdere oorzaken van non-melanocyttaire pigmentstoornissen aan de orde.**

Non-melanocyttaire pigmentverschuivingen in de huid kunnen op verschillende manieren ontstaan. Hoe vaak deze in de dagelijkse praktijk worden gezien, hangt af van de definitie. In Nederland heeft inmiddels ruim 30% van de volwassen bevolking een *tatoeage*. Met enige regelmaat worden op het spreekuur van de dermatoloog mensen gezien die klachten onderkennen van hun *tatoeage*. Pigmentverschuivingen in het kader van *hemosiderine deposities* komen ook veel voor, bijvoorbeeld in het kader van veneuze insufficiëntie of bij de verschillende vormen van *purpura pigmentosa*. Wellicht de meest voorkomende oorzaak van non-melanocyttaire pigmentstoornissen zijn *hematomen*. *Tatoeages*, *hemosiderine deposities* en *hematomen* blijven verder in dit artikel buiten beschouwing. Wel komen aan de orde non-melanocyttaire pigmentveranderingen als gevolg van medicatie, voeding, interne ziekten en exogeen. Per groep wordt een ziektebeeld uitgelicht.

## PIGMENTVERANDERINGEN ALS GEVOLG VAN MEDICATIE

Meerdere medicijnen kunnen pigmentveranderingen veroorzaken. Dit kunnen melanocyttaire pigmentveranderingen zijn, zoals *melasma* bij anticonceptiva en hyperpigmentatie in streepvormig patroon bij *bleomycine*. Maar ook non-melanocyttaire pigmentstoornissen komen voor. Meerdere medicijnen die ook door de dermatoloog worden gebruikt, kunnen al dan niet permanente verkleuringen geven. Bekend zijn de blauw-grijze verkleuringen door *minocycline* (afbeelding 1), maar ook *hydroxychloroquine*, *clofazimine* en *amitriptyline* kunnen huidverkleuringen veroorzaken. Zie verder tabel.

*Ochronosis* bevindt zich op de grens tussen melanocyttaire en non-melanocyttaire pigment. Van *ochronosis* bestaan 2 varianten. *Endogene ochronosis* ontstaat in het kader van de autosomaal recessieve aandoening *alkaptonurie*, waarbij het enzym *homogentisinezuur oxidase* ontbreekt. Als gevolg hiervan stapelt *homogentisinezuur* in kraakbeen van oren en neus, in de conjunctivae en soms in gezichtshuid en oksels. Dit geeft een bruin-zwarte en soms wat blauw doorschijnende verkleuring. *Exogene ochronosis* is het gevolg van langdurige topische applicatie van *hydrochinon*, *resorcinol* of *fenolen* en heel zelden als gevolg van *hydroxychloroquine* en



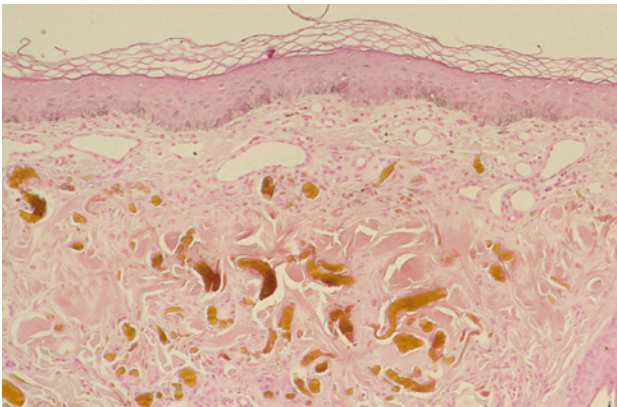
Afbeelding 1. Blauw-grijze pigmentatie na langdurig gebruik *Minocycline* (Fotoarchief Amsterdam UMC)

*quinine*. Aanvankelijk worden er symmetrisch in het gelaat - met name op de wangen/*zygoma* en het voorhoofd - en in geval van anti-malariamiddelen in de nek, op de rug en de extremiteiten, roodheid en milde hyperpigmentatie gezien. Geleidelijk neemt de pigmentatie toe tot wat puntvormige, blauw-zwarte verkleuringen (afbeelding 2). Met strijklicht is te zien dat deze gering verheven zijn. Klinisch is het soms lastig te onderscheiden van *melasma*, maar histologisch is het beeld karakteristiek. In vroege stadia wordt wat basofilie van de collageenvezels hoogdermaal gezien. Later worden deze vezels breder en homogener en verkleuren ze bruin tot okergeel. Deze okergele, banaanvormige structuren zijn zeer typerend voor dit ziektebeeld. Er is sprake van prominente solaire elastose en geringe pigmentincontinentie (afbeelding 3). In nog latere stadia wordt soms een granulomateus ontstekingsinfiltraat gezien. *Ochronosis* komt met name voor bij mensen met een donker huidtype, na jarenlang gebruik van over de counter verkrijgbare, *hydrochinon* (4% of hoger) bevattende

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam Universitair Medisch Centrum



Afbeelding 2. Ochronosis (Fotoarchief Amsterdam UMC)



Afbeelding 3. Histopathologie ochronosis: verbrede, gehomogeniseerde elastinevezels met deels basofiele kleur en deels bruine tot okergeel. Deels banaanvormig. Duidelijke solaire elastose en enige pigmentincontinentie (Fotoarchief Amsterdam UMC)

bleekcrèmes. Het kan ook bij lichtere huidtypen voorkomen maar dit is zeldzaam. [1] De oorzaak is vooralsnog onbekend; mogelijk is er sprake van een combinatie van aantasting van elastinevezels en een stoornis in de melanine-productie. [2] Meestal is de verkleuring irreversibel en de behandeling moeilijk. Casuïstiek is gepubliceerd over verbetering van de verkleuring na Q-switched laserbehandeling.

## PIGMENTVERANDERINGEN ALS GEVOLG VAN VOEDING

*Carotenemie* is een geel-oranje verkleuring van de huid als gevolg van verhoogde concentratie  $\beta$ -caroteen in het bloed en in de huid. Het wordt veroorzaakt door consumptie van een overmaat aan  $\beta$ -caroteen bevattende voedingsmiddelen, zoals wortels, pompoen en zoete aardappelen. Het wordt met regelmaat bij jonge kinderen gezien bij overstappen op kindervoeding. Bij kinderen wordt de verkleuring vooral in het gelaat gezien, met name op de neus en in de nasolabiaalplooien. Bij volwassenen zijn met name de handpalmen en voetzolen aangedaan. Carotenemie in het kader van overmatige consumptie van caroteen bevattende voedingsmiddelen of supplementen is volledig onschuldig en verdwijnt binnen enkele

weken na dieetaanpassing. Het kan echter ook voorkomen in het kader van onderliggende ziekten, zoals hypothyroïdie, diabetes mellitus, anorexia nervosa, nierziekten en leveraandoeningen. Soms wordt het verward met icterus. [3]

## PIGMENTVERANDERINGEN ALS GEVOLG VAN INTERNE ZIEKTEN

Van de interne aandoeningen die niet-melanocytair huidverkleuringen geven is *icterus* wellicht het meest bekend en meest voorkomend. De geelverkleuring van huid en sclerae is het gevolg van een verhoogd bilirubine gehalte in het bloed, als gevolg van leverfalen of blokkade van de gal-afvoerwegen. Alkaptonurie met *endogene ochronosis* is een andere aandoening die huidverkleuringen kan geven. Zie boven. *Hemochromatose* is een erfelijke aandoening waarbij te veel ijzer uit de voeding wordt opgenomen. Dit ijzer stapelt in lever, pancreas, schildklier, hart, gewrichten, maar ook in de huid. Chronische moeheid en gewrichtspijnen zijn de meest voorkomende symptomen, op dermatologisch vlak kunnen huidver-

Tabel. Medicatie en non-melanocytair pigmentveranderingen

|   |   |
|---|---|
| Amiodarone                              | Leigrijze tot livide verkleuring zon-blootgestelde huid, met name gelaat  |
| Arsenicum                               | Brons-kleurige hyperpigmentatie axillae, liezen, handpalmen, voetzolen, tepels, drukpunten  |
| Bismut                                  | Gegeneraliseerde blauw-grijze verkleuring gelaat, nek, dorsale zijde handen<br>Idem orale mucosa en gingiva   |
| Clofazimine                             | Diffuse rode tot rood-bruine verkleuring huid en conjunctivae<br>Violet-bruine tot blauw-grijze verkleuring   |
| Hydrochinon (ochronosis)                | Grijze tot bruin-zwarte verkleuring gelaat  |
| (Hydroxy)chloroquine                    | Grijze tot blauw-zwarte verkleuring, pretibiaal.<br>Soms gelaat, palatum, sclerae, subunguaal   |
| Goud                                    | Blauw-grijze verkleuring zon-blootgestelde huid, met name orbitaal  |
| Ijzer                                   | Bruine verkleuring rond injectieplaats of applicatie Monsel's solution  |
| Kwik                                    | Leigrijze verkleuring van met name huidplooien  |
| Lood                                    | "Lood-lijn" in gingiva grenzend aan tanden  |
| Minocycline                             | Type I: blauw-zwarte verkleuring in gebieden met inflammatie en littekens (acne, na lasertherapie)<br>Type II: blauw-grijze maculae met name pretibiaal<br>Type III: diffuse modderbruine pigmentatie zon-blootgestelde huid<br>Blauw-zwarte verkleuring nagels, sclerae, orale mucosa, tanden, botten, schildklier |
| Psychotropica (waaronder amitriptyline) | Leigrijze tot bruine verkleuring zon-blootgestelde huid   |
| Zilver (argyria)                        | Diffuse leigrijze verkleuring, met name zon-blootgestelde huid<br>Nagel (diffuus of lunula) en sclerae soms betrokken<br>Lokaal na topische applicatie zilver sulfadiazine  |

(Aangepast van Kang S et al. In: Levine N (ed.). *Pigmentation and Pigmentary Disorders*. Boca Raton: CRC Press, 1993:417-31. En Bologna et al. *Textbook of Dermatology*, 4th edition, 2017: Table 67.4)



Afbeelding 4. Phaeoderma (Fotoarchief Amsterdam UMC)

kleuringen, droogheid en nagelveranderingen (witverkleuring, vlakker worden, koilonychia) worden gezien. De leigrijze tot bruin-bronsachtige huidverkleuringen zijn met name zichtbaar op de zonbeschenen lichaamsdelen, zoals het gelaat. De pigmentatie wordt veroorzaakt door een combinatie van hemosiderine deposities en melaninepigment. Hemochromatose uit zich pas later in het leven, vanaf het 30<sup>e</sup> tot 40<sup>e</sup> levensjaar, bij mannen eerder dan bij vrouwen (als gevolg van bloedverlies tijdens menstruatie bij vrouwen). Diagnostiek bestaat uit onder andere laboratoriumonderzoek (ferritine, transferrine saturatie, DNA-diagnostiek). Behandeling bestaat uit flebotomie. [4]

### EXOGENE PIGMENTVERANDERINGEN

Non-melanocytair kleurveranderingen van de huid kunnen het gevolg zijn van externe factoren. Een voorbeeld is chromhidrosis, waarbij de patiënt gekleurd zweet heeft als gevolg van hogere concentraties lipofuscine in het zweet of *pseudochromhidrosis*, waarbij het zweet op de huid verkleurd door een interactie met textielverf of met chromogene bacteriën. *Phaeoderma / terra firma-forme dermatose* is een afwijking die zich presenteert met asymptomatische bruine tot zwarte plaques die op donker vuil lijken. Wassen met water en zeep doet de afwijking echter niet verdwijnen. Verwijderen met alcohol is wel mogelijk. De etiologie is onbekend. Eén van de theorieën is dat er sprake is van abnormale en vertraagde uitrijping van keratinocyten, leidend tot adherente, hyperkeratotische schilfering. De met melaninepigment gevulde keratinocyten in combinatie met talg en vuil geeft de donkere, 'aardkorstvormige' afwijkingen. Histologisch is dit ook te objectiveren, er wordt prominente hyperkeratose gezien met papillomatosis en milde acanthose. [5] Vaak betreft het kinderen, maar phaeoderma kan op elke leeftijd voorkomen. Voorkeurslocaties zijn nek (afbeelding 4) en romp, minder vaak gelaat en extremiteiten. Het kan solitair voorkomen maar ook multipel. [6] Er is een associatie met atopisch eczeem en xeroderma pigmentosum. Phaeoderma moet worden onderscheiden van *dermatosis neglecta*. Hierbij is er daadwerkelijk sprake van vuil, wat met water en zeep kan worden verwijderd. Bij phaeoderma is dit niet mogelijk. Het is belangrijk om aan patiënt (en ouders) uit te leggen dat phaeoderma niet het gevolg is van onvoldoende hygiëne. Behandeling bestaat uit (periodiek) verwijderen met een gaasje met (isopropyl)alcohol en zo nodig indifferente therapie.

### SAMENVATTING

Non-melanocytair pigmentstoornissen kunnen qua oorzaak worden onderverdeeld in diverse groepen. Medicamenten zijn een belangrijke oorzaak, waaronder meerdere medicijnen die door de dermatoloog worden voorgeschreven. Voeding kan ook non-melanocytair huidverkleuringen geven; carotenemie is hiervan een frequent voorkomend voorbeeld. Er zijn meerdere interne oorzaken van huidverkleuringen. Icterus en hemochromatose zijn hiervan voorbeelden. Tenslotte zijn er ook exogene oorzaken, waaronder (pseudo)chromhidrosis (gekleurd zweet) en phaeoderma.

### TREFWOORDEN

pigmentstoornis – non-melanocytair – ochronosis – carotenemie – hemochromatose – phaeoderma

### SUMMARY

In terms of cause, non-melanocytic pigment disorders can be divided into various groups. Medication is an important cause and includes several drugs that are prescribed by the dermatologist. Food can also cause non-melanocytic skin discolorations with carotenemia as a frequently seen example. There are multiple internal causes of skin discoloration. Icterus and hemochromatosis are examples of this. Finally, there are also exogenous causes, including (pseudo)chromhidrosis (colored sweat) and phaeoderma.

### KEYWORDS

pigment disorder – non-melanocytic – ochronosis – carotenemia – hemochromatosis – phaeoderma

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Ishack S, Lipner SR. Exogenous ochronosis associated with hydroquinone: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2021 Sep 6.
2. Ho JD, Vashi N, Goldberg LJ. Exogenous ochronosis as an elastotic disease: A light-microscopic approach. *Am J Dermatopathol.* 2020 Aug;42(8):571-577.
3. Arya V, Grzybowski J, Schwartz RA. Carotenemia. *Cutis.* 2003 Jun;71(6):441-2, 448.
4. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Apr 5;4:18016.
5. Erkek E, Sahin S, Sezer E. Terra firma-forme dermatosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78:358-360.
6. Stiube A, Jenni D, Nobbe S. Terra firma-forme dermatosis diagnostic sign and treatment: A case report. *Case Rep Dermatol.* 2019;11:108-112.

### CORRESPONDENTIEADRES

Markus Starink

E-mail: m.v.starink@amsterdamumc.nl



# Van oude zalf tot nieuwe inzichten

## Koolteer aan de basis van nieuwe geneesmiddelen voor eczeem en psoriasis

E.H. van den Bogaard

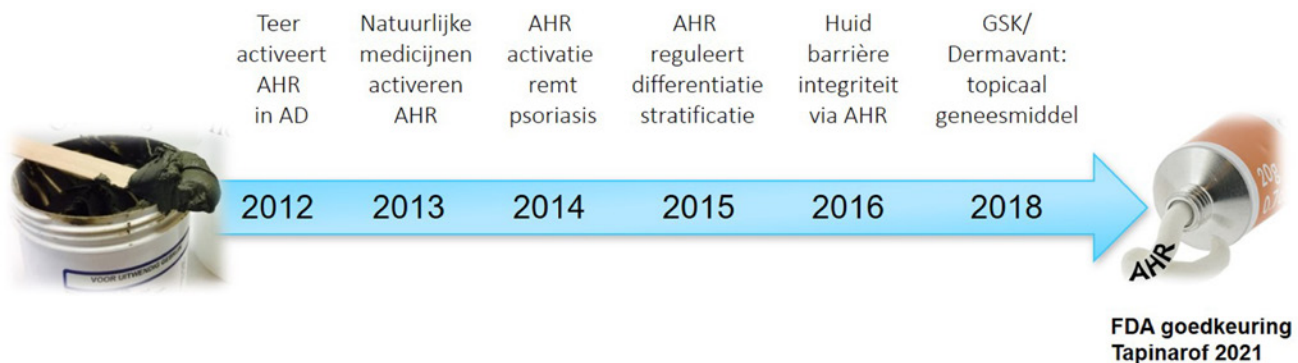
### TEERBEMIND

In 2013 ontdekten wij het moleculaire werkingsmechanisme van de aloude teerzalf en identificeerden het molecuul dat verantwoordelijk is voor het therapeutisch effect op de huid. Dit molecuul, een receptor, wordt geactiveerd door specifieke bestanddelen in teerzalf. [1] Deze *arylkoolwaterstofreceptor* (AHR) is aanwezig in vele cellen van de huid, zo ook in epidermale keratinocyten. Tien jaar geleden was de AHR, een ligand-geactiveerde transcriptiefactor, vooral bekend om zijn rol in toxiciteit en carcinogenese. Dit met name door de giftige effecten van dioxines die via de AHR op het lichaam inwerken, en via UV-straling geïnduceerde metabolieten die via AHR activatie de aanmaak van fase 1 cytochroom p450 enzymen stimuleren. [2] Recent heeft deze ambivalente omgevingsensor enorme aandacht gekregen als zijnde een weefsel-specifieke modulator van de ontwikkeling van immuuncellen en immuuntolerantie. [3] Op het gebied van huidbiologie en dermatologie is het onderzoek naar AHR-signalering ook *booming business*. De AHR speelt een belangrijke rol in terminale differentiatie van keratinocyten door de aanmaak van eiwitten die belangrijk zijn voor de huidbarrière en antimicrobiële afweer te reguleren. [4-6] AHR activatie in de epidermis draagt bij aan de huidbarrière-functie [7] en remt daarnaast cytokine-geïnduceerde of T-cel-

gedieerde inflammatoire signaalroutes, zoals de JAK/STAT cascade die in psoriasis en atopisch eczeem centraal staan. [8] Daarbij wordt in dit inflammatoire milieu de epidermale hyperproliferatie geremd (eigen ongepubliceerde data). Deze gunstige effecten op de huid in experimentele modellen van psoriasis en atopische dermatitis (zowel *in vivo* diersystemen als *in vitro* huid organoïden), zien we niet alleen terug in de dagelijkse praktijk tijdens de behandeling met teerzalf, maar ook in de ontstekingsremmende effecten van UV-therapie. Door UV-straling wordt in de huid de zeer potente AHR ligand, 6-Formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ) gevormd. Zowel therapeutische maar ook schadelijke effecten van UV-straling kunnen worden toegeschreven aan AHR activatie en daaropvolgende cellulaire processen. [9]

### ARYLKOOLOWATERSTOFRECEPTOR: EEN SLOT MET VELE SLEUTELS

Bovengenoemde studies naar de rol van AHR signalering in de huid hebben geleid tot de screening van potentiële therapeutische anti-inflammatoire AHR-liganden. In ons laboratorium hebben we getracht teer te fractioneren om tot een geurloos, kleurloos alternatief te komen waarbij de AHR-activerende moleculen geïsoleerd toegepast kunnen worden. Vele jaren van onderzoeken met teer-extracten in diverse



Figuur 1. Een tijdslijn van wetenschappelijk onderzoek naar de rol van AHR signalering in de huid tot de ontwikkeling van een nieuwe topicale therapie voor atopische eczeem (AD) en psoriasis.

Hoogleraar, Hoofd Laboratorium voor Experimentele Dermatologie. Afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Nijmegen, Nederland



screeningsmodellen hebben helaas niet geleid tot een nieuw teer-zasje. Wel zijn we tot fundamentele kennis omtrent de rol van de AHR in de huid gekomen, en zijn we nog lang niet uitgeleerd. Inmiddels is de eerste AHR-ligand voor topicale behandeling van psoriasis en atopisch eczeem ontwikkeld [10] en door de FDA goedgekeurd. Resultaten van fase 3 studies met Tapinarof (GSK2894512, Dermavant), een natuurlijke AHR ligand, in volwassen psoriasis vulgaris patiënten [11] zijn veelvuldig besproken in recente edities van de JAAD.



Figuur 2. Teerzalf: obsoleet of vernieuwend?

Naast exogene receptor stimulatie middels teerzalf of Tapinarof behandeling en endogene ligand vorming door UV-therapie is er een andere mogelijkheid voor modulatie van AHR signalering in de huid, namelijk via het huidmicrobioom. Specifieke microbiota, zowel schimmels als bacteriën, zijn in staat tot de productie van potente AHR activerende metabolieten. Zo produceren *Malassezia* species (de belangrijkste commensale huidschimmel) een verscheidenheid aan indol-metabolieten met AHR-activerend vermogen. [12] Daarnaast is het interessant te weten dat *Malassezia*-dysbiose geassocieerd wordt met huidziekten zoals seborrhoïsche en atopische dermatitis. Ook dragen bacteriële commensalen bij aan de epidermale huidbarrierefunctie via AHR activatie en dempen zij inflammatie in diermodellen [13], vergelijkbaar met teerzalf en Tapinarof. Ook voor hidradenitis suppurativa, een andere ernstige inflammatoire huidafwijking, wordt behandeling met AHR-liganden geopperd. Microbioom dysbiose kenmerkend voor deze ziekte wijst op veranderingen in de afbraak van tryptofaan en daardoor mogelijk minder aanwezigheid van AHR activerende metabolieten. [14] Samenvattend lijkt de beschikbaarheid van natuurlijke huid-eigen AHR liganden en fysiologische AHR-signalering noodzakelijk voor de structurele integriteit en barrierefunctie van de epidermis, evenals voor de regulatie van het huid immuunsysteem.

### TEERZALF: OUDERWETS OF INNOVATIEF

Naast het gebruik van exogene AHR-liganden, zoals Tapinarof of koolteer, kunnen probiotische bacteriën of schimmels (met bekend potentieel voor de vorming van AHR-metabolieten)

dus nuttig zijn in de toekomstige behandeling van chronische ontstekingsziekten van de huid. Het eeuwenoude gebruik van teerzalf in de dermatologie en het recente onderzoek naar de biologische grondslag van de teerbehandeling bij psoriasis en atopisch eczeem heeft een heel nieuw onderzoeksveld geopend naar de therapeutische toepassingen van modulatie van AHR signalering in de huid. In toekomstig onderzoek naar dergelijke vernieuwende therapeutische modaliteiten binnen de dermatologie is het van belang om de kenmerken van de ligand-geactiveerde AHR signalering in de huid kritisch te benaderen, ook rekening houdend met de nadelige effecten van ongecontroleerde AHR-activering in de huid.

### LEERPUNTEN

- Teerzalf activeert de arylkoolwaterstofreceptor (AHR) in de cellen van de huid.
- Tapinarof is een door de FDA goedgekeurde AHR ligand voor topicale behandeling van adolescenten met psoriasis vulgaris.
- AHR activatie in de huid draagt bij aan:
  - epidermale differentiatie en barrière functie;
  - remming van hyperproliferatie en vermindering van acanthose;
  - stimulatie van de antimicrobiële afweer;
  - demping van inflammatoire reactie en vermindering van immuun cel infiltraat.

### SAMENVATTING

Teerzalf was ooit een belangrijk middel in de behandeling van chronische ontstekingsziekten van de huid, met name psoriasis en atopisch eczeem. Tegenwoordig is teerzalf geen eerste keuze behandeling onder andere door de opmars van effectieve en patiëntvriendelijke biologics en small molecule inhibitors. Toch is er het afgelopen decennium veel nieuwe kennis omtrent de werking van teerzalf opgedaan, hetgeen zich in de komende jaren zal uitbetalen in vernieuwende topicale therapieën. In dit artikel wordt de biologische grondslag van de werking van teerzalf samengevat, de hieraan gerelateerde nieuwe kennis omtrent de biologie van de huid uitgelegd en mogelijke toekomstige op teer-gebaseerde therapieën besproken.

### TREFWOORDEN

koolteer - aryl hydrocarbon receptor – AHR – microbiom – psoriasis - atopisch eczeem - tapinarof

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Van den Bogaard EH, et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2013;123(2):917-27.
2. Murray IA, Patterson AD, Perdeu GH. Aryl hydrocarbon receptor

- ligands in cancer: friend and foe. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(12):801-14.
3. Rothhammer V, Quintana FJ. The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(3):184-197.
  4. Tsuji G, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via *OVOL1* in atopic dermatitis. *Cell Death Dis*. 2017;8(7):e2931.
  5. Van den Bogaard EH, et al. Genetic and pharmacological analysis identifies a physiological role for the AHR in epidermal differentiation. *J Invest Dermatol*. 2015;135(5):1320-1328.
  6. Smits JPH, et al. Targeting the cutaneous microbiota in atopic dermatitis by coal tar via AHR-dependent induction of antimicrobial peptides. *J Invest Dermatol*. 2020;140(2):415-424 e10.
  7. Haas K, et al. Aryl hydrocarbon receptor in keratinocytes is essential for murine skin barrier integrity. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):2260-2269.
  8. Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Aryl hydrocarbon receptor in atopic dermatitis and psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21).
  9. Haarmann-Stemann T, Esser C, Krutmann J. The Janus-faced role of aryl hydrocarbon receptor signaling in the skin: Consequences for prevention and treatment of skin disorders. *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2572-2576.
  10. Smith SH, et al. Tapinarof is a natural AhR agonist that resolves skin inflammation in mice and humans. *J Invest Dermatol*. 2017;137(10):2110-2119.
  11. Lebwohl MG, et al. Phase 3 trials of tapinarof cream for plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(24): 2219-2229.
  12. Magiatis P, et al. *Malassezia* yeasts produce a collection of exceptionally potent activators of the Ah (dioxin) receptor detected in diseased human skin. *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):2023-30.
  13. Uberoi A, et al. Commensal microbiota regulates skin barrier function and repair via signaling through the aryl hydrocarbon receptor. *Cell Host Microbe*. 2021;29(8):1235-1248 e8.
  14. Guenin-Mace L, et al. Dysregulation of tryptophan catabolism at the host-skin microbiota interface in hidradenitis suppurativa. *JCI Insight*. 2020;5(20).

---

#### CORRESPONDENTIEADRES

Ellen H. van den Boogaard

E-mail: ellen.vandenbogaard@radboudumc.nl



# Academic pharma in Leiden

T. van Gelder

---

**Innovatief biomedisch onderzoek vanuit de academie heeft de basis gevormd voor veel nieuwe geneesmiddelen, ontwikkeld door de farmaceutische industrie. Echter, de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen kan ook binnen de muren van de academie plaatsvinden, en kan in een grote behoefte voorzien, vooral waar het zeldzame ziekten of niet patenteerbare producten betreft.**

Het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen is voor een belangrijk deel in handen van de farmaceutische industrie. Innovatief biomedisch onderzoek, uitgevoerd door academische onderzoekers, vormt echter niet zelden de basis voor nieuwe (aangrijpingspunten voor) geneesmiddelen. Na het aantonen van 'proof of concept' studies in in vitro onderzoek, of in onderzoek met kleine proefdieren, worden veelbelovende bevindingen veelal overgedragen aan een farmaceutisch bedrijf. Die bedrijven investeren veel geld, terwijl de uitkomst van het ontwikkeltraject onzeker is. Veel potentiële geneesmiddelen sneuvelen in dit translationele traject, ook wel 'the valley of death' genoemd. Slechts een enkel middel haalt de eindstreep en krijgt een registratie bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), of bij de European Medicines Agency (EMA).

Volgens het hierboven beschreven, traditionele, model van geneesmiddelenontwikkeling zijn vele van de nu op grote schaal gebruikte geneesmiddelen (voor behandeling van aandoeningen zoals hypertensie, hypercholesterolemie, depressie, maagklachten, trombose) ontwikkeld. Men spreekt hierbij ook wel van het blockbuster-bedrijfsmodel. Een blockbuster is een geneesmiddel dat een bedrijf jaarlijks meer dan \$ 1 miljard oplevert. Dit model domineerde vanaf de jaren negentig tot aan het midden van het eerste decennium van de 21e eeuw. Het ging uit van het ontwikkelen van geneesmiddelen voor een zo groot mogelijke populatie.

De laatste jaren worden steeds vaker ook 'specialty drugs' ofwel niche-geneesmiddelen ontwikkeld, bedoeld voor een specifieke populatie patiënten, en daarmee vaak een kleine markt. Als fabrikanten bij de registratie van deze nichegeneesmiddelen een speciale status aanvragen, is de term weesgeneesmiddel van toepassing. Een weesgeneesmiddel is een geneesmiddel bedoeld voor de diagnose, preventie of behandeling van een levensbedreigende of chronische invaliderende aandoening waaraan maximaal vijf per 10.000 personen in de Europese Unie (EU) lijden op het tijdstip van aanvraag bij de European Medicines Agency (EMA). Ze krijgen over het algemeen een hoog prijskaartje mee. Men spreekt hier ook wel over het nichebuster-bedrijfsmodel. Door het ontbreken van alternatieven, en de exclusieve positie die de registratiehouder krijgt onder de weesgeneesmiddel-wetgeving, is het voor de farmaceutische industrie mogelijk om hoge prijzen te vragen. Nieuw is dat deze geneesmiddelen na jaren van dalende geneesmiddelenkosten,

de trend omkeren en de kosten van de gezondheidszorg in sterke mate dreigen te verhogen. Bovendien dreigt dat de effectieve beschikbaarheid van (nieuwe) behandelingen voor alle patiënten in Nederland gevaar loopt door deze nichebusters. Om deze trend van stijgende kosten voor geneesmiddelen bestemd voor een beperkt aantal patiënten een halt toe te roepen kan de academische wereld een belangrijke rol spelen.

LUMC, Leiden Institute of Chemistry, Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR), Centre for Human Drug Research (CHDR) en Leiden Bio Science Park (LBSP) hebben samen alle expertise en faciliteiten voor ontwerpen, ontwikkelen en testen van nieuwe innovatieve geneesmiddelen. In het Leiden Bio Science Park (LBSP) bevinden zich meer dan honderd internationale biomedische bedrijven waaronder veel start ups. De verbindende factor is innovatie op het gebied van Life Sciences & Health. Deze omgeving is uniek in Nederland, en vormt een uitstekende basis voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen. De productiefaciliteiten in het LUMC, en ook in verschillende andere UMCs, ontwikkelen en produceren ook nu al kleinschalig geneesmiddelen voor zeldzame ziekten. Zij richten zich daarbij op essentiële geneesmiddelen die door hun beperkte omvang voor de farmaceutische industrie niet commercieel interessant zijn (of om die reden een extreem hoge prijs hebben). Over het algemeen wordt voor deze geneesmiddelen, waarop geen patent rust, geen registratie bij CBG of EMA aangevraagd. De afgelopen jaren hebben we gezien dat firma's op basis van informatie uit het publieke domein, en nagenoeg zonder eigen wetenschappelijk onderzoek, deze ziekenhuismiddelen registreren als weesgeneesmiddel. Op basis hiervan verkrijgen die firma's markt-exclusiviteit, en worden deze geneesmiddelen vervolgens aangeboden voor een extreem hoge prijs. Door nu zelf een registratie aan te vragen krijgen deze geneesmiddelen een beschermde status en bestaat niet langer het risico dat een externe commerciële partij zo'n product registreert en de prijs met een factor 50-100 verhoogt.

Binnen de academische wereld is de ervaring met het zelf ontwikkelen van geneesmiddelen en met het opstellen van dossiers voor registratie niet of nauwelijks aanwezig. Om te zorgen dat de mogelijkheden voor geneesmiddelontwikkeling goed kunnen worden benut, is een extra impuls gegeven van-

---

Internist – klinisch farmacoloog; hoogleraar Klinische Farmacologie, in het bijzonder in Geneesmiddel-ontdekking & -ontwikkeling

uit zowel de Universiteit Leiden, als vanuit het LUMC. Met die middelen is een nieuwe Clinical Research Unit ingericht in het LUMC en zijn drie hoogleraren aangesteld, die zowel het preklinisch als het klinisch geneesmiddelenonderzoek ondersteunen. Het thema 'Academic Pharma' is een van de tien research thema's van het LUMC. Daarnaast is het Nationaal Farmaceutisch Kennis-, Ontwikkel- en Opleidingscentrum opgericht, dat beoogt om de regulatoire expertise waarmee registratietrajecten haalbaar worden op te bouwen, en aan Nederlandse academische geneesmiddelontwikkelaars beschikbaar te stellen. Dat doel sluit ook goed aan bij een recent verschenen rapport van de Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen (KNAW) over de mogelijkheden die de wetenschap biedt om het onderzoek naar, de ontwikkeling van en de toegang tot nieuwe geneesmiddelen efficiënter te laten verlopen (<https://www.knaw.nl/nl/actueel/publicaties/efficiency-gains-through-innovation-in-medicines-development>). In dat rapport wordt gepleit voor een coördinerend expertisecentrum voor geneesmiddelenontwikkeling. Zo'n expertisecentrum kan de infrastructuur ontwikkelen die nodig is om het ontwikkelingstraject voor nieuwe therapieën soepeler te laten verlopen door expertise te bundelen, faciliteiten te creëren en expertise eenvoudig toegankelijk te maken voor alle betrokken partijen. Het nationale ZonMW programma *Future Affordable and Sustainable Therapies* (FAST), ontstaan vanuit de Nederlandse overheid (ministeries van VWS en EZK) voor innovatieve therapieontwikkeling zou hierin een belangrijke organisatorische rol kunnen spelen.

Het code-woord is *samenwerking*. Geneesmiddelontwikkeling is een complex veld, en velerlei expertise is nodig om nieuwe behandelingen zo snel mogelijk bij de patiënt te krijgen, tegen aanvaardbare kosten. Het is niet noodzakelijkerwijs de ambitie van Academic Pharma om na een ontwikkeltraject ook als geneesmiddelproducent een farmaceutisch bedrijf te worden. Afhankelijk van de schaalgrootte van het betreffende genees-

middel zal de productie ergens ondergebracht moeten worden. Kleinschalige productie kan bij een UMC blijven, maar voor grootschaliger productie is het sluiten van een licentie met een derde partij meer voor de hand liggend. Voor alle betrokken kennisinstellingen geldt dat bij het aangaan van licentieovereenkomsten en het overdragen van licenties aan fabrikanten voorwaarden worden gesteld om de toegankelijkheid van een te ontwikkelen geneesmiddel te waarborgen. Hiermee wapenen we ons tegen excessen, waarbij (met publiek geld ontwikkelde) innovaties vanuit de kennisinstellingen leiden tot producten die vervolgens onbetaalbaar zijn. De principes voor maatschappelijk verantwoord licentiëren, bouwen voort op diverse beleidsnotities, waaronder het door de NFO opgestelde rapport '10 principes voor maatschappelijk verantwoord licentiëren'. Daarbij hoort dat transparantie en de uiteindelijke prijsstelling al bij het aangaan van de licentieovereenkomst onderwerp van gesprek moeten zijn.

Samenvattend kan worden gesteld dat er in de afgelopen jaren een sterke toename is in de interesse om binnen de academie de eigen geneesmiddelontwikkeling een impuls te geven. Op dit moment staat de academie nog aan het begin van de leercurve om een ontwikkeltraject volgens alle regelgeving af te ronden, en een registratiedossier af te leveren. Diverse initiatieven zijn gestart, en het is belangrijk dat de verworven expertise behouden blijft en beschikbaar gesteld wordt voor volgende trajecten. Het zou goed zijn als een aantal soortgelijke initiatieven op dit gebied de krachten zouden bundelen om gezamenlijk de kritische massa te genereren om de benodigde expertise aan te kunnen bieden.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Teun van Gelder

E-mail: [t.van\\_gelder1@lumc.nl](mailto:t.van_gelder1@lumc.nl)

### SAMENVATTING

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen is traditioneel in handen van de farmaceutische industrie. Echter, in de afgelopen jaren is er een sterke toename in de interesse om binnen de academie de eigen geneesmiddelontwikkeling een impuls te geven. Op dit moment staat de academie nog aan het begin van de leercurve om een ontwikkeltraject volgens alle regelgeving af te ronden, en een registratiedossier af te leveren. Diverse initiatieven zijn gestart. Het is zaak dat de verworven expertise behouden blijft en beschikbaar gesteld wordt voor volgende ontwikkeltrajecten.

### TREFWOORDEN

drug development – registration – academia - intellectual property - market access

### SUMMARY

Drug development has been almost exclusively in the hands of pharmaceutical industry. However, in recent years there

is a strong increase in the interest of developing drugs within academia. At this point in time academia only has limited experience and expertise to bring new products to the market. However, several initiatives have started, and it is important that on a national level the expertise is shared, and that the expertise is made available for all academic researchers. This will allow the development of innovative treatment options for patients at an acceptable price.

### CONFLICTS OF INTEREST

In the last 3 years TvG has received lecture fees and study grants from Chiesi and Astellas, in addition to consulting fees from Roche Diagnostics, Thermo Fisher, Vitaeris, CSL Behring, Astellas and Aurinia Pharma. In all cases money has been transferred to hospital accounts, and none has been paid to his personal bank accounts. TvG does not have employment or stock ownership at any of these companies, and neither does he have patents or patent applications.



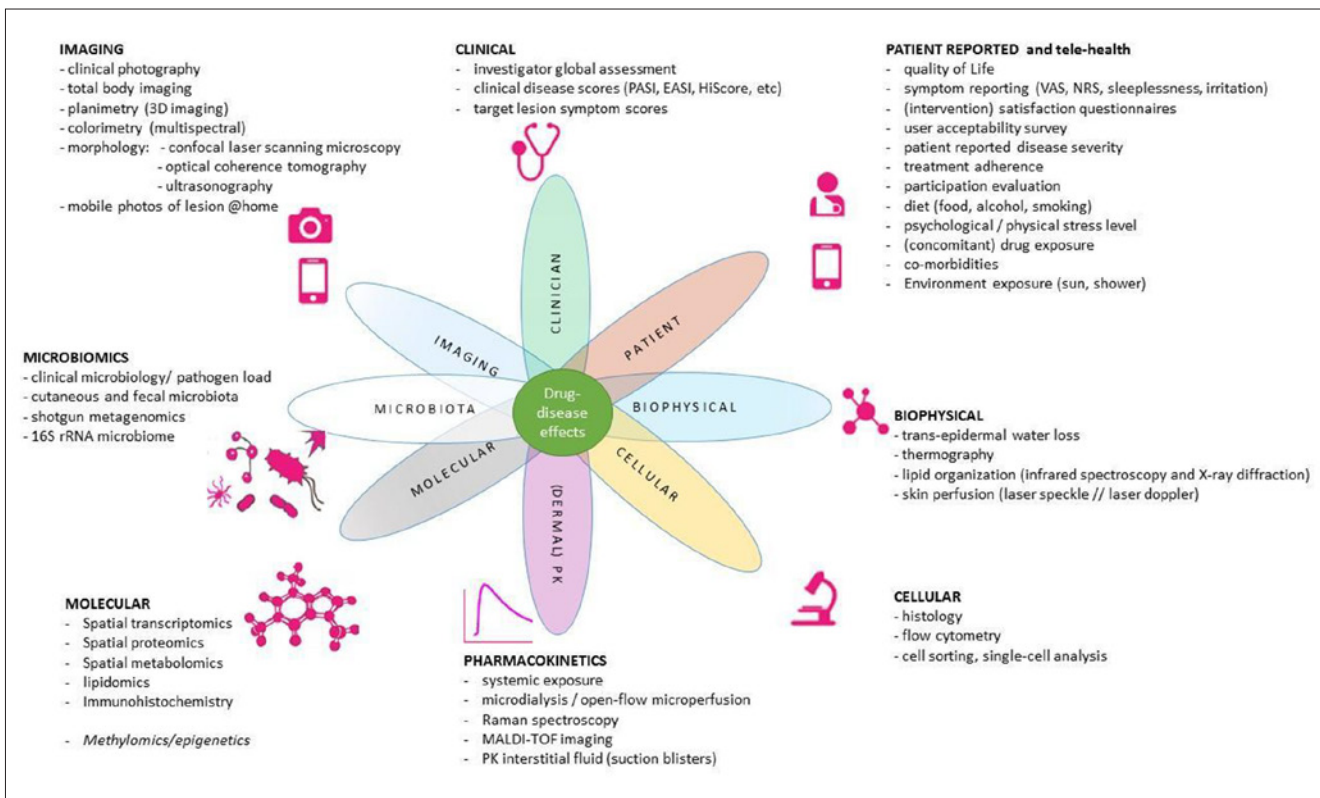
# Klinisch farmacologisch (huid)onderzoek

R. Rissmann

Onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen voor patiënten met huidaandoeningen is in de afgelopen decennia in een stroomversnelling gekomen. Voor immuun-gemedieerde ontstekingsziekten zijn er nieuwe en doelgerichte geneesmiddelen ontwikkeld waaronder bijvoorbeeld biologics in psoriasis met het werkingsmechanisme op interleukine 12, 17 en/of 23. Voor vele indicaties blijft de medische noodzaak voor betere behandelopties echter heel hoog. Op deze behoefte vanuit de patiënten en de behandelaar wordt op dit moment massaal ingespeeld vanuit de verschillende stakeholders, namelijk universitaire groepen, biotech bedrijven en de farmaceutische industrie. Maar er blijft een groot probleem, bij auto-immuunziektes en ontstekingsziektes falen bijna 94% van de geneesmiddelen tijdens de klinische ontwikkelingsfase door geen of onvoldoende werkzaamheid of veiligheidsproblemen. [1]. Veel

middelen worden inefficiënt ingezet en er is een duidelijke vraag naar rationeel en effectiever geneesmiddelenonderzoek. [2]. In de huidige presentatie over klinische dermato-farmacologie wordt de benadering op vroege fase klinisch geneesmiddelenonderzoek besproken met de volgende hoofdvragen: [2]:

- Hoe kunnen klinische studies informatief en veelzeggend worden opgezet?
- Hoe kunnen we bestuderen dat een nieuw middel op de plaats van werking komt en een effect bewerkstelligt?
- Welke rol spelen (translationele) modellen in de geneesmiddelenontwikkeling?
- Op welke manier kunnen klinisch farmacoloog en dermatoloog effectief samenwerken?
- Hoe kunnen wij de sterke focus op onderzoek in Nederland verder stimuleren?



Figuur. Het ontwikkelde concept van de 'derma flower' ter karakterisering van huidziekten en geneesmiddeleffecten.

Onderzoeksdirecteur Dermatologie, Centre for Human Drug Research; Professor Translationele Dermatologie, Leiden. Academic Center for Drug Research, Universiteit Leiden / Leiden Universitair Medisch Centrum.

- Welke biomarkers kunnen gemeten worden voor objectieve en gevoelige uitleesmaten?
- Welke technologie kan (zinvol) worden toegepast en is relevant voor de patiënt? [3,4]
- Welke rol speelt het (sub) typeren van patiëntengroepen met behulp van diep(feno)typering?

Rond de laatste drie vragen vindt op dit moment veel onderzoek plaats met nadruk op beeldvorming en vooral niet-invasieve beoordelingen van het klinische fenotype van de patiënt. Een uitdaging van de klinische geneesmiddelenonderzoeken in fase 1 en 2 is dat de effecten nog niet bekend zijn en daarom zijn objectieve en sensitieve meetmethoden nodig om het ziektebeloop te kunnen meten en potentiële farmacodynamische effecten te detecteren. Daarom worden verbeterde scores, zoals digitale PASI voor psoriasis en CAILS-score voor cutaan T-celmyeloom ontwikkeld. Deze digitale scores leiden samen met behulp van multimodale technieken tot een volledig profiel van de individuele patiënt en ook van het nieuwe geneesmiddel. De verschillende domeinen die bestudeerd worden, zijn aangeduid in de figuur, de dermatologische bloem. Dit veeltal complementaire methodes zal uiteindelijk ons begrip van de ziekte van de individuele patiënt significant verhogen. Op weg naar *personalized medicine*.

## LITERATUUR

1. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*. 2019; 20(2):273-286.
2. Rissmann R, Moerland M, van Doorn MBA. Blueprint for mechanistic, data-rich early phase clinical pharmacology studies in dermatology. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86:1011-1014.
3. Rijsbergen M, Niemeyer-van der Kolk T, et al. Mobile e-diary application facilitates the monitoring of patient-reported outcomes and a high treatment adherence for clinical trials in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:633-639.
4. Rijsbergen M, Pagan L, Niemeyer-van der Kolk T, et al. Stereophotogrammetric three-dimensional photography is an accurate and precise planimetric method for the clinical visualization and quantification of human papilloma virus-induced skin lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:1506-1512.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Robert Rissmann

**E-mail:** rissmann@chdr.nl



# Opleiden voor zorgtransformatie

F. Scheele

**Onze opleidingen tot arts en specialist zijn traditioneel van aard en de basis van het risico een groot deel van ons medische werk irrelevant te maken. We moeten veel sensitiever zijn voor maatschappelijke en technologische ontwikkelingen en daarop proactief ons (levenslang) leren inrichten. Denkt u dat over 10 jaar de dermatoloog nog op dezelfde manier naar huidafwijkingen kijkt?**

## DE BETROKKEN KENNISDOMEINEN

Al sinds mijn opleidingstijd was ik geobsedeerd door de gedachte dat mijn opleiding voor een te groot deel achterhaald was. Zowel de methodiek met dikke onleesbare boeken en eindeloos herhalen van praktische vaardigheden als de inhoud die een magere connectie leek te hebben wat klant en maatschappij van ons gingen vragen, maakten mij obsessief geïnteresseerd in hoe het beter zou kunnen. Dat heeft me een bijzondere speurtocht opgeleverd die begon met het ontdekken van onderwijskunde voor de kliniek. Via praktijkervaring en onderzoek doen, werd ik thuis in die materie en zag ik voor me hoe een ideaal leerprogramma er uit moest zien. [1] Maar ik miste de maatschappelijke connectie nog. Via de CanMEDS [2] kreeg ik er een eerste grip op en later bedachten we sprekender varianten. [3] Het werd me steeds duidelijker dat niet alleen de patiënt, maar ook de maatschappij dwingende behoeftes had. [4] Het werd me ook duidelijk dat de veranderkracht van mijn beroepsgroep in Nederland zijn grenzen kende en in Europa zelfs beperkt te noemen was. Zo kwamen drie kennisdomeinen in beeld (figuur 1). Mogelijk reageren we veel te traag op de nieuwe behoeftes. Gaan we het verliezen van andere aanbieders van zorg? Worden we niet irrelevant? Hoe kwetsbaar zijn we wel niet met ons eindeloze opleidingstraject!

## WAT MOET ER DAN ZO NODIG VERANDEREN?

Ten eerste verandert de patiënt. Mede dankzij internet is er een groeiende groep die via onlinesystemen zelfdiagnostiek en behandeladvies weet te vinden. Die groep wil met u sparren over hun ideeën, heeft niet altijd een boodschap aan uw protocollen en accepteert alleen goede argumenten. Dat kunnen we allemaal leveren, maar doen we dat ook? [5] Hoe zit het met uw training in gezamenlijke besluitvorming? Hoe goed bent u thuis in online diagnosesystemen en hoe deugdelijk die zijn? Kent u de voor- en nadelen van videoconsultatie? Ten tweede, en daar haakte ik al even op in, zal de digitalisering het leven drastisch veranderen. [6] De overmacht van de 'big tech' bedrijven maakt het essentieel dat wij ons gaan bezinnen op onze positie in dit geweld van vernieuwing. Wat is de rol van de menselijke dermatoloog tussen die op 'artificial intelligence' draaiende diagnostische en therapie aanbevelende systemen? Leidt u aios op tot zeer geavanceer-



Figuur 1. De kennisbasis die de traditionele opleiding omzet in een die voorbereidt op zorgtransformatie

Figuur 2. De stappen die uw opleiding maatschappelijk relevant houden

de gebruikers van IT? Worden ze leiders of slachtoffers van de IT-revolutie in uw vak? Weet u informatietechnologie (IT) bedrijfsmatig optimaal in te zetten? Klopt dan uw raming van de benodigde dermatologen in Nederland nog? Ten derde mag u zich voorbereiden op schaarste. Nu al speelt er een menskrachtprobleem. [7] De bedrijfsvoering kost te veel mensuren en u moet creatief tot nieuwe vormen van praktijkvoering komen. Wat is de positie van de dermatologie bij verdeling van schaarse middelen? Wordt de aios opgeleid in de principes van 'creative problem solving'? [8] Heeft u al listen bedacht om een eventuele financiële crisis het hoofd te bieden? Misschien wel te veel gevraagd, maar negeren van deze risico's is weer de andere kant van de redelijkheid. Als laatste zal ik de opkomst van netwerkgeneeskunde benoemen. Netwerkgeneeskunde houdt zich niet meer aan echelons van de zorg, niet meer aan regio of land. [9] Netwerkgeneeskunde kan, als het goed is georganiseerd, een kwaliteitsslag betekenen in ons medisch handelen door betere inzet van beschikbare kennis en therapeutische mogelijkheden. Waarschijnlijk bent u er al mee aan de gang en ik mag hopen met hoge snelheid. Natuurlijk had ik nog meer onderwerpen op tafel kunnen leggen, maar laten we eens nadenken over wat nu verstandige stappen zijn.

## WAT MOETEN WE NU DOEN?

Er zijn drie repeterende stappen nodig (figuur 2). Voor het programma BOEG van de gynaecologie, waarmee tot voor kort

Hoogleraar Health Systems Innovation and Education, VU, Amsterdam. Gynaecoloog OLVG, Amsterdam

gynaecologen werden opgeleid, hebben we als eerste stap in de vereniging en bij andere belanghebbenden zoals de patiënt een toekomstvisie uitgevraagd. We waren verbaasd hoe eensluidend de antwoorden van de collegae uit heel verschillende contexten waren [10] en hoe bruikbaar de opmerkingen van andere belanghebbenden. [11] Die toekomstvisie hebben we (mij veel te voorzichtig) in ons programma voor de opleiding gebracht. Dat programma was daarmee best innovatief en hier en daar zelfs proactief. Als tweede stap hebben we het programma geïmplementeerd. Waar het de meer technische kant van de innovaties betrof, verliep dat vlot. Waar het de wensen van de patiënt (behandel mij als mens en niet als ziekte passend in een protocol) en van de maatschappij (onder andere digitalisering, betere bedrijfsvoering en kwaliteitsverbeteringen) lukte het maar marginaal. Er is onvoldoende geïnvesteerd in de veranderkracht van onze beroepsgenoten. [12] Daar moet dus als stap 2 zwaar op worden ingezet. Negen jaar na dato komt het vervolg op BOEG op de markt. Heel mooi, maar wel laat. Deze tijd vraagt om een continue discussie over wat belangrijke veranderingen lijken te zijn of te worden. Die discussie moet zich vertalen in (levenslang) leren en opleiden. Die stap 3 van continue beweging is in deze tijd nodig, maar vraagt veel aandacht en energie.

## CONCLUSIE

Opleiden voor zorgtransformatie betekent het gebruik van onderwijskundige methodiek als randvoorwaarde voor effectief leren. De ziel zit echter in de continue speurtocht naar wat de patiënt en de maatschappij in de nabije toekomst van u willen. Als u dat op een rij heeft, bent u er nog niet. Dan komt het belichamen van die verandering in concrete stappen, zowel in de opleiding als op de werkvloer vertaald in nieuwe routines. En denkt u dan klaar te zijn, blijkt dit toch een continue cirkel van reflectie, vertaling in plannen en actie te zijn. Dan heeft u er ook alles aan gedaan om uw professionaliteit als beroepsgroep te laten zien en dat zal zich lonen.

## LITERATUUR

1. Van der Vleuten CP, Driessen EW. What would happen to education if we take education evidence seriously? *Perspect Med Educ*. 2014 Jun;3(3):222-32. doi: 10.1007/s40037-014-0129-9. PMID: 24925627; PMCID: PMC4078056.
2. Frank JR, Danoff D. The CanMEDS initiative: implementing an outcomes-based framework of physician competencies. *Med Teach*. 2007 Sep;29(7):642-7. doi: 10.1080/01421590701746983. PMID: 18236250.
3. Van der Aa JE, Aabakke AJM, Ristorp Andersen B, et al. From prescription to guidance: a European framework for generic competencies. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 2020 Mar;25(1):173-187. doi: 10.1007/s10459-019-09910-8. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31451981; PMCID: PMC7018687.
4. Frenk J, Chen L, Bhutta ZA, et al. Health professionals for a new century: transforming education to strengthen health systems in an interdependent world. *Lancet*. 2010 Dec 4;376(9756):1923-58. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61854-5. Epub 2010 Nov 26. PMID: 21126234.
5. Spinnewijn L, Aarts J, Verschuur S, Braat D, Gerrits T, Scheele F. Knowing what the patient wants: a hospital ethnography studying physician culture in shared decision making in the Netherlands. *BMJ Open*. 2020 Mar 18;10(3):e032921. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032921. PMID: 32193259; PMCID: PMC7150589.
6. DeLeo VA. Digital revolution: dermatology is on the edge. *Cutis*. 2019 Jan;103(1):7. PMID: 30758336.
7. Abbasi K. A workforce crisis in the NHS. *J R Soc Med*. 2019 Sep;112(9):363. doi: 10.1177/0141076819875444. PMID: 31496348; PMCID: PMC6823995.
8. Wolcott MD, McLaughlin JE, Hubbard DK, Rider TR, Umstead K. Twelve tips to stimulate creative problem-solving with design thinking. *Med Teach*. 2021 May;43(5):501-508. doi: 10.1080/0142159X.2020.1807483. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32847450.
9. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32830877.
10. van der Lee N, Westerman M, Fokkema JP, Van Der Vleuten CP, Scherpbier AJ, Scheele F. The curriculum for the doctor of the future: messages from the clinician's perspective. *Med Teach*. 2011;33(7):555-61. doi: 10.3109/0142159X.2011.578176. PMID: 21696282.
11. Van der Lee N, Fokkema JP, Westerman M, et al. The CanMEDS framework: relevant but not quite the whole story. *Med Teach*. 2013 Nov;35(11):949-55. doi: 10.3109/0142159X.2013.827329. Epub 2013 Sep 4. PMID: 24003989.
12. Bank L, Jippes M, Scherpbier AJ, den Rooyen C, Scheele F. How to get your clinical teaching team ready for curriculum change: A practical guide. *Adv Med Educ Pract*. 2019 Nov 19;10:979-986. doi: 10.2147/AMEP.S211958. PMID: 31819697; PMCID: PMC6875520.

## CORRESPONDENTIEADRES

Fedde Scheele  
E-mail: f.scheele@olvlg.nl





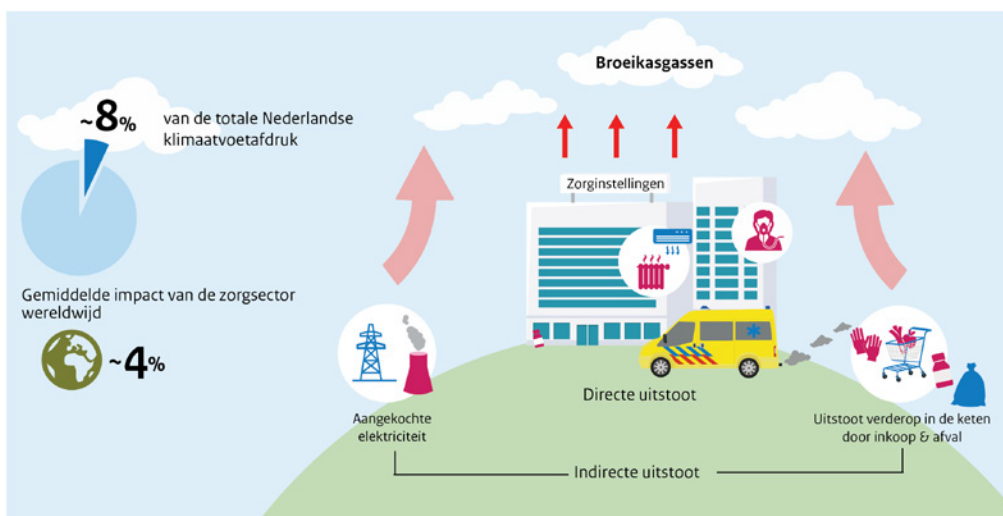
# Verduurzaming van de zorgsector in Nederland

## Waar staan we en waar gaan we naartoe?

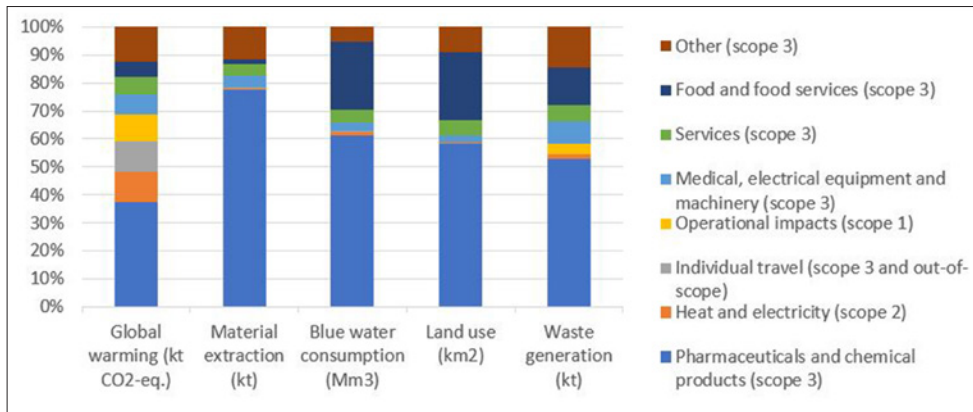
S.L. Waaijers-van der Loop, M.A. Steenmeijer, L.I. Pieters, E.H.W. Huiberts, M.M. Houtman, M.C. Zijp

Om de zorg te verduurzamen werken zorginstellingen en het ministerie in Nederland aan vermindering van uitstoot van broeikasgassen met kwantitatieve doelstellingen. Ook wordt er ingezet op circulaire economie, medicijnresten uit afvalwater en een gezondheid bevorderende zorgomgeving. [1] De afgelopen jaren zijn goede eerste stappen gezet. Zo heeft het RIVM gezien dat zorginstellingen in Nederland door de Green Deal Duurzame Zorg bewuster zijn geworden van duurzame zorg en eraan willen bijdragen. [2] Internationaal worden de Nederlandse care & cure instellingen dan ook gezien als koplopers in verduurzaming van de zorg. Daarbij komt dat werken aan een beter milieu en klimaat dubbel uitbetaalt, omdat het bijdraagt aan de volksgezondheid. Met het terugdringen van CO<sub>2</sub> uitstoot, worden namelijk ook de negatieve effecten van hittestress en opwarming teruggedrongen. Klimaatverandering zorgt bijvoorbeeld ervoor dat hooikoortsseizoenen langer duren en de kans op infectieziekten en nieuwe ziekteverwekkers toeneemt. [3] Tevens werken veel klimaatmaatregelen ook fijnstof- en stikstof-reducerend. Dus door te werken aan broeikasgas reductie, draagt de zorg automatisch bij aan het terugdringen van ziektelast. [4] Een echte win-win, milieu en gezondheid zijn onlosmakelijk verbonden. Het RIVM onderzoekt wat de milieuvoetafdruk van de Nederlandse zorgsector is en hoe deze is opgebouwd. We werken daarbij aan het versterken van de kennisbasis voor iedereen, door effecten transparanter te maken en te kijken waar

de grootste milieudruk plaatsvindt. We kijken naar verschillende milieueffecten, zoals klimaatverandering en grondstoffengebruik. De voetafdruk is onderverdeeld in sectoren om hotspots te kunnen identificeren. In onze presentatie laten we onze eerste resultaten zien, hoe de huidige milieuvoetafdruk is opgebouwd en hoe mogelijke interventies de milieudruk zouden kunnen verlagen. Dit zijn eerste schattingen op basis van nationale data, die we de komende jaren zullen verfijnen voor meer deelsectoren, en door meer onderscheid te maken voor verschillende productgroepen en diensten. Doordat we in de analyse stilstaan bij verschillende impact categorieën (grondstoffengebruik, waterconsumptie, landgebruik en afval) kunnen we mogelijke 'win-win's', maar ook 'trade-offs' opsporen. Deze inzichten willen we de komende jaren verbeteren door meer te leren van de praktijk en belanghebbenden in de zorg. [5] De resultaten helpen nu om te zien waar de volgende stappen nodig zijn, doordat thema's, sectoren en/of delen in de keten met de grootste te behalen milieuwinst kunnen worden uitgelicht. Zo zien we dat geneesmiddelen en chemicaliën bij elkaar zorgen voor bijna de helft van de totale indirecte klimaatvoetafdruk van de zorg. [6] Ook hebben we een eerste verkenning gedaan om te kijken welke milieuthema's men nog meer in de zorg belangrijk vindt en welke stappen nu nodig zijn om verder te kunnen verduurzamen en van elkaar te kunnen leren. Alleen door het integraal kijken naar volksgezondheid en milieu krijgen we grip op de daadwer-



Figuur 1: De zorgsector draagt bij aan een gezonde leefomgeving en ziektelast, direct en indirect. Emissies van broeikasgassen (BKG) en fijnstof dragen bij aan effecten op de volksgezondheid. Verminderen van de emissies dragen bij aan een verlaging van de ziektelast (DALYs, disability adjusted life years). Milieueffecten zijn onlosmakelijk verbonden met volksgezondheid. De percentages klimaatvoetafdruk en impact wereldwijd zijn conceptresultaten uit lopend onderzoek en kunnen nog veranderen.



Figuur 2: de opbouw van de voetafdruk van de zorgsector met directe (scope 1) en indirecte (scope 2 en 3) impact voor verschillende milieu thema's (broeikasgassen, grondstoffen verbruik, zoetwater verbruik, landgebruik en afval vorming). Bijdragen vanuit verschillende diensten, materialen en sectoren zijn te zien (legenda), zo geeft de lichtblauwe kleur de milieudruk van farmaceutische producten en chemicaliën weer. Dit figuur is een concept resultaat van lopend onderzoek.

kelijke effectiviteit van onze verduurzamingsmaatregelen en kunnen we ons inzetten voor nu en de toekomst. Dit onderzoek wordt uitgevoerd in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, onder het Programma Duurzame Zorg.

## LITERATUUR

1. Green Deal. Green Deal Duurzame Zorg voor een Gezonde Toekomst. 2022; Available from: <https://www.greendeals.nl/green-deals/duurzame-zorg-voor-gezonde-toekomst>.
2. Waaijers-van der Loop SL, Steenmeijer M, Zijp MC. Verkenning Monitoringsopties Green Deal Duurzame Zorg (GDDZ), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Editor. 2021:32.
3. Klimaatverandering zorgt bijvoorbeeld ervoor dat hooikoortsseizoenen langer duren en kans op infectieziekten en nieuwe ziekteverwekkers toenemen.
4. Zijp M, Velders G, Waaijers S, The win-win effect of sustainable health care: measures and their health effects. Medisch Contact (Dutch version), 2021(47(november)):18-21.
5. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Duurzame Zorg. 2022; Available from: <https://www.rivm.nl/green-deal-duurzame-zorg>.
6. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Nieuwsbrief Duurzame Zorg RIVM. 2021; Available from: <https://www.rivm.nl/nieuwsbrief?id=101500-1675-134065&pid=488481>.

## CORRESPONDENTIEADRES

Susanne Waaijers-van der Loop  
E-mail: [susanne.waaijers@rivm.nl](mailto:susanne.waaijers@rivm.nl)



# Juridische vragen en antwoorden

A.C. Hendriks

**Het handelen van dermatologen roept juridische vragen op. Zo hebben dermatologen soms twijfels over het gebruik van nieuwe technieken en wat te doen naar aanleiding van vragen van patiënten. Een analyse van deze vragen met antwoorden.**

De werkzaamheden van de dermatoloog kunnen juridische vragen oproepen. Veelal zijn die eenvoudig te beantwoorden, al dan niet met behulp van anderen. Maar soms resulteert zo'n vraag in een tuchtrechtelijke procedure. [1] Als het enigszins kan, moet u zo'n procedure zien te voorkomen – al is het maar vanwege de impact daarvan op uw handelen. [2] Dat kan door te weten wat wel of niet is toegestaan, of te weten bij wie u in uw ziekenhuis, uw beroepsvereniging of de KNMG om juridisch advies kunt vragen.

Overigens is het aantal tuchtklachten tegen dermatologen relatief beperkt. In de periode 2017-2021 publiceerden de tuchtcolleges gemiddeld 2 uitspraken tegen dermatologen per jaar. [3] Dat is weinig (0.2%) afgezet tegen de jaarlijks 1.000 tuchtrechtelijke uitspraken tegen artsen.

Hieronder volgen vragen met betrekking tot de juridische toelaatbaarheid van handelingen waarmee dermatologen te maken krijgen. Die zaken betreffen het gebruik van nieuwe behandel- en communicatietechnieken en hoe om te gaan met bepaalde vragen van patiënten.

## NIEUWE BEHANDEL- EN COMMUNICATIETECHNIEKEN

### Teledermatologie

Via een beveiligd portaal kunnen huisartsen een foto van de huid laten beoordelen door een dermatoloog (teledermatologie). Deze vorm van beoordeling gaat snel, verschaft spoedig duidelijkheid en is kostenbesparend.

Teledermatologie is medisch en juridisch verantwoord bij eenvoudige huidafwijkingen op basis van een anamnese en duidelijke foto. Het is aan de dermatoloog om te zeggen of hij het bestaan van een huidafwijking al dan niet kan beoordelen. Bijvoorbeeld op basis van de kwaliteit van de foto's of de aard van de huidafwijkingen. Anders gezegd, het staat de huisarts vrij de dermatoloog om een oordeel te vragen. Als de dermatoloog die beoordeling doet, staat de dermatoloog in voor de juistheid daarvan.

### Gebruik WhatsApp

Mag u als dermatoloog WhatsApp gebruiken als u spoedig een foto van de huid aan een collega wilt voorleggen? Ja, dat is toegestaan. Echter, dat mag alleen zolang de patiënt niet herleidbaar is – dat wil zeggen, via de foto of bijgevoegde

tekst niet kan worden geïdentificeerd. [4] De niet-herleidbaarheid van patiënten is geen vanzelfsprekendheid. Weest u zich daarvan bewust, ook van de omstandigheid dat schending van de niet-herleidbaarheid kan leiden tot schending van de privacyregels. Als u via een berichtendienst het advies wilt inwinnen van een collega kan dat het beste via een speciaal voor zorgprofessionals ontwikkelde dienst, zoals Siilo of Zorg Messenger.

### Terugkoppelen aan huisarts

In de meeste gevallen dat de patiënt bij u in het ziekenhuis komt of er is verzocht om de beoordeling via teledermatologie gebeurt dit op initiatief van de huisarts. In dergelijke situaties is en blijft de huisarts – zoals dat juridisch heet – de mede-behandelaar. Hij heeft u geconsulteerd. In die gevallen is het juridisch toelaatbaar om de huisarts te informeren over de onderzoeks- of behandelresultaten. Mocht de patiënt dat niet wensen, dan is het aan de patiënt om zijn bezwaren kenbaar te maken.

Maar wat te doen als een patiënt zich zonder verwijzing tot u richt met een huidprobleem? Mag u de huisarts ook dan informeren over de uitkomsten van het onderzoek of de behandeling? Het informeren van de huisarts is dan minder vanzelfsprekend. Er ligt immers geen consultvraag aan uw handelen ten grondslag. Tegelijkertijd kan het volgens u van belang zijn de huisarts te informeren. Voor dergelijke situaties luidt het advies: vraag uw patiënt of hij instemt met het informeren van de huisarts en leg daarbij uit waarom u dat belangrijk vindt. In de meeste gevallen zal de patiënt instemmen. Mocht dat echter niet het geval zijn, dan dient het terugkoppelen naar de huisarts achterwege te blijven.

## PATIËNTENVRAGEN

### Beste dermatoloog

Heeft een patiënt het recht om te vragen om de beste dermatoloog in uw ziekenhuis? Ja, dat recht komt een patiënt toe. De patiënt is volgens de wet immers de opdrachtgever. Dit impliceert het recht om zelf een eigen behandelaar uit te kiezen. Desgevraagd zal u daarom moeten aangeven dat u bijvoorbeeld nog in opleiding bent (maar wel wordt gesuperviseerd). Tegelijkertijd is het natuurlijk moeilijk om te zeggen wie in of buiten uw ziekenhuis de beste dermatoloog is. Wellicht dat u

de patiënt kunt verwijzen naar de beoordelingen op Zorgkaart Nederland. [5]

Aan dit recht op vrije artskeuze zijn twee beperkingen gekoppeld. Allereerst moet de door de patiënt gewenste behandelaar medisch in staat te zijn om het verzochte onderzoek of de noodzakelijke behandeling uit te voeren. Het is aan de behandelaar zelf om de eigen grenzen aan te geven. In de tweede plaats moet het beoordelen of behandelen van de huidafwijking het toelaten om van behandelaar te veranderen. Mocht dat niet mogelijk zijn, dan kan de voorkeur van de patiënt niet worden ingewilligd.

### Vernietiging medisch dossier

U bent als dermatoloog wettelijk verplicht om een medisch dossier in te richten over het onderzoek en de behandeling van uw patiënten. Dat dossier moet zeker 20 jaar worden bewaard. Heeft de patiënt nu het recht om u te vragen zijn dossier te vernietigen? De wet is over deze vraag heel duidelijk: ja, de patiënt heeft dit recht. Hij moet daar dan wel schriftelijk of elektronisch om verzoeken. Het is dan aan u om die gegevens te vernietigen – al staat het u meer dan vrij om de patiënt te vragen waarom hij zijn medische gegevens wil laten vernietigen.

De enige reden voor de dermatoloog om dit vernietigingsverzoek niet te honoreren betreft het belang van een andere patiënt – bijvoorbeeld een kind van de patiënt – om de gegevens te bewaren. Daarnaast kan de wet zich verzetten tegen vernietiging. Denk daarbij aan de psychiatrische wetgeving die voorschrijft dat de medische gegevens van een patiënt minstens vijf jaar bewaard blijven.

Het Centraal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg (CTG) heeft in 2021 bepaald dat de patiënt ook het recht toekomt op gedeeltelijke vernietiging van het dossier. [6] Wat betreft de dermatologie kan het dan gaan over vernietiging van gegevens met betrekking tot een bepaalde huidafwijking of bijvoorbeeld een soa. Een verzoek om gedeeltelijke vernietiging kan een vertekend beeld aangaande het onderzoek en de behandeling opleveren. Volgens het CTG is dit risico eigen aan het recht op vernietiging, en geen reden om gedeeltelijke vernietiging af te wijzen.

### Patiënt met mogelijk andere hulpvraag

Er kunnen voor u als dermatoloog redenen zijn om te twijfelen of er bij uw patiënt niet sprake is van andersoortige problematiek dan waarvoor hij in behandeling is. U ziet bijvoorbeeld dat uw patiënt de laatste maanden sterk is vermagerd of u merkt dat uw patiënt 's ochtends al flink alcohol heeft genuttigd. Mag u daar vragen over stellen? Ja, dat mag. Sterker, dat kan getuigen van – zoals dat heet – goed hulpverlenerschap. Wel dient u zich vooraf te bedenken wat de voor- en nadelen van dergelijke vragen zijn voor een patiënt. Die nadelen kunnen ook betrekking hebben op het gebied van werk en verzekeringen. Het meest verstandig is daarom om stapsgewijs met een patiënt te bezien of de patiënt openstaat

voor een gesprek of dat dit gesprek wellicht beter met een collega kan worden gevoerd.

### CONCLUSIE

Dat het handelen van de dermatoloog juridische vragen oproept is haast onvermijdelijk. Die vragen zijn haast altijd eenvoudig te beantwoorden. Als u het antwoord zelf niet weet, is het van belang te weten bij wie u juridisch advies kan inwinnen binnen of buiten uw ziekenhuis. Als u onvrede bij een patiënt proeft, ga dan in gesprek voordat het tot een klacht komt.

### LEERPUNTEN

- Juridische vragen inzake de patiëntbehandeling zijn doorgaans eenvoudig te beantwoorden.
- Als u zelf het antwoord niet kent, weet dan wie u kunt raadplegen.
- Weet dat de wet patiënten veel rechten toekent, die niet altijd logisch zijn.
- Probeer klachten te voorkomen door tijdig in gesprek te gaan met ontevreden patiënten.

### TREFWOORDEN

juridische vragen – tuchtrect – patiëntenrechten

### KEYWORDS

legal questions – disciplinary law – patients' rights

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Kienhorst LBE. Tuchtrectzaken rond dermatologen: een overzicht. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2021(31):2: 4-7.
2. Wiznitzer SNP. Maakt een klacht dokters defensief? De invloed van het tuchtrect op het medisch handelen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2021;165:D6432.
3. Alle gepubliceerde tuchtrectelijke uitspraken zijn terug te vinden op: <https://tuchtrect.overheid.nl/nieuw>
4. KNMG. Richtlijn Omgaan met medische gegevens. Utrecht: KNMG; april 2021.
5. <https://www.zorgkaartnederland.nl/>
6. CTG 19 maart 2021, C2020/122, ECLI:NL:TGZCTG:2021:61, *Staatscourant* 2021/19031.

### CORRESPONDENTIEADRES

Aart Hendriks

E-mail: [a.c.hendriks@law.leidenuniv.nl](mailto:a.c.hendriks@law.leidenuniv.nl)



# Het belang van genetische diagnostiek voor therapie en prognose van genodermatosen

M.C. Bolling

## INTRODUCTIE

Genodermatosen zijn monogenetische, primair in de huid en/of adnexen tot uiting komende aandoeningen. Een deel van deze genodermatosen heeft vroeger of later in het beloop extracutane betrokkenheid met soms verstrekkende gevolgen. Vrijwel iedere individuele genodermatose betreft een zeldzame aandoening met een prevalentie van minder dan 1 op de 10.000. Echter, tezamen zijn er ongeveer 400 verschillende genodermatosen te onderscheiden en is deze groep tezamen geen zeldzaamheid. De meeste genodermatosen presenteren zich in de vroege jeugd en hebben een grote impact op de kwaliteit van leven van de aangedane personen. Tevens bestaan er geen genezende behandelingen. De voortschrijdende kennis ten aanzien van de etiologie, mede gedreven door innovaties op het gebied van genetische diagnostiek, en begrip van de pathomechanismen van verschillende genodermatosen, heeft er in de afgelopen jaren toe geleid dat er wel degelijk mogelijkheden zijn om sommige genodermatosen te behandelen en/of complicaties te voorkomen. Het is dus van essentieel belang dat er bij een verdenking op een genodermatose adequate (moleculaire) diagnostiek wordt toegepast, omdat dit voor patiënten van grote betekenis kan zijn. De hieronder beschreven casus zullen dit illustreren. In drie centra in Nederland (Rotterdam, Maastricht en Groningen) zijn genodermatosen spreekuren waarbij de dermatoloog en de klinisch geneticus gezamenlijk spreekuur doen en er moleculaire diagnostiek naar genodermatosen plaatsvindt. Bij de anamnese en het lichamenlijk onderzoek zijn er een aantal belangrijke aandachtspunten die zeker aan bod moeten komen, zie hiervoor tabel 1. De genetische diagnostiek bestaat tegenwoordig meestal uit 'whole exome sequencing' (WES) waarbij het gehele coderende deel van het DNA wordt gesequenced ('afgelezen') en er vervolgens met een filter naar enkele of een grotere groep kandidaatgenen gekeken wordt, met de mogelijkheid om dit filter bij negatieve bevindingen uit te breiden. De uitslag hiervan duurt ongeveer tussen de vier en 12 weken. Hiermee is de diagnostische opbrengst en de snelheid van genetische diagnostiek enorm toegenomen.

Tabel 1: Intake polikliniek genodermatosen

|  |
|--|
| <b>Polikliniek Genodermatosen datum bezoek:</b>  |
| <b>Artsen:</b> ... (Dermatologie) / ... (Klinische Genetica) / .....   |
| <b>Aanwezig:</b> Patiënt/e, vader/moeder/partner/siblings  |
| <b>Verwijzer:</b>  |
| <b>Reden verwijzing:</b>   |
| <b>Oorspronkelijke verwijzer:</b>  |
| <b>Voorgeschiedenis:</b>   |
| <b>Anamnese:</b><br>Zwangerschap; aspect huid en adnexen neonatale periode; Onset en beloop klachten; Huid; Nagels; Haren; Tanden; Slijmvliezen; Tracti; Jeuk; Pijn; Atopie  |
| <b>Hulpvraag:</b>  |
| <b>Intoxicaties:</b>   |
| <b>Medicatie:</b>  |
| <b>Familieanamnese:</b><br>Stamboom; Ouders consanguïen: ja/nee  |
| <b>Psychosociaal:</b><br>Burgerlijke staat; Opleiding; Beroep  |
| <b>Dermatologisch onderzoek:</b><br>Totale huidinspectie: Huid; Haren; Nagels; Gebit; Slijmvliezen:  |
| <b>Dysmorfologisch onderzoek:</b><br>Lengte: cm (SD); gewicht: kg (SD naar lengte); hoofdomtrek: cm (SD). ICD: cm (P); OCD: cm (P).<br>Dysmorphieën: ; asymmetrie:   |
| <b>Eerder aanvullend onderzoek:</b>  |
| <b>Conclusie:</b>  |
| <b>Beleid Dermatologie:</b><br>- Fotodocumentatie: ja/nee<br>- IF Biopten: ja/nee<br>- EM biopten: ja/nee<br>- PA-biopten: ja/nee<br>- Microbieel onderzoek: ja/nee<br>- Beeldvorming<br>- Consulten:  |
| <b>Beleid Klinische Genetica:</b><br>- DNA diagnostiek:<br>- Uitslagtermijn: ... weken/maanden<br>- Uitslag: Telefonisch/Poliklinisch/Per brief  |
| <b>Consent:</b><br>Schriftelijk consent diagnostiek en wetenschappelijk onderzoek Genodermatosen werd verkregen: ja/nee<br>Patiënt ontving informatiebrief en consentformulier voorafgaand aan consult: ja/nee<br>Informatiebrief werd doorgenomen: ja/nee<br>Formulier werd getekend en opgeslagen in EPD: ja/nee.<br>Patiënt ontving een kopie: ja/nee |
| <b>Revisie:</b> polikliniek Genodermatosen   |

Dermatoloog, UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, UMCG expertisecentrum voor Genodermatosen, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 1.

### CASUS 1

Een nu 19-jarige vrouw van Aziatische afkomst stond sinds haar 8<sup>e</sup> onder controle in verband met een pijnlijke, progressieve palmoplantaire keratoderma (PPK), aanvankelijk focaal, echter progressief over de jaren naar een diffuse distributie (figuur 1a-d). De PPK was iets transgrediënt naar dorsaal, waarbij de nagels ook betrokken waren, en ging gepaard met mild erytheem. De PPK was sterk riekend met regelmatig secundaire infecties. Er was verder sprake van een gegeneraliseerde xerosis cutis met keratosis pilaris. Het hoofdhaar was droog en had een kroezig aspect. Aan de tanden en slijmvlieszen waren geen bijzonderheden. De overige tractus anamnese was niet bijdragend. Patiënte was als baby geadopteerd en over de familie was verder niks bekend. Voor de differentiaaldiagnose van PPK, zie tabel 2. [1] De aanvankelijke diagnose bedroeg een erfelijke focale PPK op basis van een *KRT9* variant welke in 2010 bij DNA-onderzoek via Sanger Sequencing was gevonden en zou kunnen passen bij het toenmalige klinische beeld. Echter, gezien de progressie en de ernst van de PPK, en ook de haarafwijkingen werd getwijfeld aan de diagnose (Figuur 1c,d). In overleg met patiënte werd

opnieuw genetische diagnostiek ingezet, ditmaal WES met een filter voor alle genen waarbij PPK beschreven is ([https://www.umcg.nl/IDocuments/LAB-Fo701\\_Genenlijst\\_panels\\_Genoomdiagnostiek\\_UMCG.pdf](https://www.umcg.nl/IDocuments/LAB-Fo701_Genenlijst_panels_Genoomdiagnostiek_UMCG.pdf)). Hierbij werd een heterozygote pathogene variant *TRPV3*:c.1718G>A, p.(Gly573Asp) gevonden, waarop de diagnose Olmsted syndroom gesteld kon worden. Deze variant is eerder beschreven. [2] De eerder gevonden *KRT9* variant bleek tevens een veelvuldig voorkomende genetische variatie in de Aziatische controle populatie en dus waarschijnlijk niet pathogeen. Deze kennis was ten tijde van de Sanger Sequencing van het *KRT9* gen in 2010 nog niet bekend.

### BESPREKING CASUS 1

Olmsted syndroom betreft een ernstige, uiteindelijk diffuse en pijnlijke PPK dat vaak gepaard gaat met periorificale keratosen en kroezig haar. De oorzaak ligt in pathogene varianten in het *TRPV3* of het *MTBSP2* gen [3]. Bij bovengenoemde patiënte was er sprake van een missense variant in het *TRPV3* gen. Van vergelijkbare varianten in *TRPV3* is experimenteel aangetoond dat ze activatie van de *TRPV3*/*EGFR*-as veroorza-

Tabel 2. Differentiaal diagnose palmoplantaire keratoderma.

| Verworven  | Erfelijk   |  |  |
|--|--|--|--|
|  | Punctate, allen niet syndromaal (gen)  | Focaal (gen)   | Diffuus (gen)  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psoriasis</li> <li>• Eczeem</li> <li>• Bazex syndroom</li> <li>• Acrodermatitis blenorhagicum (reactieve artritis)</li> <li>• PRP</li> <li>• Dermatomyositis</li> </ul> | <p><b>Geïsoleerd:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punctate PPK (AAGAB, COL14A1)</li> </ul> <p><b>Met huid/nagel/haar afwijkingen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLACK syndroom (CAST)</li> <li>• Cole disease (ENPP1)</li> </ul> | <p><b>Geïsoleerd:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Focale PPK (DSG1, KRT9, DSP)</li> </ul> <p><b>Met huid/nagel/haar afwijkingen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epidermolytische ichthyosis (KRT1)</li> <li>• Ichthyosis vulgaris (FLG)</li> <li>• Woolly hair/PPK (DSP, FAM83G)</li> <li>• Pachyonychia congenita (KRT6A/B/C, KRT16, KRT17)</li> </ul> <p><b>Syndromaal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CEDNIK, met neurologische afwijkingen (SNAP29)</li> <li>• Cardiocutaan (DSP, JUP)</li> <li>• PPK met doofheid (GJB2, GJB6)</li> <li>• PPK met oesophagus carcinoom (RHDF2)</li> <li>• Tyrosinemia type II (TAT)</li> <li>• Down syndroom (trisomy 21)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EPPK (KRT9)</li> <li>• NEPPK (AQP5, SERPINB7)</li> <li>• Mal de Meleda (SLURP1)</li> </ul> <p><b>Met andere huid/haar/nagel afwijkingen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Olmsted syndroom (TRPV3, MTBSP2)</li> <li>• Loricrin keratoderma (LOR)</li> <li>• KLIICK syndroom (POMP)</li> <li>• PPK with scleroatrophy (SMARCAD1, RSP01)</li> <li>• Ectodermale dysplasia (WNT10A)</li> <li>• Olmsted syndroom (TRPV3, MTBSP2)</li> </ul> <p><b>Syndromaal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CEDNIK, met neurologische afwijkingen (SNAP29)</li> <li>• Cardiocutaan (DSP, JUP)</li> <li>• PPK met doofheid (GJB2, GJB6)</li> <li>• PPK met oesophagus carcinoom (RHDF2)</li> <li>• Tyrosinemia type II (TAT)</li> <li>• Down syndroom (trisomy 21)</li> </ul> |

EPPK, epidermolytische PPK; non-epidermolytische NEPPK; ; PPK, palmoplantaire keratoderma; PRP, pityriasis rubra pilaris.

ken hetgeen leidt tot hyperproliferatie en versnelde differentiatie van keratinocyten. Tevens hebben een tweetal studies laten zien dat remming van EGFR met erlotinib zowel *in vitro* als *in vivo* dit proces remt bij Olmsted syndroom met *in vivo* vermindering van de eeltvorming, pijn, en jeuk, en een verbetering van kwaliteit van leven. [4,5]

## VERVOLG CASUS 1

Door de ernst van de PPK en de pijn hierbij was patiënte inmiddels rolstoelbehoefstig geworden. Door de pijn sliep ze slecht, en was haar lopende opleiding in de zorg voor haar onmogelijk geworden. De mogelijkheid van off-label behandeling met erlotinib, de controles en de potentiële bijwerkingen werden besproken. Patiënte koos ervoor om te starten. Drie maanden na starten met erlotinib 75 mg/dag was de PPK met 50% afgenomen, was de pijn volledig verdwenen, sliep patiënte weer normaal, en kon ze normale afstanden lopen en haar opleiding hervatten. Inmiddels gebruikt zij negen maanden erlotinib en blijkt het effect consistent (figuur 1e,f). Qua bijwerkingen heeft ze af en toe milde acneïforme erupties waarvoor doxycycline gegeven wordt, en diffuus dunner haar, hetgeen ze acceptabel vindt gezien de baten die ze ervaart bij de behandeling.

## CASUS 2

Een 22-jarige man werd verwezen naar het second opinion spreekuur in verband met een therapeutische vraag ten aanzien van de werkdiagnose psoriasis palmoplantaris. De patiënt had sinds de kinderleeftijd in toenemende mate last van eeltvorming aan vooral de voeten, en in mindere mate ook aan de handen met daarbij regelmatig ook ontstekingen en pusblaren (figuur 2a,b). Hij had hier pijn en jeuk aan. Van zijn overige huid had hij weinig last behoudens dat deze droog

was. De nagels waren wat verdikt en krom. Zijn hoofdhaar en lichaamsbehaar was kroezig (figuur 2c). Van de slijmvlieszen had hij geen last en de overige tractus anamnese leverde geen bijzonderheden op. Zijn niet-aangedane ouders waren consanguïen. Zijn 8-jarige zusje had vergelijkbaar haar en ook een PPK, Twee broertjes waren niet aangedaan. Bij dermatologisch onderzoek werd een gegeneraliseerde xerosis cutis gezien met keratosis pilaris en een diffuse PPK, non-transgrediënt, met bolle en distaal verdikte nagels. Er was sprake van woolly hair en leukoplakie. Op basis van het beloop en het klinisch beeld werd gedacht aan een erfelijke diffuse PPK (tabel 2). WES met een filter voor de PPK genen toonde een homozygote missense variant: DSP: c.7097G>A p.(Arg2366His). Deze pathogene variant is eerder beschreven. [6]

## BESPREKING EN VERVOLG CASUS 2

Het gen DSP codeert voor het eiwit desmoplakine, een essentieel eiwit voor het desmosoom, een belangrijke intercellulaire bindingsstructuur voor cardiomyocyten in het hart en keratinocyten in de huid. [7] Recessieve DSP-mutaties zijn verantwoordelijk voor verschillende fenotypes variërend van het neonataal lethale acantholytische epidermolysis bullosa, geïsoleerde PPK, geïsoleerde aritmogene of dilaterende cardiomyopathie, skin fragility-woolly hair syndroom, tot cutane syndromen waarbij de genotype-fenotype correlatie nog niet geheel opgehelderd is en er variabele penetrantie is van het cardiale fenotype tussen aangedane personen binnen families. [7,8] Elke patiënt met dergelijke DSP mutaties dient dan ook cardiologisch onderzocht en vervolgd te worden, omdat indien nodig tijdig naar bevinden gehandeld kan worden (intracardiac device [ICD], pacemaker, medicatie, harttransplantatie). [8] Bij patiënt werden bij ECG, echo cor en MRI geen afwijkingen gevonden. Zijn tevens aangedane



Figuur 2.

zusje bleek echter dusdanige hartritmestoornissen te hebben dat dit een ICD rechtvaardigde. De PPK van patiënt was door het frequente bezoek aan een medisch pedicure en topicale keratolytica fors verbeterd en draaglijker voor patiënt. Een additionele behandeloptie is ustekinemab. Er is namelijk aangetoond dat bij andere patiënten met *DSP*-mutaties en met een vergelijkbaar fenotype er sprake was van upregulatie van de *Il17/Il23* as. [9] Behandeling met ustekinemab bij deze patiënten gaf verbetering.

## DISCUSSIE

Bovengenoemde casus illustreren het belang en de consequenties van genetische diagnostiek. Enerzijds omdat de uitkomst aanvullende diagnostische en follow-up consequenties kan hebben en daarmee zelfs levensreddend kan zijn. Anderzijds omdat de uitkomst kan leiden tot specifieke behandelopties.

Op het gebied van erfelijke PPKs, ichthyoses, erfelijke huidfragiliteits aandoeningen, maar ook bijvoorbeeld de ziekte van Fabry en tubereuze sclerose, hebben kennis van het onderliggende gendefect en inzicht in de pathomechanismen van deze aandoeningen geleid tot mogelijke behandelopties om het ziekteproces te beïnvloeden en bepaalde complicaties te voorkomen. [10] Ook de genetische diagnostiek zelf heeft in de afgelopen 30 jaar een vogelvlucht genomen: van de gen-voor-scrining via Sanger Sequencing, tot 'Next Generation Sequencing targeted panels' (groep genen tegelijk), tot WES en nu ook 'whole genome sequencing' (WGS) waarbij het hele genoom, zowel coderend als niet coderend, nagekeken kan worden. Zeker voor fenotypes waarbij er genetische heterogeniteit is, dat wil zeggen dat de oorzakelijke genetische variant voor bepaalde klinische kenmerken in een veelvoud aan genen kan liggen, zoals bijvoorbeeld de PPKs en epidermolysis bullosa, heeft dit de snelheid van de genetische diagnostiek enorm doen toenemen. Voor de hierboven beschreven casus

en hun familie is deze diagnostiek van levensbelang geweest. Bij therapieresistente en op jonge leeftijd ontstane dermatosen is het dan ook aangewezen de mogelijkheid van een genodermatose te overwegen en deze patiënten naar een genodermatosen spreekuur te verwijzen voor adequate diagnostiek en klinisch genetisch advies/counseling hieromtrent.

## LEERPUNTEN

- Het achterhalen van de onderliggende genetische oorzaak van een genodermatose is van belang voor de prognose, follow-up en in toenemende mate ook behandeling.
- De differentiaal diagnose van PPK is lang met zowel verworven als genetische oorzaken; denk bij ontstaan voor de leeftijd van 18 jaar en een progressief en therapieresistent beloop ook aan een genetische oorzaak.
- De huidige genetische diagnostiek door middel van WES heeft het achterhalen van de moleculaire oorzaak van genodermatosen vereenvoudigd en versneld.
- Bij PPK bij Olmsted syndroom is activatie van EGFR de driver voor de extreme eeltvorming; remming door middel van erlotinib is een mogelijke behandeling hiervoor.
- Het huidfenotype bij patiënten met mutaties in *DSP* wordt deels bepaald door upregulatie van *Il17/Il23* in de huid. Biologicals die deze interleukines beïnvloeden behoren dan ook tot de behandel mogelijkheden.
- Elke patiënt met PPK door pathogene varianten in *DSP* dient gescreend vervolgd te worden door de cardioloog.

## TREFWOORDEN

genodermatose - palmoplantaire keratoderma – EGFR – erlotinib – ustekinemab - cardiocutane syndromen



## LITERATUUR

1. Thomas BR, O'Toole EA. Diagnosis and management of inherited palmoplantar keratodermas. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00094.
2. Zhong W, Hu L, Cao X, et al. Genotype–phenotype correlation of TRPV3-related Olmsted Syndrome. *J Invest Dermatol.* 2021 Mar;141(3):545-554.
3. Wilson NJ, Cole C, Milstone LM, et al. Expanding the phenotypic spectrum of Olmsted syndrome. *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2879-2883.
4. Greco C, Leclerc-Mercier S, Chaumon S, et al. Use of epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib to treat palmoplantar keratoderma in patients with Olmsted Syndrome caused by TRPV3 mutations. *JAMA Dermatol.* 2020 Feb 1;156(2):191-195.
5. Zhang A, Duchatelet S, Lakdawala N, et al. Targeted inhibition of the epidermal growth factor receptor and mammalian target of rapamycin signaling pathways in Olmsted Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2020 Feb 1;156(2):196-200.
6. Al-Owain M, Wakil S, Shareef F, Al-Fatani A, et al. Novel homozygous mutation in DSP causing skin fragility-woolly hair syndrome: report of a large family and review of the desmoplakin-related phenotypes. *Clin Genet.* 2011 Jul;80(1):50-8.
7. Bolling MC, Jonkman MF. Skin and heart: une liaison dangereuse. *Exp Dermatol.* 2009 Aug;18(8):658-68.
8. Polivka I, Bodemer C, Hadj-Rabia S. Combination of palmoplantar keratoderma and hair shaft anomalies, the warning signal of severe arrhythmogenic cardiomyopathy: a systematic review on genetic desmosomal diseases. *J Med Genet.* 2016 May;53(5):289-95.
9. Paller AS, Czarnowicki T, Renert-Yuval Y, et al. The spectrum of manifestations in desmoplakin gene (DSP) spectrin repeat 6 domain mutations: Immunophenotyping and response to ustekinumab. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Mar;78(3):498-505.e2.
10. Chiu FP, Doolan BJ, McGrath JA, Onoufriadis A. A decade of next-generation sequencing in genodermatoses: the impact on gene discovery and clinical diagnostics. *Br J Dermatol.* 2021 Apr;184(4):606-616.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Marieke Bolling  
E-mail: m.c.bolling@umcg.nl



# Schilferende huid - dagelijkse zorg en toekomst voor ichthyosispatiënten

A.H. Gostyński

Ichthyosis is een groep heterogene aandoeningen die de verhoorning van de huid aantasten. Er wordt een onderverdeling gemaakt tussen erfelijke en verworven vormen en tussen syndromale, bijvoorbeeld Sjögren-Larsson syndroom, Netherton syndroom, en niet-syndromale varianten, zoals ichthyosis vulgaris (IV), X-gebonden recessieve ichthyosis (XRI), autosomaal recessieve congenitale ichthyosis (ARCI) en epidermolytische ichthyosis (EI). IV en XRI zijn de meest voorkomende vormen, met een prevalentie van respectievelijk 1:250 en 1:6000, en veroorzaken meestal milde symptomen. [1] Harlekijn ichthyosis, een zeldzame en meest ernstige vorm van ARCI, bevindt zich aan de andere kant van het spectrum van de niet-syndromale ichthyosis, met een geschatte prevalentie van 1:300 000 - 1:1 000 000. [2] De syndromale varianten en ARCI zijn meestal aanwezig bij de geboorte, vaak met de aanwezigheid van een collodiummembraan. IV en XRI kunnen zich bij de geboorte of later in het leven voordoen. Alle vormen van ichthyosis worden gekenmerkt door uitgebreide schilfering, hyperkeratose en regelmatig erytheem of erythrodermie. Veel patiënten rapporteren angst en depressie, en de meeste van hen ervaren een beperking van de kwaliteit van leven. [2-4]

Van meer dan 50 genen is bekend dat ze leiden tot het ichthyosis-fenotype. [5] Vier processen bij huidverhoorning kunnen betrokken zijn bij de pathofysiologie: het proces van desquamatie, stoornis in de keratinesynthese, stoornis in de synthese van de *cornified envelope* of stoornis in de organisatie van de extracellulaire lipidenmatrix van het stratum corneum. Dit leidt tot een defecte epidermale barrière en verhoogd transepidermaal waterverlies (TEWL).

## HUIDIGE RICHTLIJN

Recent gepubliceerde Europese richtlijnen geschreven door het netwerk van Europese expertisecentra (European Reference Network – Skin) presenteren een overzicht van de huidige therapeutische opties voor patiënten met ichthyosis; zowel wat betreft huidmanifestaties als andere bijbehorende symptomen en problematiek. [6,7] Behandeling en begeleiding van patiënten met ichthyosis kent meerdere onderdelen, waarvan de belangrijkste zijn:

- Aanpak van huidklachten;
- Aanpak van mogelijke complicaties;
- Genetische diagnostiek en counseling;

- Psychologische ondersteuning;
- Onderwijs aan patiënten, familie en omgeving.

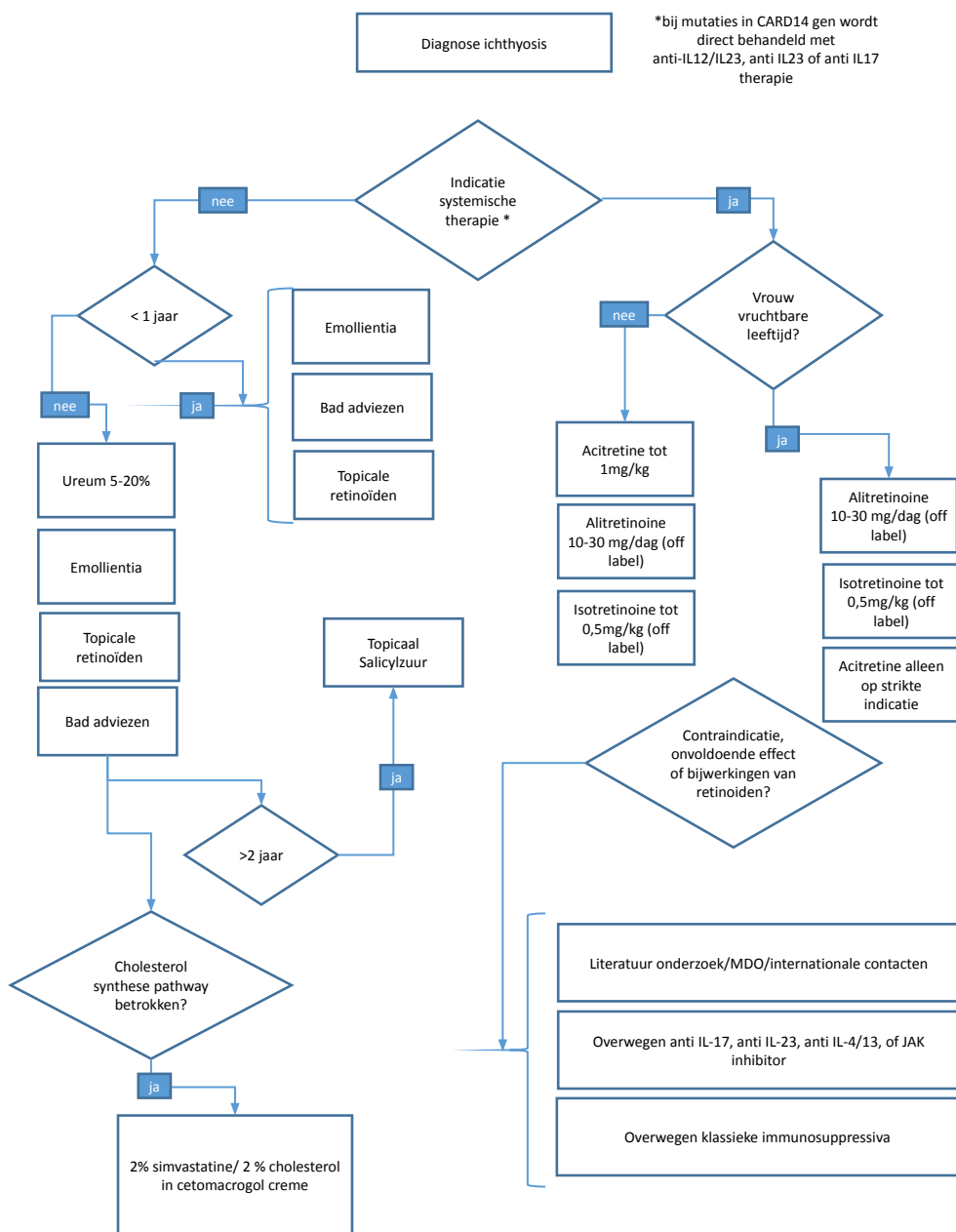
De huidige behandeling van de huidklachten bij ichthyosis, zoals schilfering, erytheem, jeuk en pijn, is gericht op symptoomverlichting en omvat emollientia, keratolytica, en zowel topicale als orale retinoiden. De resultaten van deze behandelingen kunnen de kwaliteit van leven en de mate van schilfering verbeteren, maar geen van deze behandelingen is curatief. [1,7-9] Uit onderzoek weten we dat pijn en jeuk de symptomen zijn die de grootste invloed hebben op de kwaliteit van leven bij patiënten met ichthyosis. [4] Daarom is het van belang om ook deze klachten goed te monitoren, met bijvoorbeeld de numeric rating scale.

In het Maastricht UMC+ hebben we tevens een flowdiagram ontwikkeld (figuur 1) om de juiste behandeling toe te passen. De belangrijkste aspecten hier zijn de eventuele indicatie voor systemische therapie, leeftijd en geslacht van patiënt. Er is geen duidelijke richtlijn wanneer systemische therapie geïndiceerd is, en daarom is een gesprek met de patiënt over zijn/haar verwachtingen van belang. Wij nemen de beslissing samen met patiënt, na afwegen van de mogelijke therapeutische effecten tegenover potentiële bijwerkingen, beperkingen (zoals zwangerschapspreventie) en noodzakelijke follow-up (laboratorium controles).

In het flowdiagram kunt u zien dat wat betreft systemische therapie retinoiden nog steeds de eerste behandelstap vormen. Acitretine is het enige Europees geregistreerde middel voor ichthyosis, en is zelfs toegestaan bij pasgeborenen. In de meeste gevallen is een dosering < 0,5mg/kg voldoende effectief, maar zo nodig is 1mg/kg met een maximum van 75mg/dag toegestaan. Er is wel voorzichtigheid geïndiceerd bij jonge vrouwen met een (mogelijke) zwangerschapswens, gezien de verplichte zwangerschapspreventie van 3 jaar na het stoppen van acitretine. Wij adviseren, op basis van literatuur en eigen ervaring, het (off-label) gebruik van alitretinoïne (10-30mg/dag) bij vrouwen in vruchtbare leeftijd. [10]

De huidige richtlijn adviseert verder om jaarlijks het vitamine D-niveau te controleren, omdat patiënten met ichthyosis duidelijk meer kans hebben op een deficiëntie. Tevens is het van belang om klachten van de ogen, oren en bij kinderen de groei

Dermatoloog, afdeling dermatologie Maastricht UMC+ en Catharina Ziekenhuis Eindhoven; Maastricht UMC+ Expertise Centrum voor Genodermatosen, Lid van de ERN-Skin.



Figuur 1.

uit te vragen en op indicatie consulten bij de oogarts, KNO-arts of kinderarts aan te vragen. Er zijn in Nederland momenteel drie expertisecentra voor ichthyosis, Maastricht UMC+, Erasmus MC en UMC Groningen. Er is een waardevolle samenwerking met de patiëntenvereniging (Ichthyosis Netwerken). Zij verzorgen informatiematerialen en dragen bij aan educatie, bijvoorbeeld over oververhitting bij ichthyosis. De patiëntenvereniging is ook actief betrokken bij het (mede) ontwikkelen van wetenschappelijke projecten samen met de expertisecentra.

## TOEKOMST

De toekomstige aanpak van ichthyosis kunnen we het best verdelen in al lopende klinische onderzoeken en preklinische ontwikkelingen. In de presentatie en dit artikel focussen we

op de eerste groep. Het beste voorbeeld hiervan is gebruik van biologicals voor ichthyosis.

Biologicals zijn monoklonale antilichamen die gericht zijn op bijvoorbeeld tumornecrosefactor-alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukine-13 (IL-13), interleukine-17 (IL-17) en interleukine-23 (IL-23). Er is al veel ervaring met het gebruik van biologicals bij bepaalde inflammatoire aandoeningen, zoals psoriasis, constitutioneel eczeem (CE) en verschillende vormen van artritis. De achterliggende gedachte voor het gebruik van biologicals voor ichthyosis is gebaseerd op een onderzoek van Paller et al. [11] In deze studie werd het immuunprofiel van de belangrijkste vormen van ichthyosis (d.w.z. ARCI, EI en NS) onderzocht en vergeleken met gezonde controles en patiënten met CE en psoriasis. De Ichthyosis Area Severity Index (IASI) en 5-D Itch-schaal werden gebruikt om de ernst van de ziekte te meten.

Verder is de TEWL gemeten en vergeleken. Een IL-17-dominant profiel, vergelijkbaar met psoriasis, werd gevonden bij alle vormen van ichthyosis. NS-patiënten vertoonden de hoogste inductie van IL-17- en interleukine-22 (IL-22)-pathway-genen. De IASI-E (Ichthyosis Area and Severity index - erythema) score toonde een significante correlatie met IL-17A-niveaus en TEWL. De IASI-S (Ichthyosis Area and Severity index - scaling) en de 5-D Itch-schaal vertoonden geen significante correlatie. Vergelijkbare resultaten werden getoond door Czarnowicki et al. en Malik et al. [12,13], waar verhoogde IL-17- en TNF- $\alpha$ -niveaus in huid- en bloedmonsters werden gevonden. Het is nog onduidelijk of de hoge niveaus van ontstekingsmarkers een oorzaak zijn van ichthyosis-symptomen, of dat ze een gevolg zijn van de verstoorde barrièrefunctie.

Momenteel zijn er vier lopende randomized clinical trials (RCTs) met biologicals voor ichthyosis, namelijk secukinumab (NCT 03041038), ustekinumab (NCT 04549792), imsidolimab (IL36R inhibitor, NCT 04697056) en dupilumab (NCT 04244006). Buiten deze RCTs worden er ook regelmatig case reports gepubliceerd en de resultaten hiervan worden regelmatig besproken op congressen. [14-19]

Uitdagingen liggen momenteel met name in de vergoeding als gevolg van nog te weinig kwalitatief goede wetenschappelijke onderbouwing. Het variabele fenotype en genotype van ichthyosis maakt tot nu toe geproduceerde data lastig te interpreteren. Daarom hebben de drie Nederlandse expertisecentra afgesproken om patiënten die off-label behandeld worden op een uniforme wijze op te volgen. In Nederland worden momenteel met name IL-13 en IL-17 inhibitoren voorgeschreven bij enkele patiënten met ichthyosis. In de Verenigde Staten loopt er momenteel ook een fase I/II onderzoek met een topische genterapie (KB105, NCT04047732) bij autosomale recessieve ichthyosis veroorzaakt door een deficiëntie van transglutaminase 1 (TGM1). KB105 is een crème welke het HSV-virus als vector bevat om het TGM1 eiwit te laten aanmaken

in de keratinocyten. De tot nu toe gepresenteerde data zijn nog niet zeer overtuigend, echter voldoende om dit onderzoek uit te breiden.

Bovengenoemde ontwikkelingen worden al in kliniek toegepast of staan op het punt om verder onderzocht te worden. Er zijn ook veel andere ontwikkelingen, welke momenteel nog in de preklinische fase staan en kort genoemd zullen worden tijdens de presentatie.

## DISCUSSIE

De systemische behandelingsmogelijkheden van ichthyosis zijn momenteel nog beperkt met systemische retinoiden als eerste stap indien er geen contra-indicaties zijn. Nieuwe ontwikkelingen zorgen langzaam voor verandering en kunnen duidelijke verbetering van kwaliteit van leven voor patiënten met zich meebrengen. Om deze nieuwe ontwikkelingen verder te kunnen onderzoeken en toepassen, is het van belang om de Nederlandse populatie van ichthyosis patiënten goed te karakteriseren. Het doel is om in de toekomst per patiënt een gepersonaliseerde therapeutische aanpak te kunnen aanbieden, op basis van het genotype en fenotype. Het belang van genetisch diagnostiek bij ichthyosis werd door collega's van Vugt, Clabbers en Rossel gepresenteerd tijdens de landelijke dag van het Maastricht UMC+ afgelopen november, en ook collega Bolling uit Groningen beschrijft in deze uitgave hoe belangrijk het is om genetisch onderzoek uit te voeren in het kader van therapie. [20-21]

Samenvattend, is het verstandig om bij patiënten met verdenking op ichthyosis altijd genetisch onderzoek aan te bieden en hun ziektebeeld goed te karakteriseren. Met behulp van deze gegevens krijgen patiënten de kans om te participeren in trials naar nieuwe therapeutische opties en komen zij in aanmerking voor gepersonaliseerde behandeling op basis van de nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen.

## LEERPUNTEN

- Ichthyosis heeft een duidelijke impact op de kwaliteit van leven, niet alleen door huidklachten.
- Het is van belang om het fenotype en genotype van ichthyosispatiënten goed in kaart te brengen om de juiste informatie te kunnen geven, ook in de vorm van genetische counseling en therapeutische keuze te maken.
- Er komen ontwikkelingen in de vorm van gepersonaliseerde therapie, zoals biologicals en genterapie.
- Biologicals (IL-17 en IL-13 inhibitoren) worden in Nederland al gegeven voor ichthyosispatiënten met, bij sommige, een indrukwekkend effect.

## TREFWOORDEN

genodermatose – ichthyosis – behandeling - xerosis cutis - genetische diagnostiek

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

- Adviesraad voor onder andere Leo Pharma, Sanofi, Novartis, UCB, Abbvie
- Aandelen in Novartis, UCB, GSK, Pfizer, Abbvie, Johnson&Johnson, Sanofi, AstraZeneca, Krystal Biotech, Incyte Corp

## LITERATUUR

1. Oji V, Tadani G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soresze 2009. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):607-41.
2. Sun Q, Ren I, Zaki T, Maciejewski K, Choate K. Ichthyosis affects mental health in adults and children: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):951-4.

3. Troiano G, Lazzeri G. A review of quality of life of patients suffering from ichthyosis. *J Prev Med Hyg.* 2020;61(3):E374-E8.
4. Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I, Barbarot S, Serrentino L, Bourdon-Lanoy E, Ezzedine K, et al. Factors influencing quality of life in patients with inherited ichthyosis: a qualitative study in adults using focus groups. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):646-8.
5. Fischer J, Bourrat E. Genetics of Inherited Ichthyoses and Related Diseases. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00096.
6. Mazereeuw-Hautier J, Hernandez-Martin A, O'Toole EA, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):484-95.
7. Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br J Dermatol.* 2019;180(2):272-81.
8. DiGiovanna JJ, Robinson-Bostom L. Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(2):81-95.
9. Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):351-64.
10. Onnis G, Chiaverini C, Hickman G, Dreyfus I, Fischer J, Bourrat E, et al. Alitretinoin reduces erythema in inherited ichthyosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):46.
11. Paller AS, Renert-Yuval Y, Suprun M, Esaki H, Oliva M, Huynh TN, et al. An IL-17-dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):152-65.
12. Czarnowicki T, He H, Leonard A, Malik K, Magidi S, Rangel S, et al. The Major Orphan Forms of Ichthyosis Are Characterized by Systemic T-Cell Activation and Th-17/Tc-17/Th-22/Tc-22 Polarization in Blood. *J Invest Dermatol.* 2018;138(10):2157-67.
13. Malik K, He H, Huynh TN, Tran G, Mueller K, Doytcheva K, et al. Ichthyosis molecular fingerprinting shows profound TH17 skewing and a unique barrier genomic signature. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):604-18.
14. Munoz-Bellido FJ, Moreno E, Davila I. Dupilumab: a review of present indications and uses out of indication. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021:0.
15. Murase C, Takeichi T, Taki T, Yoshikawa T, Suzuki A, Ogi T, et al. Successful dupilumab treatment for ichthyotic and atopic features of Netherton syndrome. *J Dermatol Sci.* 2021;102(2):126-9.
16. Poulton C, Gratton D, Murray K, Baynam G, Halbert A. Autosomal recessive congenital ichthyosis due to homozygous variants in NIPAL4 with a dramatic response to ustekinumab. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(6):1002-3.
17. Hernandez-Martin A, Kennedy-Batalla R, Canedo E, Bernaldo-de-Quiros E, Carazo-Gallego B, Vera A, et al. Imbalance in T-Helper 17 cells and targeted therapy in an infant with SAM-like syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2176-8.
18. Paller AS, Czarnowicki T, Renert-Yuval Y, Holland K, Huynh T, Sadlier M, et al. The spectrum of manifestations in desmoplakin gene (DSP) spectrin repeat 6 domain mutations: Immunophenotyping and response to ustekinumab. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):498-505 e2.
19. Sussmuth K, Traupe H, Loser K, Stander S, Kessel C, Wittkowski H, et al. Response to dupilumab in two children with Netherton syndrome: Improvement of pruritus and scaling. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):e152-e5.
20. Van Vugt LJ, Steijlen PM, Van Geel M, Vreeburg M, Gostynski A. Common ichthyosis, belang van diagnostiek. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2021;31(9):24-6.
21. Bolling MC. Het belang van genetische diagnostiek voor therapie en prognose van genodermatosen. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2021;32(4):41-5.

---

#### CORRESPONDENTIEADRES

Antoni Gostyński

E-mail: [antoni.gostynski@mumc.nl](mailto:antoni.gostynski@mumc.nl)



# Diagnostiek bij neonatale erythrodermie

E. Cuperus<sup>1</sup>, S.G.M.A. Pasmans<sup>2,3</sup>, ERN-SKIN<sup>3</sup>

**“Je gaat het pas zien als je het door hebt” én “alleen kan je niks, je moet het samen doen”: twee Cruijffiaanse uitdrukkingen die van toepassing zouden kunnen zijn op neonatale erythrodermie gezien de lage incidentie en veelzijdigheid aan onderliggende diagnoses.**

Erythrodermie bij de neonaat is te beschouwen als een fenotype. Ruim 50 onderliggende diagnoses zijn bekend, onder te verdelen in genodermatosen (met name ichthyosis), immunodeficiënties, infecties, metabole ziekten en geneesmiddelenreacties (tabel 1). [1-2] Zie ook eerder verschenen artikelen in dit tijdschrift. [4-6] Naast cutane afwijkingen zijn er extracutane, syndromale of systemische kenmerken die niet gelijktijdig aanwezig hoeven te zijn. Daarbij verhoogt de erythrodermie

het risico op onder meer hypernatremische dehydratie, hypothermie, hypoproteïnemie, infecties en eventueel overlijden. Het snel stellen van een goede diagnose leidt tenslotte tot een gerichte behandeling en betere prognose. Gezien een systematische aanpak bij neonatale erythrodermie ontbreekt, is in samenwerking met leden van de European-Reference-Network-skin-groep ichthyosis, een diagnostisch 6-stappenplan voorgesteld. [7]

Tabel 1. Differentiaal diagnose van neonatale erythrodermie

|  |   |
|--|---|
| <p><b>NON-SYNDROMALE ICHTHYOSIS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARCI (incl. lamellaire ichthyosis *, congenitale ichthyosiforme erythrodermie *, Harlequin ichthyosis *), ichthyosis met confetti</li> <li>- Epidermolytische ichthyosis * (incl. ichthyosis bullosa van Siemens)</li> <li>- Ichthyosis prematuriteitssyndroom *</li> <li>- Self-healing collodion *</li> </ul> <p><b>SYNDROMALE ICHTHYOSIS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Netherton syndroom *</li> <li>- Sjögren-Larsson syndroom *</li> <li>- Chanarin-Dorfman syndroom</li> <li>- Conradi-Hünermann-Happle syndroom *</li> <li>- Keratitis-ichthyosis-dootheid syndroom</li> <li>- Trichothiodystrofie *</li> </ul> | <p><b>IMMUUNDEFICIËNTIES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Omenn syndroom</li> <li>- Severe Combined Immunodeficiency</li> <li>- Wiskott-Aldrich syndroom</li> <li>- Immunodysregulatie, polyendocrinopathie, en enteropathie. X-linked, syndroom</li> <li>- Maternale graft-versus-host-ziekte</li> <li>- Severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndroom</li> <li>- DiGeorge Syndroom</li> <li>- Selectieve IgA deficiëntie</li> <li>- AD/AR- Hyper IgE syndroom</li> <li>- X-linked agammaglobulinemie</li> <li>- Combined variable immunodeficiency</li> </ul> |
| <p><b>METABOLE ZIEKTEN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Multipele carboxylase deficiëntie (Holocarboxylase synthetase deficiëntie en biotinidase deficiëntie)</li> <li>- Menkes syndroom</li> </ul>  | <p><b>GENEESMIDDELEN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stevens-Johnson syndroom</li> <li>- Toxische epidermale necrolyse</li> <li>- Drug induced hypersensitivity syndroom (vancomycine, fenytoïne en ceftriaxon)</li> </ul>   |
| <p><b>INFECTIES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Staphylococcal scalded-skin syndroom</li> <li>- Congenitale cutane candidiasis</li> </ul>   | <p><b>OVERIG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atopisch eczeem</li> <li>- Seborrhoïsch eczeem</li> <li>- Psoriasis</li> <li>- Pityriasis rubra pilaris</li> <li>- Diffuse cutane mastocytosis</li> <li>- Acrodermatitis enteropathica</li> </ul>   |

\* beschreven met een collodion membraan. Tabel bevat partiële differentiaal diagnose. Volledige tabel in Cuperus E, Bygum A, et al. (JEADV, accepted)

1. Dermatoloog, ziekenhuis St Jansdal Harderwijk. PhD student, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
2. (Kinder)Dermatoloog/immunoloog, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam-Sophia Kinderziekenhuis, afdeling dermatologie-Centrum Kinderdermatologie/Centrum Zeldzame Huidziekten.
3. Members of the European Reference Network-SKIN.

## STAP 1.

De beoordeling van de neonaat begint bij voorkeur in een multidisciplinaire setting (liefst met kinderarts én kinderdermatoloog), met nadruk op de anamnese en het lichamelijk onderzoek. Familiair vóórkomen van een erythrodermie, een ichthyosis, of een immuundeficiëntie kan predisponerend zijn. [2] *Consanguiniteit* van ouders is beschreven bij patiënten met ichthyosis, immuundeficiënties en metabole ziekten. [2] *Prematuriteit* komt voor bij collodion baby's in het algemeen, maar ook bij specifieke syndromen zoals het ichthyosis prematuriteit syndroom en Netherton syndroom. *Congenitale erythrodermie* is frequent voorkomend bij congenitale ichthyosis en het Omenn syndroom. *Medicatie gerelateerde* erythrodermie (drug-induced hypersensitivity syndroom) is beschreven bij gebruik van ceftriaxon, vancomycine en fenytoïne. Infecties van welke aard ook, kunnen tijdens de gehele neonatale periode voorkomen.

Richtinggevend kenmerken bij het lichamelijk onderzoek zijn het collodion membraan, blaren, alopecie en pustels. Een *collodion membraan* is zeer suggestief voor een subtype van ichthyosis, met name de non-bulleuze ichthyoses. [9,10] Het collodion membraan kan gepaard gaan met een eclabium, ectropion en contracturen. De onderliggende diagnose lijkt niet voorspelbaar op basis van de uitbreiding van het collodion membraan. [9,11] Bij *blaren* is een biopt aan te bevelen met de differentiaal diagnose: hyperkeratotische ichthyosis, stafylococceen scalded skin syndroom of cutane mastocytose. Bij Kindler epidermolysis bullosa, een zeer zeldzame oorzaak

van neonatale erythrodermie kunnen bij immunofluorescentie onderzoek antistoffen worden aangetoond, gericht tegen type IV en type VII collageen en laminin-332. [12,13] Indien de blaren verdwijnen en meer hyperkeratose achterlaten, is dit suggestief voor een hyperkeratotische ichthyosis. Bij een stafylococceen scalded skin syndroom is de huid opvallend pijnlijk en kan de neonaat zich ook presenteren met koorts, malaise en prikkelbaarheid. Bij lichamelijk onderzoek zal het Nikolsky fenomeen positief zijn. In geval van een cutane mastocytose is het teken van Darier positief. Denk bij *pustels* nog aan een congenitale cutane candidiasis of pustulaire psoriasis. Een candidiasis kan ook onderdeel zijn van een onderliggende primaire immuundeficiëntie, zoals severe combined immunodeficiency. Neem zo nodig een kweek af van een pustel. *Alopecie* kan bij elke vorm van neonatale erythrodermie voorkomen. Een alopecia totalis of van de wenkbrauwen en wimpers is suggestief voor een immuundeficiëntie zoals het Omenn syndroom.

## STAP 2.

Zet, ongeacht de diagnose, algemeen *bloedonderzoek* in (zie tabel 2) met als doel het monitoren en voorkómen van algemene complicaties die kunnen optreden vanwege de erythrodermie. Hypnatriëmie en hypoalbuminemie kunnen in elke casus van neonatale erythrodermie voorkomen, waarbij hypnatriëmie en eosinofilie frequenter voorkomen bij het Netherton syndroom. Probeer vervolgens een diagnose te stellen.

Tabel 2. Bloedonderzoek in neonatale erythrodermie

| Standaard lab                                 | Afwijking    | Diagnose  |
|---|--------------|---|
| Natrium / Kalium                              | ↓↑           | Algemeen  |
| Serum albumine                                | ↓            | Algemeen  |
| Volledig bloedbeeld, leuko + diff + thrombo's | ↓↑           | Algemeen, Netherton syndroom, Omenn syndroom  |
| Hemoglobine                                   | ↓            | Algemeen  |
| BSE   | ↑            | Algemeen  |
| Kreatinine en ureum                           | ↑            | Algemeen  |
| CRP   | ↑            | Algemeen  |
| Aanvullend lab                                | Afwijking    | Diagnose  |
| Capillair bloedgas                            | ketoacidosis | Algemeen  |
| Natural Killer (NK-) cellen                   | ↓            | Netherton syndroom  |
| Immunoglobulinen IgE, IgG, en IgA             | ↓↑           | Netherton syndroom, Omenn syndroom, atopisch eczeem, Wiskott-Aldrich syndroom, IPEX syndroom, IgA deficiëntie |
| T- en B lymphocyten                           | ↓            | Primaire immuundeficiënties   |
| Zink en alkalisch fosfatase                   | ↓            | Acrodermatitis enteropathica  |
| Biotinidase en holocarboxylase essays         | ↓            | Biotinidase en holocarboxylase deficiëntie  |
| Tryptase                                      | ↑            | Diffuse Cutane Mastocytosis   |
| Creatinine kinase                             | ↑            | Chanarin-Dorfman syndroom   |
| Ceruloplasmine en serum koper                 | ↑            | Menkes syndroom   |
| Glucose                                       | ↓            | Algemeen  |
| Ammino acids (urine)                          | ↑            | Netherton syndroom  |
| Serum ammonium                                | ↑            | Metabole ziekten  |
| Serum Calcium                                 | ↓            | DiGeorge syndroom   |

Tabel afkomstig uit Cuperus E, Bygum A, et al. (Submitted)

Tabel 3. Cutane, extracutane en systemische kenmerken van specifieke diagnoses

| Diagnose                                | Kenmerken  |
|---|--|
| Netherton syndroom                      | Ichthyosis linearis circumflexa, trichorrhexis invaginata, atopische diathese, huid- en luchtweginfecties, failure to thrive, diarree, aminoacidurie, hypoalbuminemie, hypernatremische dehydratie, sepsis |
| Keratitis-ichthyosis-dooftheid syndroom | Keratitis, ichthyosiforme erythrodermie, infecties, gehoorverlies  |
| Menkes syndroom                         | Hypotonie, focal-clonale insults, epicanthus, vlakke neus, lage oorstand, horizontale wenkbrauwen, fijn, breekbaar haar  |
| Sjögren-Larsson syndroom                | Scoliosis, fotoluminescente freckles of pigmentdegeneratie van de fundus (retina), cerebrale atrofie, spastische diplegie, mentale retardatie, vergrootte ventrikel (cardiaal).                            |
| Trichothiodystrofie                     | Kleine gestalte, fragiel haar, dunne wenkbrauwen, micrognathie, microcephalie, congenitale bilateraal cataract, hypertoon, en-bloc bewegingen, hyperreflexie, otosclerose, recidiverende infecties         |
| Conradi-Hunerman-Happle syndroom        | Klein gestalte, kyphoscoliosis, cataract, epifysiale calcificatie  |
| Chanarin Dorfman syndroom               | Klein gestalte, cataract, spierzwakte, gehoorverlies, hepatosplenomegalie, nierdysfunctie  |
| SCID / Omenn syndroom                   | Failure to thrive, lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, infecties, alopecia   |

### STAP 3.

Bij een afwezige werkdiagnose volgt histologisch onderzoek (LEKTI kleuring en bij blaren ook immunofluorescentie, gezien een Kindler EB in de differentiaal diagnose), aanvullend bloedonderzoek (tabel 2) (o.a. bepaling IgE, welke verhoogd is bij het Netherton syndroom en Omenn syndroom, maar ook bij andere immuundeficiënties) en eventueel trichoscopie.

**Histologisch onderzoek** is van grote waarde, met een hoge sensitiviteit en specificiteit bij het Netherton syndroom en blaarziekten, zoals stafylococce scalded skin syndroom en hyperkeratotische ichthyosis, maar ook bij immuundeficiënties vanwege de aanwezigheid van apoptotische keratinocyten. [14] Haarafwijkingen bij neonatale erythrodermie zijn gevonden bij het Netherton syndroom, Menkes syndroom en trichothiodystrofie. **Trichoscopie** laat hierin respectievelijk de trichorrhexis invaginata, pili torti en, bij gepolariseerd licht, de 'tiger tails' zien. Men kan haren gebruiken van de scalp, wimpers of wenkbrauwen. Waarbij trichorrhexis invaginata kenmerkend is voor het Netherton syndroom, komt trichorrhexis nodosa voor bij ectodermale dysplasie, trichothiodystrofie, het Menkes syndroom en het Netherton syndroom. De trichorrhexis invaginata is soms pas na maanden te vinden, dus herhaaldelijk controleren erop is raadzaam bij de verdenking op het Netherton syndroom. **Genetisch onderzoek** door gen gericht (Sanger sequencing) of met panel (Next Generation Sequencing (NGS) of Whole Exome Sequencing) wordt aanbevolen en verloopt in NL via de NGS-Neonatale Erythrodermie in het UMC Utrecht. [15] Gezien veel monogenetische diagnoses bekend zijn als oorzaak van neonatale erythrodermie, geeft genetische screening niet alleen duidelijkheid over de mogelijke diagnose, maar kan het onderzoek ook veel ondersteuning bieden naar ouders en familie toe in het kader van klinisch genetisch advies. **Beeldvormend onderzoek** lijkt van ondergeschikt belang te zijn in de neonatale periode en wordt incidenteel verricht op latere termijn. Onderzoeken als MRI, X-thorax en echocardiografie, zijn beschreven in casus van severe combined immunodeficiency, DiGeorge syndroom, Sjögren-Larsson syndroom en Keratitis-Ichthyosis-Dooftheid syndroom, maar hebben in de meerderheid niet geleid tot het stellen van de diagnose. [7]

### STAP 4.

Zoek specifiek naar **extracutane, syndromale en/of systemische symptomen**. De combinatie van neurologische symptomen, haarafwijkingen, en specifieke extracutane afwijkingen suggereren syndromale ichthyoses (zoals Netherton syndroom). Failure to thrive is vooral aanwezig in syndromale ichthyoses (incl. Netherton syndroom), primaire immuundeficiënties en metabole ziekten, maar minimaal in non-syndromale ichthyosis. Bepaalde diagnoses kunnen suggestief zijn bij specifieke combinaties van symptomen (zie tabel 3). Zo nodig, consulteer een kinderimmunoloog, neuroloog, cardioloog, KNO-arts of oogarts. Op indicatie kan dan verder onderzoek verricht worden.

### STAP 5.

Wanneer nog geen diagnose gesteld kan worden, overweeg de **werkdiagnose ichthyosis** of diagnoses die zeldzaam zijn in de neonatale periode zoals atopisch eczeem, psoriasis en juveniele seborrhoïsch eczeem.

### STAP 6.

Omdat adviezen over **follow-up** niet bekend zijn (en iedereen hier een eigen invulling aan kan verbinden), is het advies om 1, uiterlijk 2 weken na de eerste presentatie opnieuw te beoordelen.

Concluderend is neonatale erythrodermie een fenotype en omvat een heterogene groep patiënten, waarvoor een multidisciplinaire aanpak noodzakelijk is. Complicaties moeten worden voorkómen, maar kunnen ook onderdeel zijn van de onderliggende diagnose. Specifieke elementen uit de anamnese, lichamelijk onderzoek en het aanvullend onderzoek kunnen helderheid en sturing geven in de differentiaaldiagnose. Een diagnostisch 6-stappenplan is voorgesteld met dank aan de leden van ERN-SKIN-groep ichthyosis.

*Dit onderzoek is onderdeel van het European Reference Network Skin (ERN-SKIN; <https://ern-skin.eu>), het Netherton Network (<http://nethertonnetwork.com>) en mogelijk gemaakt vanuit het Expertise Centrum Zeldzame Huidziekten waaronder Neonatale Erythrodermie. Het onderzoek wat hieraan is voorafgegaan, wordt gepubliceerd in de JEADV.*



## SAMENVATTING

Neonatale erythrodermie omvat een heterogene groep patiënten, die een multidisciplinaire aanpak verdient. Meest voorkomend zijn de congenitale ichthyoses en immuundeficiënties, naast de infecties, metabole ziekten en geneesmiddelenreacties. Complicaties moeten worden voorkómen, maar kunnen ook onderdeel zijn van de onderliggende diagnose. Specifieke elementen uit de anamnese, lichamelijk onderzoek en het aanvullend onderzoek kunnen helderheid en sturing geven in de differentiaal diagnose. Een diagnostisch 6-stappenplan is voorgesteld.

## TREFWOORDEN

ichthyosis - neonatale erythrodermie – immuundeficiëntie – kinderdermatologie – genetica - Netherton syndroom

## SUMMARY

Neonatal erythroderma includes a heterogeneous group of patients, which deserves a multidisciplinary approach. Most common are congenital ichthyoses and immunodeficiencies, in addition to infections, metabolic diseases and drug reactions. Complications should be prevented but may also be part of the underlying diagnosis. Specific elements from the history, physical examination, and additional research can provide clarity and guidance in the differential diagnosis. A diagnostic 6-step plan has been proposed.

## LITERATUUR

1. Al-Dahlimi MAA. Neonatal and infantile erythroderma: a clinical and follow-up study of 42 cases. *Journal of Dermatology*. 2007;34:302-307 539.
2. Pruzskowski A, Bodemer C, Freitag S, et al. Neonatal and infantile erythrodermas. A retrospective study of 51 patients. *Arch Dermatol*. 2000;136:875-880. 541.
3. Sarkar R, Sharma RC, Koranne RV, et al. Erythroderma in children: a clinico-etiological study. *J Dermatol*. 1999 Aug;26(8):507-11.
4. Nijboer P, Collen A, Vermeer MH. Neonatale erythrodermie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2005;15(7):322-325.
5. Cuperus E, van Montfrans JM, van Hasselt PM, et al. Neonatale erythrodermie en collodion baby. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2017;25(2): 69-75.
6. De Waard-van der Spek FB. Erythrodermie bij de neonat. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2021;31(9):26-30.
7. Cuperus E, Bygum A, Boeckmann L, et al. Proposal for a 6-step-approach for differential diagnosis of neonatal erythroderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 (accepted)
8. Van Gysel D, Koning H, Baert MRM, et al. Clinico-immunological heterogeneity in Comèl-Netherton syndrome. *Dermatology*. 2001;202(2):99-107
9. Van Gysel GD, Lijnen RL, Moekti SS, et al. Collodion baby: a follow-up study of 17 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002 Sep;16(5):472-5.
10. Larrègue M, Ottavy N, Bressieux JM, et al. Collodion baby: 32 new case reports. *Ann Dermatol Venereol*. 1986;113(9):773-85.
11. Cuperus E, Bolling MC, de Graaf M, et al. Collodion babies: a 15-year retrospective multicenter study in the Netherlands. Evaluation of severity scores to predict the underlying disease. *J Am Acad Dermatol* 2021 709 Apr;84(4):1111-11312.
12. Mahajan R, Bishnoi A, Manjunath S, et al. Severe epidermolysis bullosa / Kindler syndrome – like phenotype of an autoinflammatory syndrome in a child. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Jun;46(4):795-799.
13. Fassihi H, Wessagowit V, Jones C, et al. Neonatal diagnosis of Kindler syndrome. *J Dermatol Science*. 2005 Sep;39(3):183-5.
14. Leclerc-Mercier S, Bodemer C, Bourdon-Lanoy E, et al. Early skin biopsy is helpful for the diagnosis and management of neonatal and infantile erythrodermas. *J Cutan Pathol*. 2010;37:249-255.
15. Cuperus E, Sigurdsson V, van den Akker PC, et al. Diagnostic next generation sequencing in neonatal erythroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(4):612-614.

## CORRESPONDENTIEADRES

Edwin Cuperus

E-mail: e.cuperus@erasmusmc.nl



# NVDV-Standpunt bimekizumab voor plaque psoriasis

Domeingroep Inflammatoire dermatosen

Het navolgende standpunt is opgesteld door de domeingroep Inflammatoire dermatosen van de NVDV. Het standpunt behelst aanbevelingen voor het voorschrijven van bimekizumab bij plaque psoriasis.

## ACHTERGROND

De domeingroep inflammatoire dermatosen van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is van mening dat het monoklonaal antilichaam bimekizumab, wat zich hecht aan interleukinen IL-17A en IL-17F moet worden toegevoegd aan het behandelarsenaal voor patiënten met plaque psoriasis. Gezien de recente registratie door de EMA en goedkeuring voor vergoeding van de NZA ontbreekt bimekizumab nog in de huidige richtlijn, maar zal hieraan worden toegevoegd. Dit middel kan een belangrijke aanvulling zijn binnen het huidige behandelarsenaal, geregistreerd en geïndiceerd voor volwassen patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis, die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Daarbij is ook belangrijk dat het advies in de richtlijn Psoriasis (2017) inzake de keuze voor behandeling: "De werkgroep is van mening dat biologics en het oraal immuunmodulerend middel apremilast verantwoord ingezet moeten worden, mede gezien de hoge kosten. De huidige labels van de middelen adalimumab, secukinumab, ixekizumab en ook voor brodalumab, guselkumab, certolizumab-pegol, risankizumab, tildrakizumab en bimekizumab zijn minder stringent voor volwassen patiënten dan van de overige biologics en apremilast. De werkgroep raadt desondanks aan om patiënten met matig tot ernstige psoriasis in aanmerking te laten komen voor behandeling met biologics en/of apremilast bij falen van, intolerantie of contra-indicatie voor UV en één of meerdere conventionele systemische therapieën. Bij hoge ziekteactiviteit, contra-indicaties en/of prognostische ongunstige kenmerken kan van dit advies afgeweken worden met vastlegging van de overwegingen.

Arts en patiënt dienen gezamenlijk ('shared decision making') steeds weer een keuze te kunnen maken voor de best passende behandeling. Daarom is het belangrijk dat alle behandelingen beschikbaar zijn."

## ONDERBOUWING

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bimzelx#overview-section>

## STANDPUNT

De NVDV neemt het volgende standpunt in: bimekizumab moet worden toegevoegd aan het behandelarsenaal voor patiënten met plaque psoriasis.

## RISK OF BIAS

Bij het interpreteren van de effectiviteit- en veiligheidsdata van bimekizumab moet men in acht nemen dat deze verkregen zijn in studieverband. De studies zijn gesponsord door de producent. De effectiviteit en veiligheid van bimekizumab in de dagelijkse praktijk en niet-gesponsorde studies moet nog blijken.

## WEGING

In een RCT gaf bimekizumab een grotere verbetering van de huid in vergelijking met secukinumab op week 16 en 48. In deze studie is bimekizumabgebruik geassocieerd met de ontwikkeling van orale candidiasis. Ook in vergelijking met adalimumab en ustekinumab gaf bimekizumab een grotere verbetering van de huid.

*Datum vaststelling: 23-02-2022*

*Datum publicatie NTvDV: nummer 4 (april) 2022*

## LITERATUUR

- Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2021 Jul 8;385(2):142-152. doi: 10.1056/NEJMoaz102383. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891380 *Clinical Trial.*
- Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Feb 6;397(10273):487-498. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00125-2.
- Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2021 Jul 8;385(2):130-141. doi: 10.1056/NEJMoaz102388. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891379 *Clinical Trial.*

## CORRESPONDENTIEADRES:

Domeingroep Inflammatoire dermatosen  
E-mail: [secretariaat@nvdv.nl](mailto:secretariaat@nvdv.nl)



# 'Koninklijke' dermatologen

M.B. Visch

Op vrijdag 8 april 2022 reikt mr. Arthur van Dijk, commissaris van de Koning voor de provincie Noord-Holland het predicaat 'Koninklijk' uit aan de NVDV. Dat gebeurt tijdens de Dermatologendagen in het DeLaMar theater in Amsterdam.

De Dermatologendagen zijn in feite het jubileumcongres bij het 125-jarig bestaan van de vereniging. Die jubileumviering moesten we uitstellen, afgedwongen door de corona-epidemie. We mogen de toekenning van het predicaat 'koninklijk' gerust zien als een kroon op ons werk. In combinatie met het jubileum, een dubbelfeest dus! We beschouwen de toekenning als een royaal eerbetoon voor het kwaliteitsbeleid van de vereniging. Deze huldeblijk heeft namelijk betrekking op de decennialange inzet van honderden dermatologen. Het is dus geen momentopname maar het is een beloning voor onze toewijding en zorg voor mensen met huidziekten en huidafwijkingen. Zo benadrukt de Koning, via zijn kabinet, het belang van een goede medisch specialistisch zorg voor de huid plus de vooraanstaande rol van dermatologen daarin.

## TOETERS EN BELLEN

Wat betekent dit? Gaan we met toeters en bellen juichend de straat op? Hangen we de vlag uit in de Domus Medica? Wordt het bureau van de NVDV voorzien van kleurrijke sierlinten of fris geurende guirlandes? Zal ik, als voorzitter, voortaan op gouden, koninklijke pumps gaan lopen? Het antwoord is natuurlijk: verre van dit alles.

Toch zal een feestelijk tintje zeker niet ontbreken. De feestcommissie van de NVDV heeft namelijk - voor diezelfde Dermatologendagen - gezorgd voor een diner en spetterend feest op donderdagavond 7 april, inclusief een optreden van Viktor Mids, arts en illusionist. Een dag later, bij de uitreiking van het predicaat Koninklijk, zal muzikant *The Dean* zijn opwachting maken.

## KWETSBAARHEID EN KRACHT

Met de uitreiking van het predicaat Koninklijk is de NVDV één van de weinige koninklijke wetenschappelijke verenigingen, en met 125 jaar bestaansrecht één van oudste wetenschappelijke verenigingen van Nederland. Maar de NVDV is geen krasse oude heer of dame. De vereniging is jong en vitaal als altijd. Dat is ook noodzakelijk om toekomstige en vaak nabije uitdagingen in het gezicht te kijken, en de kansen te benutten die zich voordoen. Als voorzitter kijk ik met enige zorg naar maatschappelijke ontwikkelingen maar ook met veel vertrouwen en optimisme zo lang als we onze vitaliteit, onze kracht, kunnen behouden. Ik wil op een paar dingen wijzen:

- Ontwikkelingen in de digitale zorg. Het nauwgezet volgen en implementeren van ontwikkelingen van de technologie

en AI, terwijl de mens achter de huid centraal blijft staan.

- Duurzaamheid. We willen hier als NVDV onze verantwoordelijkheid in nemen en het bestuur zal op korte termijn hierop terugkomen.
- Het huidlandschap is in beweging. Steeds meer (para)medische beroepen betreden het speelveld. Het is zaak met deze nieuwe partners goede samenwerkingsrelaties aan te gaan, en daarbij blijven uitgaan van onze kracht als dé expert op het gebied van de huid en afwijkingen van dat soms zo kwetsbare orgaan. Belangrijk is dat we ons als dermatologen sterk blijven manifesteren en onze centrale positie in dat krachtenveld aanhoudend versterken. Een zorgpunt is dat dermatologen zelf steeds meer verspreid raken en hun diensten verdeeld leveren via ziekenhuizen, zelfstandige behandelcentra, Mohs' centra, particuliere instellingen, maar ook in organisaties voor cosmetische huidzorg.
- Die centrale positie kunnen we behouden als we blijven hameren op de beste zorg voor patiënten met huidaandoeningen. Dit is onlosmakelijk verbonden met kwaliteit. Kwaliteit in aandacht voor onze patiënten, kwaliteit en respect voor de mensen met wie we werken, kwaliteit en inzet voor preventie plus, zoals gezegd, bijdragen aan verduurzaming van de zorg in de instellingen waar we werken. De kern: we moeten elkaar durven aanspreken op het leveren van kwaliteit in de breedste zin van het woord.

## BEZIELDE AANDACHT

De aandacht voor de huid neemt toe, zowel bij de individuele mens als maatschappelijk gezien. Wat dat betreft, hebben we de wind in de rug. Laten we proberen die rugwind volop te benutten. Dat willen we als bestuur, maar daarvoor hebben we wel de inzet van veel leden nodig. Daarom wil ik onze leden oproepen zich actief in te zetten voor onze vereniging. Helaas is het niet zo dat deze dermatologen dan meteen 'prinsen' of 'prinsessen' zijn ... Maar de toekomstige ontwikkeling van ons vak vraagt om die inzet. Met als basis, als drijvende kracht: onze bezielde aandacht voor de huid.

## CORRESPONDENTIEADRES:

Birgitte Visch

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

Dermatoloog en bestuursvoorzitter NVDV