

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 staat open voor nieuws en mededelingen vanuit bestuur, domeingroepen, commissies en werkgroepen van de NVDV. Het katern valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur. Dit wil echter niet noodzakelijkerwijs zeggen dat alle meningen en standpunten de visie van het bestuur weergeven

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

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

Prof. dr. M.W. Bekken (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. S. van der Geer-Rutten (Domeingroep dermatochirurgie & lasers)
Dr. A. Galimont-Collen (Domeingroep dermatotherapie)
E. Huis in 't Veld (Domeingroep oncologie)
C.J. de Jonge (Domeingroep kinderdermatologie)
M.J. Jonker (Domeingroep anogenitale dermatosen)
Prof. dr. T. Rustemeyer (Domeingroep allergie & eczeem)
Dr. H.B. Thio (Domeingroep huidinfecties en SOA)
Dr. M.B. Visch (Domeingroep Vaten)

WERKGROEP 'IN HET KORT'

M.W.D. Brouwer
A.L. Nguyen
Dr. N.A. Ipenburg

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:
zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTvDV.
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

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

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2024 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



De CO₂-voetafdruk van dit drukwerk is berekend met ClimateCalc en gecompenseerd bij: Gold Standard certified climate projects
www.climatecalc.eu
Cert. no. CC-000174/NL

INHOUD

WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING AMSTERDAM UMC

(Gastredacteur: Norbert Ipenburg)

3 Voorwoord: "Dear distinguished dermatologists: the game is afoot!"

4 Programma

Blok 1: AIN en infectieziekten

6 Methylatiemarkers: op het spoor van HSIL naar anuscarcinoom

11 "Tasten in het duister"

14 Ernstige mucocutane leishmaniasis bij een gezonde vrouw: leerpunten voor kliniek, diagnostiek en therapie

19 "Toen kwam de aap uit de mouw"

Blok 2: Gepast gebruik van oude en nieuwe therapieën

22 Passende zinnige zorg in de dermatologie

25 Lichttherapie bij eczeem: oud of goud?

29 Pyoderma gangrenosum: something old, something new

34 Dermatologische problematiek tijdens oncologische behandelingen: de kip of het ei?

38 Van de regen in de drup: dupilumab geïnduceerde psoriasis

Blok 3: Pigmentstoornissen

43 Rationale voor therapeutische toepassing van JAK-remmers bij vitiligo

49 Verworven hypopigmentaties: een handreiking voor een systematische benadering

53 Vitiligo: JAK, de nieuwe aanpak

Blok 4: Rariteiten

De presentaties uit dit blok zullen verschijnen in nummer 6 (juni) van het NTvDV

VERENIGING

58 Bestuurscolumn: Koude voeten

59 Vacature

ILLUSTRATIE OMSLAG

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

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.



“Dear distinguished dermatologists: the game is afoot!”

M.W. Bekkenk

Graag nodigen wij u uit voor de 364e Wetenschappelijke Vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Tijdens deze bijeenkomst zullen uw deductieve vaardigheden op de proef worden gesteld om een aantal uitdagende casus met ons op te lossen. Wat voor sommigen misschien ‘elementary’ is, zal voor de ander nog behoorlijk uitdagend blijken. Aan de hand van interactieve games zullen we uw kennis testen en zal u misschien gekroond worden als meester van de dermatologische mysteries.

De afdeling Dermatologie van het Amsterdam UMC zal u op 24 mei 2024 graag verwelkomen in Hotel Casa Amsterdam voor een programma dat gevuld is met uitdagende casuïstiek op het gebied van o.a. infecties, pigmentstoornissen en gepast gebruik van oude en nieuwe therapieën.

GESCHIEDENIS

Het Amsterdam UMC is in 2018 ontstaan uit de fusie van het AMC en het VUmc en sinds dit jaar zijn we ook juridisch gefuseerd. De afdeling Dermatologie was één van de eerste afdelingen van het Amsterdam UMC die volledig gefuseerd zijn en geleid werd door één afdelingshoofd. In dezelfde periode werd de huisarts verwezen zorg ‘uitgeplaatst’ naar het hier speciaal voor opgerichte Huid Medisch Centrum tegenover locatie AMC, een joint venture van Centrum Oosterwal en het Amsterdam UMC.

Onze afdeling kenmerkt zich als een diverse afdeling met een brede interesse en expertise. Van oudsher zijn infectie, inflammatie en pigment gebieden die onze extra aandacht hebben, maar ook de dermatopathologie en allergologie zijn sterke punten van onze afdeling. Aangezien we sinds de fusie enkel tertiaire patiënten zien in het Amsterdam UMC, zien we vooral uitdagende casuïstiek.

DETECTIVES

Zo worden we steeds meer detectives op het gebied van huidziekten en hebben we deze dag dan ook in dit thema gegoten. Kom samen met ons nadenken over soms complexe uitdagingen op het gebied van diagnostiek, therapie en begeleiding. Sherlock Holmes deed zijn onderzoek meestal alleen met Watson, maar tegenwoordig is het uitzoeken van complexe casuïstiek teamwork. Ik ben dan ook alle betrokken afdelingen dankbaar voor hun hulp, maar wil specifiek de afdeling Pathologie vermelden die essentieel is voor de diagnostiek bij onze patiënten en zeer intensief betrokken was bij de voorbereiding van deze dag.

Namens het organiserend team en alle medewerkers van de afdeling Dermatologie van het Amsterdam UMC, alvast dank voor uw actieve aanwezigheid op 24 mei!

CORRESPONDENTIEADRES

Marcel Bekkenk

E-mail: m.w.bekkenk@amsterdamumc.nl

PROGRAMMA

WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING AMSTERDAM UMC – 24 MEI 2024



09.00 **Ontvangst**

09.20 **Opening**

BLOK 1 Infectie en anale dysplasie

Voorzitters: Thijs Siegenbeek van Heukelom,
Sander Kuipers

09.30 **Methylatiemarkers: op het spoor van HSIL naar
anuskanker**

Fernando Dias Goncalves Lima

09:45 **“Tasten in het duister”**

Anna Haersma de With

10:00 **Ernstige mucocutane leishmaniasis: leerpunten voor
kliniek, diagnostiek en therapie**

Sander Kuipers

10:15 **“Toen kwam de aap uit de mouw”**

Lisette van Rooijen

10.30 **Pauze**

BLOK 2 Gepast gebruik van oude en nieuwe therapieën

Voorzitters: Louise Gerbens, Kelly Kwa

11.00 **Introductie passende zorg: zorgevaluatie en dure
geneesmiddelen**

Sjoerd Repping

11.15 **Lichttherapie bij eczeem: oud of goud?**

Eva Knöps, Annelie Musters

11.35 **Pyoderma gangrenosum: something old,
something new**

Mireille van Baar

11.50 **Dermatologische problematiek tijdens oncologische
behandelingen: de kip of het ei?**

Tristan Bruijn

12.05 **Van de regen in de drup: dupilumab geïnduceerde
psoriasis**

Mijke Hofhuis

12.20 **Lunch**

13.15 **Algemene ledenvergadering**

BLOK 3 Pigmentstoornissen

Voorzitters: Albert Wolkerstorfer, Marcel Bekkenk

14.05 **Rationale voor therapeutische toepassing van JAK-
remmers bij vitiligo**

Marcel Teunissen

14.25 **Verworven hypopigmentaties: een handreiking voor
een systematische benadering**

José van der Waa

14.40 **Vitiligo, JAK de nieuwe aanpak**

Nicoline van Buchem-Post

14.55 **Pauze**

BLOK 4 Rariteiten

Voorzitters: Markus Starink, Dennis Hack,
Romy Schuttevaer

15.15 **Een mucocutane dermatose na een periode van
malaise en luchtwegklachten**

Michele van Middelkoop

15.30 **Een zeldzame oorzaak van pellagra**

Mehmet Demirbas

15.45 **Op jacht naar de wolf met blaren: leer zijn zeldzame
sporen herkennen**

Kevin Kwee

16.00 **Onbegrepen erythrodermie en gewichtsverlies**

Sofieke Vermeulen

16.15 **Afsluiting**



Afdeling Dermatologie – Amsterdam UMC						
Afdelingshoofd	Prof. Dr. M.W. Bekkenk	Staf	Prof. Dr. T. Rustemeyer	Dr. N.A. Ipenburg	Dr. D.C.K.S. Tio	VS Esther Kuijvenhoven
Plaatsvervangend hoofd/Chéf de polikliniek	Dr. E.J.M. van Leent		Prof. Dr. P.I. Spuls	Drs. P.M.J.H. Kemperman	Dr. M. Wintzen	PA Peter Tabak
			Prof. Dr. H.J.C. de Vries	Drs. A.S.H.J. Lokin	Dr. A. Wolkerstorfer	
Opleider	Dr. A. Terlou-Bongaarts		Drs. Y.S. Elshot	Dr. A.A. Meesters	Dr. D. van der Zwaan	Lab Prof. Dr. R.M. Luiten
Plaatsvervangend opleider	Drs. M.V. Starink		Dr. S.M. Franken	Dr. P.B. Nanninga		Dr. W.J. Bakker
Chéf de kliniek	Dr. S.M. Franken		Dr. L.A.A. Gerbens	Dr. M.A. Middelkamp Hup		Dr. M.B.M. Teunissen
	Drs. M.V. Starink		Drs. D.P. Hack	Dr. M.I. Siegenbeek van Heukelom		

Patientenzorg				
(TRF-)Expertise centrum	Algemeen	Dagbehandeling	Interventies	Diagnostiek
Allergologie Arbeidsdermatologie Pigmentstoornissen Tropische dermatologie Acneiforme eczeem Atopisch eczeem Geneesmiddelenreacties Psoriasis Psychodermatologie SOA en HIV Melanoom Morphea & SLE (Pediatrie) Vasculaire afwijkingen	Huid Medisch Centrum Marcel Bekkenk Norbert Ipenburg Alexander Lokin Jan Mekkes Markus Starink Annelinde Terlou-Bongaarts Marjolain Wintzen Albert Wolkerstorfer	Fototherapie Marcel Bekkenk Thomas Rustemeyer	AIN Esther Kuivenhoven Thijs Siegenbeek van Heukelom Peter Tabak Henry de Vries	Dermatopathologie Markus Starink Dennis Hack
		Infliximab Jan Mekkes		Dermatoscopie Yannick Elshot
		Provocaties Sylvie Franken Norbert Ipenburg Thomas Rustemeyer	Flebologie Dave van der Zwaan	Fototesten Sylvie Franken Thomas Rustemeyer
		Ulcera Jan Mekkes	Hidradenitis suppurativa Jan Mekkes	Hoge resolutie anoscopie Esther Kuivenhoven Thijs Siegenbeek van Heukelom Peter Tabak Henry de Vries
			Lasertherapie Arne Meesters Albert Wolkerstorfer	
			Proctologie Bart Nanninga	Urticaria Sylvie Franken Thomas Rustemeyer
			SNIP-OK Albert Wolkerstorfer	

Research
Oncology Walbert Bakker Rosalie Luiten
Pigmented cell research Walbert Bakker Rosalie Luiten
Skin immune system Marcel Teunissen
Principle investigators Marcel Bekkenk Rosalie Luiten Thomas Rustemeyer Phyllis Spuls Henry de Vries Albert Wolkerstorfer

Aandachtsgebieden						
Allergologie	Infectieziekten	Inflammatoir	Kinderdermatologie	Oncologie	SNIP	Overig
Allergologie Sylvie Franken Norbert Ipenburg Thomas Rustemeyer	AIN Henry de Vries Thijs Siegenbeek van Heukelom	Auto-immuun Pina Middelkamp Hup Markus Starink Marjolain Wintzen	Congenitale naevi Pina Middelkamp Hup Albert Wolkerstorfer	Dermato-oncologie Marcel Bekkenk Yannick Elshot Norbert Ipenburg	Pigmentstoornissen Marcel Bekkenk Darryl Tio Albert Wolkerstorfer	Evidence-based Louise Gerbens Phyllis Spuls
	Tropische dermatologie/Huidinfecties Markus Starink Henry de Vries	Eczeem/Psoriasis Louise Gerbens Pina Middelkamp Hup Phyllis Spuls	Hemangiomen & Vasculaire malformaties Arne Meesters Pina Middelkamp Hup	Huidtoxiciteit/Cutane graft-versus-host Marcel Bekkenk Yannick Elshot		Psychodermatologie/Pruritus Patrick Kemperman
Arbeidsdermatologie/Handeczeem Sylvie Franken Thomas Rustemeyer	Venereologie Markus Starink Henry de Vries	Pyoderma gangrenosum Jan Mekkes	Kinderdermatologie Arne Meesters Pina Middelkamp Hup	Cutane lymfomen Marcel Bekkenk		Tattoo Norbert Ipenburg
		Systemisch/Biologics Louise Gerbens Pina Middelkamp Hup Phyllis Spuls				Vulvopathologie Annelinde Terlou-Bongaarts



Methylatiemarkers: op het spoor van HSIL naar anuskanker

F. Dias Goncalves Lima¹, R.D.M. Steenbergen², M.L. Siegenbeek van Heukelom³

Recent onderzoek heeft laten zien dat de behandeling van anuskankervoorlopers het risico op anuskanker aanzienlijk kan verminderen. Echter, deze voorlopers worden vaak gevonden bij risicogroepen, terwijl anuskanker een zeldzame ziekte is. Dit betekent dat niet alle mensen met deze voorlopers kanker zullen krijgen als ze niet behandeld worden. Hier staat tegenover dat sommige mensen hardnekkige voorlopers hebben die ondanks behandeling niet weggaan en uiteindelijk kanker worden. Nieuwe methoden om gevaarlijke van ongevaarlijke voorlopers te onderscheiden zijn hard nodig om onnodige behandeling te voorkomen of zo nodig juist agressiever te behandelen. In dit artikel verkennen we de veelbelovende rol van methylatiemarkers in het identificeren van anuskankervoorloper cellen met een hoog risico op progressie.

INLEIDING

De incidentie van anuskanker neemt zowel in Nederland als wereldwijd toe. [1] Hoewel het een zeldzame aandoening is in de algemene bevolking, lopen specifieke groepen een verhoogd risico op het ontwikkelen van anuskanker, waaronder mensen die leven met hiv, mannen die seks hebben met mannen, transgender vrouwen, individuen met een voorgeschiedenis van vulvaire (pre)maligniteiten en ontvangers van orgaantransplantaties. [2] Het merendeel van de gevallen van anuskanker betreft plaveiselcelcarcinomen die worden veroorzaakt door het humaan papillomavirus (HPV). Net als bij cervixcarcinoom wordt anuskanker voorafgegaan door anale hooggradige squameuze intra-epitheliale laesies (HSIL). Recent onderzoek toont aan dat het opsporen en behandelen van HSIL het risico op progressie naar anuskanker kan verlagen, zoals aangetoond in een gerandomiseerde gecontroleerde trial onder meer dan 4.000 patiënten, waarbij het risico daalde van 402 naar 173 gevallen per 100.000 persoonsjaren. [3]

In Nederland worden mannen die seks hebben met mannen en leven met hiv (MSMLWH) al jaren routinematig gescreend op HSIL vanwege hun 85-voudig verhoogde risico op anuskanker. [2,4] Deze screenings vinden plaats via hoge resolutie anoscopie (HRA), waarbij er met een sterk vergrotende binoculair in de anus wordt gekeken. Bij aanwezigheid van afwijkingen die wit oplichten na het aanbrengen van azijnzuur, worden biopsies afgenomen. Bij histopathologische bevestiging van HSIL wordt behandeling gestart, meestal met

elektrocoagulatie, waarbij het slijmvlies na lokale verdoving oppervlakkig wordt verschroeid. [5,6]

Het behandelen van HSIL met elektrocoagulatie is echter belastend, kostbaar en technisch uitdagend. [7] Bovendien heeft deze methode een beperkt slagingspercentage van 62% met een recidiefkans van 60% na een jaar. [3,6,8,9] Hoewel HSIL een hoge prevalentie van 30% heeft bij MSMLWH, zal slechts een kleine minderheid van hen daadwerkelijk progressie naar kanker vertonen, waardoor er sprake is van aanzienlijke overbehandeling. [3] Daar komt bij dat 30% van de HSIL na een jaar spontaan in regressie gaat. [3,8]. Ook is er zowel in Nederland als wereldwijd een tekort aan HRA-capaciteit. Recentelijk heeft de International Anal Neoplasia Society richtlijnen gepubliceerd die triage voor HRA aanbevelen met behulp van HPV-testen en cytologie. [10] Implementatie van dergelijke triage kan de HRA-capaciteit aanzienlijk vergroten, waardoor het wellicht mogelijk wordt om ook andere risicogroepen te screenen. Dit zal leiden tot een vroege detectie van HSIL in meerdere risicopopulaties en een betere preventie van anuskanker.

Gezien de variatie in het klinisch beloop van HSIL is er behoefte aan nieuwe tests die HSIL kunnen stratificeren op basis van hun risico op progressie naar kanker, om enerzijds overbehandeling van patiënten met laag-risico HSIL te verminderen en anderzijds indicaties te stellen voor intensievere behandeling van patiënten met hoog-risico HSIL.

¹ Arts-onderzoeker Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, afdeling Dermatologie, Amsterdam; Amsterdam UMC, locatie VU Medisch Centrum, Vrije Universiteit, afdeling Pathologie, Amsterdam; Cancer Centre Amsterdam, Imaging and Biomarkers, Amsterdam; Amsterdam Institute for Infection and Immunity (AI&II), Amsterdam.

² Moleculair bioloog, Amsterdam UMC, locatie VU Medisch Centrum, Vrije Universiteit, afdeling Pathologie, Amsterdam; Cancer Centre Amsterdam, Imaging and Biomarkers, Amsterdam.

³ Dermatoloog, Amsterdam UMC, locatie Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, afdeling Dermatologie, Amsterdam.

Ter illustratie worden hieronder twee ogenschijnlijk vergelijkbare casussen beschreven van patiënten met therapieresistente HSIL.

CASUS

Patiënt 1

Een man van 43 jaar werd op de HRA-polikliniek gezien voor reguliere screening op HSIL. Hij is sinds een jaar gediagnosticeerd met een hiv-1 infectie en zijn nadir CD4 was 520/mm³. De patiënt was goed ingesteld op combinatietherapie voor antiretrovirale middelen. Hij heeft seks met mannen.

Bij de eerste screening had patiënt geen klachten. Bij lichamelijk onderzoek was het rectaal toucher niet afwijkend en werden er tijdens HRA azijnzuurwitte gebieden met gepuncteerde vaattekening gezien, lacy metaplasia en enkele verruceuze papels. Er werden bipten afgenomen waarmee HSIL werd vastgesteld, waarna elektrocoagulatie werd uitgevoerd. Een aantal weken na het nemen van de bipten meldde patiënt zich met klachten van bloedverlies bij de ontlasting. Bij lichamelijk onderzoek werd een fissuur gezien, waarmee het bloedverlies werd verklaard.

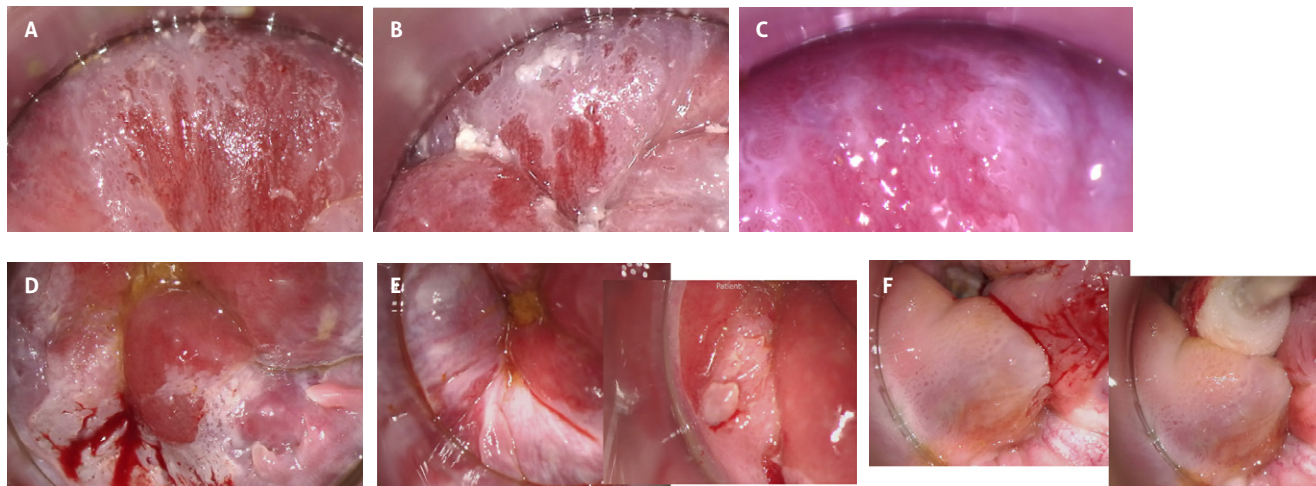
Na de behandeling persisteerde de HSIL, waarna opnieuw elektrocoagulatie werd uitgevoerd. Bij de daaropvolgende evaluatie bleef HSIL aanhouden (figuur 1A). Patiënt vond de behandelingen zeer belastend en verzocht een actief monitoringsbeleid.

Hij werd vervolgens zesmaandelijks gecontroleerd met HRA. De HSIL persisteerde bij twee opeenvolgende controles (figuur 1B).

Een jaar later leken de laesies echter af te nemen (figuur 1C). Histopathologisch onderzoek toonde enkel nog laaggradige laesies aan. Twee jaar later bleken deze laesies zonder behandeling in complete regressie te zijn gegaan.

Patiënt 2

Een 53-jarige man werd naar onze HRA-polikliniek verwezen vanwege uitgebreide HSIL. Hij heeft een voorgeschiedenis van een asymptomatische hiv-1-infectie die 12 jaar geleden werd vastgesteld, met een nadir CD4 van 350/mm³. De patiënt was gedurende 10 jaar ingesteld op combinatietherapie voor antiretrovirale middelen, waarbij zijn CD4-aantal al geruime tijd binnen de normale grenzen lag en zijn viral load niet detecteerbaar was. Hij heeft seks met mannen. Een jaar geleden werd bij reguliere screening in een perifeer dermatologisch centrum HSIL ontdekt, waarbij een laesie op het anterieure kwadrant van de anale transformatiezone werd geïdentificeerd als een atypische, verheven plaque die gemakkelijk bloedde. Hij werd doorverwezen naar de chirurg voor bipten onder narcose en behandeling van de laesie. Er werden echter geen afwijkingen waargenomen tijdens het onderzoek en derhalve werd er geen materiaal afgenomen of behandeling uitgevoerd. Vervolgens werd de patiënt doorverwezen naar ons centrum voor verdere diagnostiek en behandeling.



Figuur 1. Intra-anele foto's genomen tijdens hoge resolutie anoscopie
A: Patiënt 1 tijdens evaluatie na tweemaal te zijn behandeld met elektrocoagulatie. Het overgangsepitheel van anus naar rectum is zichtbaar. Aan de anterieure zijde (bovenin de foto) azijnzuurwitte lacy metaplasia wordt gezien, wat kenmerkend is voor HSIL.
B: Patiënt 1 een jaar na de evaluatie, ingesteld op een actief monitoring beleid. Op de foto is opnieuw het overgangsepitheel in beeld gebracht met anterieur opnieuw azijnzuurwitte lacy metaplasia, indicatief voor persistentie van de HSIL.
C: Patiënt 1 twee jaar na de evaluatie, nog steeds ingesteld op een actief monitoring beleid. Op de foto is weer de anterieure zijde van het overgangsepitheel te zien. Het epitheel kleurt echter nauwelijks aan door het azijn en de afwijkingen zijn voor het grootste deel niet meer zichtbaar, wat regressie indiceert.

D: Patiënt 2 tijdens presentatie. Het overgangsepitheel van anus naar rectum is in beeld gebracht. Rechts-posterieur (linksonder op de foto) is een beeld te zien van azijnzuurwitte metaplasia met een honingraatpatroon. De vaattekening is zichtbaar als grove punctaties met atypische vaten.
E: Patiënt 2 een jaar na presentatie, na tweemaal met elektrocoagulatie te zijn behandeld. Rechts-posterieur zijn de eerdere afwijkingen voor een groot deel verdwenen. Wel is er proximaal een verruceuze papel zichtbaar.
F: Patiënt 2 twee jaar na presentatie, na nogmaals tweemaal met elektrocoagulatie te zijn behandeld. Een grote, makkelijk bloedende papel is zichtbaar, verdacht voor anuskanker.

Bij presentatie vertoonde de patiënt geen anale klachten. Tijdens het lichamelijk onderzoek was het rectaal toucher niet afwijkend. Bij het HRA-onderzoek werd een uitgebreid beeld waargenomen van azijnzuurwitte, scherp begrensde verheven plaques op zowel het anterieure als het posterieure kwadrant van de transformatiezone, met een gepuncteerde vaattekening en enkele atypische vaten (figuur 1D). Er werden zes bipten afgenomen, waarvan vijf bij histopathologisch onderzoek als HSIL werden geclassificeerd. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor invasieve groei in het weefsel.

Volgens het protocol werd gestart met tweemaal elektrocoagulatie, met een tussenperiode van 3 maanden, gevolgd door evaluatie middels HRA 6 maanden na de tweede behandeling. Bij de evaluatie werd klinische verbetering waargenomen van de HSIL (figuur 1E), maar een aanzienlijk deel van de laesies bleef aanwezig, wat histopathologisch werd bevestigd. Daarom werd opnieuw gestart met tweemaal elektrocoagulatie.

Vlak voor de evaluatie na de laatste behandeling nam de patiënt contact op met de polikliniek vanwege klachten van anale pijn en bloedverlies. Tijdens de controle werd bij rectaal toucher een verharde zwelling van 3 cm doorsnede gevoeld, die drukpijnlijk was. Bij HRA werd op het rechts-posterieure kwadrant van de transformatiezone, waar eerder HSIL was vastgesteld, de zwelling geïdentificeerd en bipten genomen (figuur 1F). Er was een sterke klinische verdenking op anus-kanker. Histopathologisch onderzoek bevestigde invasieve groei. Na beeldvormend onderzoek werd bij de patiënt een T2N1M0 plaveiselcelcarcinoom van de anus vastgesteld, waar-na hij werd verwezen voor behandeling met chemoradiatie.

DISCUSSIE

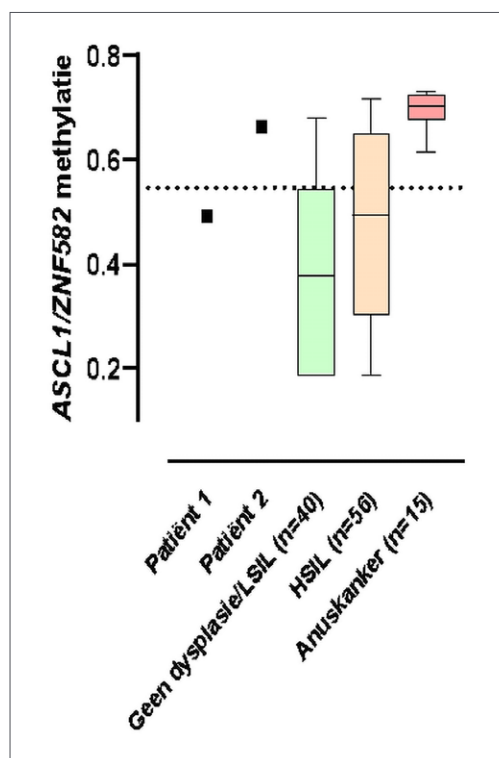
Deze twee casus laten zien dat twee patiënten met vergelijkbare HSIL en risicofactoren voor anus-kanker toch een zeer uiteenlopend ziektebeloop kunnen hebben. Idealiter was Patiënt 1 belastende behandelingen bespaard gebleven en was Patiënt 2 eerder met een intensieve of andere behandeling gestart. Dit illustreert de noodzaak voor nieuwe testen die HSIL indelen op risico op progressie naar kanker om doelgericht te kunnen behandelen.

Verhoogde DNA-methylatie van specifieke tumor onderdruk-kende genen, waardoor deze genen niet wordt afgeschreven, is een indicator voor de ontwikkeling van kanker na een HPV-infectie. Deze gemethyleerde genen, of wel methylatiemarkers, kunnen met eenvoudige moleculaire technieken worden aangetoond in weefsel en anale swabs. [11] In eerder onderzoek zijn zes methylatiemarkers geïdentificeerd en gevalideerd voor het opsporen van HSIL en anaal plaveiselcelcarcinoom op anale bipten. [12] Een genenpanel bestaande uit ZNF582 en ASCL1 detecteerde alle gevallen van anus-kanker en een deel van de HSIL, waarvan het klinische beloop kan variëren; regressie van HSIL komt veel vaker voor dan progressie naar kanker. [12,13] De associatie tussen verhoogde methylatie en progressie naar anus-kanker werd aangetoond in een longitudinale serie van HSIL bij patiënten die progressie kregen naar kanker. [12,13] Alle progressieve HSIL waren methylatie-positief.

Derhalve is het voorstel dat methylatietesten op anale bipten kunnen worden gebruikt voor de stratificatie van het kankerrisico van HSIL, waarbij HSIL wordt opgedeeld in 1) 'gevorderd HSIL' met een verhoogd risico op progressie naar kanker en derhalve een behandelindicatie en 2) 'laag-risico HSIL' met een laag risico op progressie naar kanker, waarbij behandeling veilig achterwege kan worden gelaten. [12,13]

De patiënten uit de casusbeschrijving hebben schriftelijk ingestemd met deelname aan een biobank-studie over methylatieanalyse waarin enkele van hun bipten en anale uitstrijken zijn geanalyseerd. In figuur 2 zijn de methylatieniveaus in van de bipten geplot voor het ZNF582/ASCL1 marker panel. Ter vergelijking zijn uitslagen van een eerder gepubliceerde cross-sectionele serie van HSIL en anus-kanker bipten ernaast geplot. Er is te zien dat de methylatiewaarden van patiënt 1 veel lager zijn dan van patiënt 2. De waarden van patiënt 2 zijn vergelijkbaar met de kanker bipten.

Momenteel worden methylatiesmarkers klinisch gevalideerd in een prospectieve cohortstudie onder 200 MSMLWH met bewezen HSIL. Deelnemers zullen gedurende twee jaar actief worden gemonitord met zesmaandelijke HRA-controles, waarbij HSIL niet wordt behandeld. Het hoofddoel is om te



Figuur 2. Methylatiewaarden van patiënten 1 en 2 vergeleken met een eerder gepubliceerde cross-sectionele reeks van HSIL en kankerbipten. [13]

Methylatieswaarden voor het markerpanel ASCL1/ZNF582 zijn uitgedrukt in predicted probabilities, zoals vastgesteld in een eerdere studie. [13] Een eerder voorgestelde grens voor het indelen van laesies in methylatie-positief en methylatie-negatief is aangegeven met een stippellijn.

bepalen of een methylatie-negatieve test kan voorspellen of HSIL spontaan in regressie zal gaan. De studie is om ethische redenen zo opgezet dat geen progressie naar kanker wordt verwacht; patiënten met HSIL op meer dan de helft van het anale omtrek of atypische kenmerken worden uitgesloten en krijgen behandeling aangeboden. HSIL dat nog aanwezig is aan het einde van de follow-up wordt ook behandeld.

SAMENVATTING

Recentelijk is aangetoond dat het behandelen van anale hooggradige squameuze intra-epitheliale laesies (HSIL) de kans op anuskanker kan halveren. Desalniettemin blijft de behandeling van HSIL belastend, kostbaar en complex. Ook persisteert HSIL geregeld na behandeling en komen recidieven vaak voor. Bovendien is er een tekort aan hoge resolutie anoscopisten. Slechts een klein percentage van de HSIL ontwikkelt zich tot kanker, wat leidt tot overbehandeling van veel patiënten. Daartegenover staat dat soms ondanks behandeling kanker zich toch bij sommige patiënten ontwikkelt. Er zijn nieuwe methoden nodig om HSIL met een hoog risico op progressie naar kanker te onderscheiden van HSIL met een laag risico, om zo gerichte behandelindicaties te kunnen stellen. Methylatiemarkers worden beschouwd als een veelbelovende benadering voor dit doel.

SUMMARY

Recently, it has been demonstrated that treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) can reduce the risk of anal cancer by half. However, the treatment of HSIL remains burdensome, expensive, and difficult to perform. Additionally HSIL often persists and recurrences are common. Moreover, there is a shortage of trained high-resolution anoscopists. Only a small percentage of HSIL progress to cancer, leading to overtreatment of many patients, while cancer may still develop in some despite treatment. Therefore, new methods are needed to

CONCLUSIE

Anuskanker kan worden voorkomen met behulp van opsporing en behandeling van HSIL. De behandeling is echter belastend en heeft een beperkte effectiviteit. Met een gerichte DNA methylatie test kunnen HSIL worden gestratificeerd op het risico op kanker en mogelijk daarmee helpen in de besluitvorming voor behandelen of actief monitoren. Heden worden de methylatiemarkers nog verder klinisch gevalideerd in een prospectieve studie.

distinguish HSIL with a high risk of progression to cancer from those with a low risk, in order to establish targeted treatment indications. Methylation markers are considered a promising approach for this purpose.

LEERPUNTEN

- Anale hooggradige squameuze intra-epitheliale laesies (HSIL) zijn voorstadia van anuskanker.
- Het behandelen van anale HSIL vermindert het risico op anuskanker van 402 naar 173 gevallen per 100.000 persoonsjaren.
- Behandeling van HSIL is belastend en heeft een beperkte slagingspercentage van 62%.
- Anale HSIL gaat bij 30% van de gevallen in complete spontane regressie.
- Anale HSIL kan in zeldzame gevallen tijdens een behandeltraject in progressie gaan naar anuskanker.
- Methylatiemarkers zijn geassocieerd met carcinogenese en een veelbelovende manier voor het stellen van behandelindicatie.

TREFWOORDEN

Anuskanker - HSIL - methylatie - HIV - AIN

BELANGENVERSTRENGELING

RDMS is een minderheidsaandeelhouder van Self-screen B.V., een spin-off bedrijf van VUmc, dat patenten bezit op methylatiemarkers en HPV-detectie.

LITERATUUR

1. van der Zee RP, Richel O, de Vries HJ, Prins JM. The increasing incidence of anal cancer: can it be explained by trends in risk groups? *Neth J Med.* 2013;71(8):401-11.
2. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer.* 2021;148(1):38-47.
3. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, et al. Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(24):2273-82.
4. Siegenbeek van Heukelom ML, Marra E, de Vries HJC, Schim van der Loeff MF, Prins JM. Risk factors for anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive MSM: is targeted screening possible? *AIDS.* 2017;31(16):2295-301.
5. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, Goldstone S, et al. 2016 IANS international guidelines for practice standards in the detection of anal cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(4):283-91.
6. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, Dijkgraaf MG, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):346-53.
7. Siegenbeek van Heukelom ML, Richel O, Nieuwkerk PT, De Vries HJ, Prins JM. Health-related quality of life and sexual functioning of HIV-positive men who have sex with men who are treated for anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(1):42-7.
8. Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA, Darragh T, Lee JY, van Zante A, et al. A randomized clinical trial of infrared coagulation ablation ver-

sus active monitoring of intra-anal high-grade dysplasia in adults with human immunodeficiency virus infection: An AIDS malignancy consortium trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68(7):1204-12.

9. Gaisa MM, Liu Y, Deshmukh AA, Stone KL, Sigel KM. Electrocautery ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: Effectiveness and key factors associated with outcomes. *Cancer.* 2020;126(7):1470-9.
10. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, et al. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer.* 2024.
11. Steenbergen RD, Snijders PJ, Heideman DA, Meijer CJ. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(6):395-405.
12. van der Zee RP, Richel O, van Noesel CJM, Ciocanea-Teodorescu I, van Splunter AP, Ter Braak TJ, et al. Cancer risk stratification of

anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men by validated methylation markers associated with progression to cancer. *Clin Infect Dis.* 2021;72(12):2154-63.

13. Rozemeijer K, Dias Goncalves Lima F, Ter Braak TJ, Hesselink AT, Prins JM, de Vries HJC, Steenbergen RDM. Analytical validation and diagnostic performance of the ASCL1/ZNF582 methylation test for detection of high-grade anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Tumour Virus Res.* 2023;17:200275.

CORRESPONDENTIEADRES

Fernando Dias Goncalves Lima

E-mail: f.diasgoncalveslima@amsterdamumc.nl



"Tasten in het duister"

A.S.E. van Haersma de With¹, E.D. Geijssen², M.L. Siegenbeek van Heukelom³

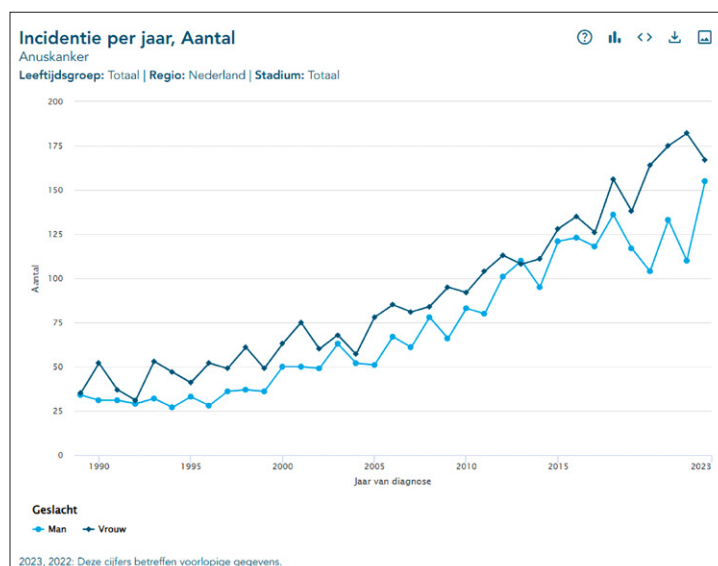
CASUS

Een 50-jarige vrouw, zonder bijdragende medische voorgeschiedenis, werd verwezen naar ons Hoge Resolutie Anoscopie (HRA) spreekuur vanwege anale hooggradige squameuze intra-epitheliale laesies (HSIL). Een half jaar voor haar verwijzing had patiënte in een ander ziekenhuis een hemorroidectomie ondergaan wegens sinds enkele maanden bestaande anale pijnklachten. In de 6 maanden hierna bleef zij echter persistente pijnklachten houden en werd daarom opnieuw onderzocht. Met proctoscopie in steensnedeliggings werd op 3 uur een intra-anale papel van 1,5 cm in diameter gezien en een biopsie toonde hooggradige anale intra-epitheliale neoplasie (AIN3).

Tijdens het lichamelijke onderzoek op onze poli werd bij rectaal toucher links lateraal een gesteelde zwelling van een halve centimeter gepalpeerd. Verder was er sprake van een normale sfincterspanning en geen bloed aan de handschoen. Hoge resolutie anoscopie in steensnedeliggings liet links lateraal ter hoogte van de transformatiezone een gesteelde, gladde zwelling met grove punctaties zien. Er werd een cytologische swab afgenomen en vanwege klinische verdenking op anuscarcinoom werd mapping van de laesie verricht met een viertal bipten. Cytologie toonde ernstige dysplasie van de plaveiselepitheelcellen. Drie bipten lieten het histologische beeld zien van een anale mariske met chronische ontsteking, bekleed met reactief veranderd plaveiselepitheel met focaal virale kenmerken (koilocytose) en het laatste bipt toonde ernstig dysplastisch plaveiselepitheel (HSIL/AIN3) met onvolgende aanwijzing voor infiltrerende groei.

Vanwege de hoge klinische verdenking op anuscarcinoom werd met patiënte besproken om via HRA aanvullende bipten af te nemen, echter wenste zij voorlopig geen invasieve diagnostiek aangezien zij net hersteld was van de vorige biptafname. In overleg met de dienstdoende colorectaal chirurg werd een MRI-rectum aangevraagd en werd patiënte verwezen naar de poli chirurgie voor aanvullende diagnostiek.

Op basis van de MRI-rectum bestond verdenking op een cT1N1aMx anuscarcinoom (TNM 8th edition), met een tumor-grootte van 1,5cm en suspecte lymfeklier rechts bij de iliaca interna. Aanvullend werd een CT Thorax/abdomen verricht waarbij er geen aanwijzingen waren voor afstandsmetastasen van het veronderstelde anuscarcinoom. Aangezien er alleen anale HSIL (AIN3) was aangetoond, werd diagnostisch de



Figuur 1. (Bron: nkr-cijfers.iknl.nl)

intra-anale zwelling, inclusief de inguinale lymfeklier geëxci-deerd. Histologisch werd in de anale laesie een matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom aangetoond dat uitgebreid reikte tot in de resectieranden en was de lymfeklier reactief, zonder aanwijzingen voor epitheliale of lymforecticulaire maligniteit. Patiënte is vanwege logistieke redenen naar het UMCU verwezen voor FDG PET/CT-scan in bestralingspositie en behandeling met, in opzet, curatieve chemoradiatie.

BESPREKING

Anuscarcinoom is een relatief zeldzame vorm van kanker, echter wordt in Nederland een stijgende incidentie waargenomen van gemiddeld 5,0% per jaar. [1] Screening op voorstadiën van anuscarcinoom vindt in Nederland momenteel alleen plaats bij de grootste risicogroep, namelijk mannen die seks hebben met mannen en leven met hiv (MSMLWH). Deze groep heeft gemiddeld 85 keer (incidentie >70-100/100,00 person-years (py)) meer kans op anuscarcinoom in vergelijking met de algemene populatie (incidentie 1,7/100,00 py). [2] Echter, in absolute aantallen komt anuscarcinoom jaarlijks meer voor bij vrouwen dan bij mannen. De grootste vrouwelijke risicogroepen zijn vrouwen >45 jaar die leven met hiv (incidentie >40/100,00 py), vrouwen met hooggradige vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN2/3) of vulvacarcinoom in de voorgeschiedenis (inciden-

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie Academisch Medisch Centrum (AMC)

² Radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie VU Medisch Centrum (VUMC)

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie Academisch Medisch Centrum (AMC)

tie >40/100.00 per jaar) en vrouwen die >10 jaar geleden een orgaantransplantatie kregen (incidentie >25/100.000 per jaar). [3] (figuur 2)

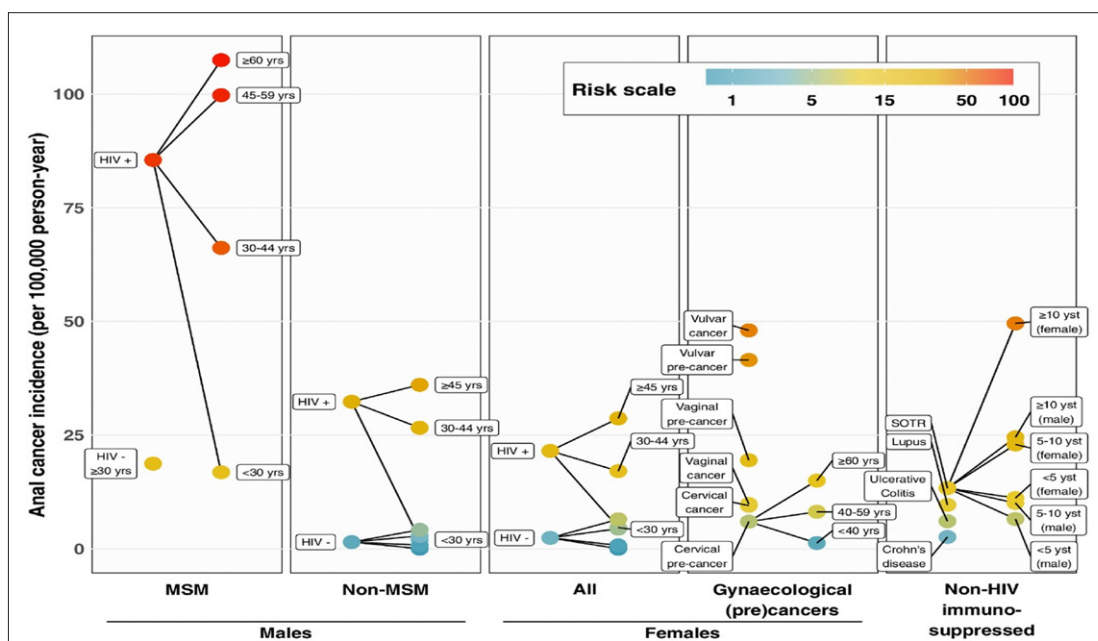
Het toegenomen risico op anuscarcinoom voor vrouwen met VIN of vulvacarcinoom in de voorgeschiedenis kan verklaard worden door een grote overlap in causatieve hoogrisico HPV (hrHPV) types op beide locaties. Uit recent onderzoek is gebleken dat HPV-infectie van zowel het genitale als anale gebied bij jonge vrouwen vaker door hetzelfde type HPV wordt veroorzaakt, in tegenstelling tot de verschillende HPV types die bij MSMLWH wordt aangetroffen. [4] Mogelijk heeft dit te maken met de relatief korte afstand tussen de vrouwelijke genitaliën en de anus, waardoor gemakkelijk auto-infectie plaats kan vinden. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor studies die aantonen dat anaal receptieve geslachtsgemeenschap geen significante risicofactor is voor het krijgen van anuscarcinoom. De meerderheid van vrouwen met anuscarcinoom geeft namelijk aan geen anaal receptief contact te hebben gehad. Voor vrouwen met een immunosuppressieve status is het onvermogen hrHPV types te klaren risico verhogend.[4]

Vroege opsporing van anuscarcinoom is belangrijk omdat de prognose sterk afhangt van het stadium bij eerste presentatie. Voor patiënten met stadium 1 (cT1) is de 5-jaars overleving 90% terwijl de overleving voor gemetastaseerde ziekte 33,9% is. Vaker betreft anuscarcinoom een gevorderd stadium, en 48% wordt gevonden in stadium 1. [5] Een niet-gemetastaseerd anuscarcinoom wordt afhankelijk van de lokale uitgebreidheid behandeld met radiotherapie dan wel chemoradiatie. Vrouwen presenteren zich vaker met gemetastaseerd anuscarcinoom dan mannen. [1] Mogelijk lijdt initiële schaamte bij de patiënt tot uitstel van een doktersbezoek, maar ook worden eerste symptomen zoals anale bloedingen, pijn, jeuk of veranderingen in de stoelgang soms aangezien voor goe-

daardige rectale en/of perianale problemen zoals hemorroïden en fissuren. [5] In de meeste gevallen betreft anuscarcinoom een plaveiselcelcarcinoom, waarvan ongeveer 90% wordt veroorzaakt door infectie met het humaan papilloma virus (HPV), waarmee HPV type 16 in 85% van de gevallen de verwekker is. Ook immunosuppressie, hiv-infectie, chronische inflammatoire dermatosen zoals bijv. lichen sclerosus en roken belangrijke etiologische factoren in het risico op anogenitale maligniteiten en pre-maligniteiten. [6]

Anuscarcinoom is na cervixcarcinoom de grootste HPV-gerelateerde ziekte onder vrouwen. [7] Vaccinatie tegen HPV types 16 en 18 zou mogelijk de incidentie van anuscarcinoom in de toekomst kunnen verlagen. In Nederland werd in 2010 een vaccinatieprogramma geïntroduceerd voor meisjes van de leeftijd van 13 jaar. Vanaf 2022 wordt de vaccinatie aan zowel jongens als meisjes vanaf de leeftijd van 10 jaar aangeboden. [8] Uit verschillende recente studies is gebleken dat HPV-vaccinatie op jonge leeftijd een substantieel verschil kan maken op de incidentie van cervixcarcinoom. Recent onderzoek uit Denemarken toonde aan dat er onder HPV gevacineerde vrouwen een lagere incidentie van anuscarcinoom wordt vast gesteld. [9] Helaas is de HPV-vaccinatiegraad in Nederland relatief laag, met in 2023 een percentage van 63,3%. [8] Aangezien anuscarcinoom zich vaak pas op latere leeftijd openbaart, is het effect van het vaccinatieprogramma pas na enkele decennia te meten.

Anuscarcinoom bij vrouwen is een zeldzame ziekte die jaarlijks steeds vaker voorkomt. Alarmsymptomen, zoals persistente pijn- of jeukklachten, palpabele intra-anaale zwelling of occult bloedverlies, kunnen worden verondersteld te passen bij hemorroïden of fissuren, wat kan leiden tot een vertraging in het stellen van de diagnose. Relatief simpel dermatologisch lichamelijk onderzoek, zoals rectaal toucher en/of



Figuur 2. (Bron: Clifford et al. Int J Cancer. 1 January 2021. Volume148, Issue1, Pages 38-47.)

proctoscopie, kan helpen het vermoeden op anuscarcinoom te bevestigen. Preventie door screening op voorstadia van anuscarcinoom voor vrouwen met hiv, een vulvacarcinoom in de voorgeschiedenis en vrouwen die >10 jaar geleden een orgaantransplantatie hebben ondergaan, zal de komende tijd nader

moeten worden onderzocht. Vanwege de gezondheidswinst bij vroege diagnostiek hopen wij via de bovenstaande casus de bewustwording te vergroten onder zorgverleners om symptomen van anuscarcinoom tijdig te herkennen en aanvullend onderzoek te laten verrichten.

SAMENVATTING

De incidentie van anuscarcinoom neemt de afgelopen decennia in Nederland toe. In absolute aantallen komt anuscarcinoom jaarlijks vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (figuur 1). Screening op voorstadia van anuscarcinoom, anale hooggradige squameuze intraepitheliale laesies (HSIL) ofwel anale intraepitheliale neoplasie (AIN), vindt heden alleen plaats bij de grootste risicogroep, mannen die seks hebben met mannen en leven met hiv. Vrouwen met anuscarcinoom presenteren zich gemiddeld in een verder gevorderd stadium dan mannen. Dit heeft mogelijk te maken met patiënt-delay, maar ook wordt anuscarcinoom soms door specialisten niet tijdig herkent en verward met hemorroiden of fissuren. De behandeling en prognose van anuscarcinoom hangt sterk af van het stadium ten tijde van diagnose. Het is daarom belangrijk om bij persisterende (peri)anale klachten aanvullend onderzoek te verrichten om een maligniteit uit te sluiten of vroeg aan te tonen.

SUMMARY

The incidence of anal cancer has been increasing in the Netherlands in recent decades. In absolute numbers, anal cancer occurs annually more often in women than in men (Figure 1). Screening for precursors of anal cancer, anal high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) or anal intraepithelial neoplasia (AIN), currently only takes place in the largest risk group, men who have sex with men and live with HIV. On average, women with anal cancer present at a

more advanced stage than men. This may be due to patient delay, but anal carcinoma is also sometimes not recognized by specialists and is confused with hemorrhoids or fissures. The treatment and prognosis of anal cancer strongly depends on the stage at the time of diagnosis. It is therefore important to perform additional examinations in the case of persistent (peri)anal complaints to rule out a malignancy or to detect it at an early stage.

LEERPUNTEN

- Anuscarcinoom is een relatief zeldzame vorm van kanker echter stijgt de incidentie gemiddeld 5,0% per jaar.
- Alarmsymptomen van anuscarcinoom zijn persisterende pijn- of jeukklachten, een palpabele intra-anale zwelling of occult bloedverlies en kunnen verward worden met klachten van hemorroiden of fissuren.
- Tijdige diagnostiek is van belang aangezien voor gelokaliseerd anuscarcinoom de 5-jaars overleving 90% is, en voor gemetastaseerde ziekte 33,9%.

TREFWOORDEN

Anale HSIL – vrouwen - anuscarcinoom

KEYWORDS

Anal HSIL - women - anal carcinoma

BELANGENVERSTRENGELING

Geen van de auteurs hebben financiële belangenverstremgeling.

LITERATUUR

1. Ho VKY, Deijen CL, Hemmes B, van Erning FN, et al. Trends in epidemiology and primary treatment of anal squamous cell carcinoma in the Netherlands (1990-2021). *Int J Cancer*. 2024 May 1;154(9):1569-1578.
2. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, et al. Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jun 16;386(24):2273-2282.
3. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, et al. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer*. 2024 May 15;154(10):1694-1702.
4. Kusters JM, Heijne JC, van Benthem BH, King AJ, Schim van der Loeff MF. Type-specific concurrent anogenital HPV detection among young women and MSM attending Dutch sexual health clinics. *Sex Transm Infect*. 2022 Jul 16;99(4):239-47.
5. Vegunta S, Shah AA, Whited MH, Long ME. Screening women for anal cancers: guidance for health care professionals. *Am J Gastroenterol*. 2021 Mar 1;116(3):509-516.
6. Kutlubay Z, Engin B, Zara T, Tüzün Y. Anogenital malignancies and premalignancies: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013 Jul-Aug;31(4):362-373.
7. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15;141(4):664-670.
8. Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2023. RIVM Rapport.
9. Baandrup L, Maltesen T, Dehlendorff C, Kjaer SK. Human papillomavirus vaccination and anal high-grade precancerous lesions and cancer-a real-world effectiveness study. *J Natl Cancer Inst*. 2024 Feb 8;116(2):283-287.

CORRESPONDENTIEADRES

Anna van Haersma de With

E-mail: a.s.vanhaersmadewith@amsterdamumc.nl



Ernstige mucocutane leishmaniasis bij een gezonde vrouw: leerpunten voor kliniek, diagnostiek en therapie

S.E. Kuipers^{1,2*}, R. Zonneveld³, M.L. Siegenbeek van Heukelom^{1,2}, A. Goorhuis⁴, M.V. Starink^{1,2}

Een jonge gezonde vrouw presenteert zich met afwijkingen in het gelaat na een verblijf in Zuid-Amerika. Terwijl de afwijkingen fors toenemen blijft de diagnose ongewis. Na twee maanden blijkt er met gerichte microscopie, PCR en kweek sprake te zijn van een ernstige mucocutane leishmaniasis o.b.v. *Leishmania panamensis*. Er is goede klinische respons op initiële behandeling met liposomaal amfotericine B. In het verdere klinische beloop worden echter herhaaldelijk vitale *Leishmania* promastigoten uit biopten van nieuwe afwijkingen gekweekt, waardoor uiteindelijk vier keer moet worden behandeld. Deze casus illustreert de noodzaak van vroege herkenning en volledige diagnostiek van dit ziektebeeld, alsmede uitdagingen bij de therapie.

CASUS

Een 35-jarige vrouw wordt met spoed verwezen vanwege een scherp begrensde, ronde, grijs-gele erythematocrusteuze plaque aan de rechterzijde van de neus, waarbij sprake is van oedeem en verminderde neuspassage. Daarnaast heeft ze respectievelijk een nummulaire en lenticulaire erythematocrusteuze plaque/papel op de rechterwang en in de hals (figuur 1). Patiënt ervaart geen ziekteverschijnselen en heeft geen koorts. Patiënte, afkomstig uit een Baltische staat, woont al vier jaar in Nederland en heeft een kantoorbaan. Indien nodig gebruikt ze Sumatriptan voor migraine. Er zijn geen intoxicaties. De klachten begonnen twee maanden voor presentatie met een ulcus op de neus na een reis naar Mexico en Costa Rica. In aanloop tot presentatie was de diagnose geleidelijk geëvolueerd van een bacteriële huidinfectie naar Morbus Sweet, fulminante rosacea en purulente folliculitis. Eerdere behandelingen omvatten flammazine, flucloxaciline, amoxicilline/clavulaanzuur, ciprofloxacin, doxycycline en systemisch prednison. Ondanks deze behandelingen verslechterde het klinische beeld, met toenemende zwelling, ulceratie en muti-lerende vervorming van met name de neus. Bij verwijzing werden differentiaal diagnostisch (muco)cutane leishmaniasis ((M)CL), een mycobacteriële infectie en granuloma facialis overwogen. Er werden biopten afgenomen van de afwijking op de wang. Met PCR en sequentieanalyse werd *Leishmania panamensis* gedetermineerd. Met microscopie werden diezelfde dag amas-



Figuur 1. Patiënte bij presentatie in het Amsterdam UMC.

¹ Dermatoloog (i.o.*), Amsterdam UMC, locatie Academisch Medisch Centrum, afdeling Dermatologie, Amsterdam.

² Dermatoloog (i.o.*), Huid Medisch Centrum, Dermatologie, Amsterdam.

³ Arts-parasitoloog, Amsterdam UMC, locatie Academisch Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Amsterdam.

⁴ Internist-infectioloog, Amsterdam UMC, locatie Academisch Medisch Centrum, afdeling Tropische Geneeskunde en Reizigersgeneeskunde, Amsterdam.

tigoten van *Leishmania* spp. gezien. Tevens werden in de eerste week na afname vitale *Leishmania* promastigoten gevonden in de kweek. Er was beiderzijds cervicale lymfadenopathie en de KNO-arts zag multiële afteuze laesies in de concha inferior rechts waarop de diagnose mucocutane leishmaniasis werd gesteld. Een dag nadat leishmaniasis met microscopie was bevestigd, werd de patiënt opgenomen voor intraveneuze behandeling met een cumulatieve dosis van 20 mg/kg liposomaal amfotericine B.

Initiële behandeling resulteerde in aanzienlijke klinische verbetering van het huidbeeld. Echter, een maand na behandeling meldde de patiënt toenemende neuspassageklachten en eenmalige bloederige afscheiding. Bij inspectie door de KNO-arts werd een deels purulente en granulerende ontsteking in de neus waargenomen, waarop nieuwe bipten werden afgenomen. Microscopie was negatief en een positieve *Leishmania* PCR maakte op dit moment geen onderscheid tussen een persisterende leishmaniasis of adequaat behandelde infectie, waarbij nog rest-DNA werd aangetoond. Wederom werden binnen een week *Leishmania* promastigoten gezien in de kweek, bewijzend voor een actieve infectie. Er werd opnieuw behandeld met een cumulatieve dosis van 20mg/kg liposomaal amfotericine B, met goed klinisch resultaat.

Vijf maanden na presentatie was er nog steeds verminderde neuspassage. Een positieve *Leishmania* kweek gaf weer parasitologisch bewijs voor een persisterende infectie. Vanwege de goede respons op eerdere behandelingen, was de hypothese dat geen sprake was van resistentie voor liposomaal amfotericine B, maar eerder voor een lokaal penetratieprobleem ter plaatse van de neus. Om deze reden werd besloten om opnieuw te behandelen met liposomaal amfotericine B in een cumulatieve dosering van 20 mg/kg. Acht maanden na presentatie werd bij een reguliere controle door de Keel-Neus-en Oor (KNO) arts een intranasale miliaire papel van granulatiweefsel gezien. In een nieuw bipt waren zowel microscopie als PCR negatief, maar was er nog steeds groei van *Leishmania* promastigoten in de kweek. Er werd voor gekozen om wederom met liposomaal amfotericine B te behandelen, maar de cumulatieve dosis te verhogen naar 40 mg/kg. Deze behandeling heeft zij net succesvol afgerond. Mocht onverhoopt een vierde recidief volgen dan zal gekozen worden voor pentamidine als volgende stap in de behandeling.

BESCHOUWING

Leishmaniasis

Leishmaniasis is een infectie veroorzaakt door intracellulaire bloed- en weefselprotozoa van het genus *Leishmania*. De parasiet wordt op de mens overgedragen door vrouwelijke zandvliegen van de genera *Phlebotomus* of *Lutzomyia*. De World Health Organization (WHO) heeft leishmaniasis geclassificeerd als een 'Neglected Tropical Disease (NTD)', vanwege de aanzienlijke impact op de gezondheid, maatschappij en economie. Leishmaniasis komt endemisch voor in ongeveer 100 landen, met naar schatting 350 miljoen mensen die potentieel blootgesteld worden aan de ziekte. Jaarlijks raken zo'n twee miljoen mensen besmet, waarbij de totale prevalentie ongeveer 12 miljoen mensen bedraagt, hoewel deze cijfers waarschijnlijk aanzienlijk onderschat zijn vanwege onderrapportage. [1]

Leishmaniasis omvat drie, enigszins soort-afhankelijke, klinische ziektebeelden:

- 1) cutane leishmaniasis (CL), dit wordt gekenmerkt door één of meerdere pijnloze ulcera aan de huid, mogelijk met satellietlaesies en soms voorafgegaan of vergezeld door lymfadenopathie. De presentatie kan echter variabel zijn, want ook niet-ulceratieve noduli worden gezien bij infecties met *L. infantum* rondom het Middellandse-Zeegebied of bij infecties met *L. (chagasi) infantum* in Centraal-Amerika. [2] Daarnaast kan een beeld sterk lijkend op lepromateuze lepra met symmetrische talrijke noduli, die conflueren tot plaques worden gezien bij de zeldzame diffuse cutane leishmaniasis (DCL). Dit ziektebeeld wordt voornamelijk veroorzaakt door een infectie met *L. aethiopica*, maar ook wel door *L. amazonensis* en soms door *L. mexicana* en wordt vooral gezien bij sterk gestoorde cellulaire afweerstoornissen (zoals in onbehandelde HIV-infecties). Het beloop van DCL wordt gekenmerkt door exacerbaties en remissies. [3,4]
- 2) mucosale en/of mucocutane leishmaniasis (ML/MCL). Hierbij is er sprake van bovenste luchtwegbetrokkenheid, gekenmerkt door inflammatie en destructieve afwijkingen van het mucosale en onderliggende (steun)weefsel van meestal neus, verhemelte, farynx en soms larynx. Dit kan direct bij een CL infectie of soms pas maanden tot jaren na genezing van de cutane ulcera ontstaan. Meestal betreft dit infecties met soorten van het *Leishmania Viannia* subgenus, met name *L. (V.) braziliensis*, en in wat mindere mate *L. (V.) guyanensis* en *L. (V.) panamensis*. [5-8] Inmiddels is bekend dat mucosale laesies ook sporadisch bij in Zuid-Europa opgelopen infecties met *L. infantum* kunnen voorkomen. [9] Negentig procent van de MCL gevallen komt voor in Brazilië, Bolivia en Peru. [15]
- 3) viscerale leishmaniasis (VL), met betrokkenheid van interne organen zoals lever, milt en beenmerg, en een potentieel fatale afloop.

CL is de meest voorkomende klinische presentatie met jaarlijks 600.000 tot 1.000.000 nieuwe gevallen. Ongeveer 90% van deze gevallen komt voor in acht landen, te weten Afghanistan, Algerije, Brazilië, Iran, Pakistan, Peru, Saoedi-Arabië en Syrië. [1] Ongeveer 3,4-6% van CL in Midden- en Zuid-Amerika resulteert in M(CL) waarbij waarschijnlijk nog sprake is van onderrapportage. [10]

Diagnostiek

De diagnostiek van (muco)cutane leishmaniasis is uitdagend. De kwaliteit van de diagnostiek is sterk afhankelijk van de kwaliteit van biopsie uit de rand van de laesie, alwaar de delende parasieten zich bevinden. Idealiter worden drie bipten afgenomen. Het eerst bipt wordt in formaldehyde opgevangen voor histopathologisch microscopisch onderzoek door de patholoog. Daarnaast wordt een tweede bipt afgenomen voor directe microscopie, gericht op het aantonen van *Leishmania* amastigoten in met Giemsa gekleurde preparaten, alsmede het verrichten van *Leishmania* PCR en sequentieanalyse. Voor volledige diagnostiek wordt een derde bipt direct in een bifasisch *Leishmania* kweekmedium opgevangen, waarin eventuele amastigoten kunnen delen en differentiëren tot promastigoten. Deze promastigoten kunnen meestal binnen

één tot twee weken worden aangetoond met microscopie in een direct preparaat van het vloeibare deel van het kweekmedium. Alleen de combinatie van microscopie, PCR en kweek is nagenoeg 100% sensitief. [11] Zoals deze casus illustreert, is de *Leishmania* kweek essentieel voor het leveren van parasitologisch bewijs van een (persisterende) infectie. Daarnaast bestaat er de mogelijkheid om op promastigoten in de kweek nauwkeurige moleculaire subtypering uit te voeren. In onze praktijk is de kweek, die in Nederland op dit moment alleen in het Amsterdam UMC voor klinische doeleinden wordt uitgevoerd, regelmatig leidend bij opstellen van klinisch beleid.

Therapie

Niet alle *Leishmania* soorten zijn in gelijke mate gevoelig voor de huidige beschikbare therapieën. Soortdeterminatie is daarom essentieel voor een goed behandelresultaat [12] Bij het vaststellen van CL dient bij infecties met *Leishmania* spp. die ook MCL kunnen veroorzaken, de KNO-arts in consult te komen voor evaluatie van de slijmvliezen. Bij MCL wordt systemisch behandeld met pentavalent antimoon, (liposomaal) amfotericine B, of miltefosine. [1] Pentavalent antimoon i.m./i.v. is van oudsher het meest gebruikt en onderzocht maar kent veel primair therapiefalen en heeft veel bijwerkingen. [10] Amfotericine B is minstens even effectief maar het oudere deoxycholate amfotericine B kent een fors bijwerkingenprofiel waardoor het altijd een tweede of latere behandelkeus werd. [1] Het bijwerkingenprofiel van liposomaal amfotericine B is echter veel milder. Miltefosine is in sommige onderzoeken even effectief als anti-

moon maar in andere minder effectief gebleken. [1,10,13] Omdat *L. (V.) panamensis* zelden MCL veroorzaakt [10] is het verdedigbaar om bij louter cutane klachten voor een lokaal behandelregime met intralesionaal antimoon (bijvoorbeeld Glucantime) en cryotherapie te kiezen, gevolgd door een strenge follow up om een vertraagde MCL presentatie alsnog te ondervangen. [1] In de meeste internationale richtlijnen werd geadviseerd om MCL door *L. (V.) panamensis* te behandelen als een MCL door *L. (V.) braziliensis*, gezien de nauwe biologische gelijkenis tussen deze soorten, alsmede een gebrek aan goede wetenschappelijke data over de juiste behandeling. [12,14,15] Een recente systematic review concludeert dat in het geval van een nieuwe wereld MCL betere behandelresultaten worden bereikt met liposomaal amfotericine B en pentamidine dan met systemisch antimoon en miltefosine. [10] Dit komt in de Nederlandse praktijk gunstig uit, want zowel liposomaal amfotericine B als pentamidine zijn hier geregistreerd en voorradig, in tegenstelling tot antimoon en miltefosine. Deze laatste middelen moeten worden geïmporteerd uit het buitenland na akkoord door de zorgverzekeraar, wat tot een onacceptabele delay in behandeling kan leiden. Als laatste is wat ons betreft een multidisciplinair overleg tussen dermatoloog, infectioloog en arts-parasitoloog/microbioloog noodzakelijk om klinisch beloop, resultaten van diagnostiek en behandeling te bespreken. Gezien het goede initiële behandelresultaat is in deze casus bij de recidieven na een multidisciplinair overleg ook steeds besloten de behandeling met liposomaal amfotericine B te herhalen.

	T = 0	T = 2	T = 5	T = 8
Locatie biopt	Wang huidbiopt	Neus mucosabiopt	Neus mucosabiopt	Neus mucosabiopt
Histopathologie	Een dermaal gelokaliseerd, histologisch niet specifiek, granulomateus ontstekingsproces. Geen aantoonbare leishmaniasis bodies. Geen zuurvaste staven aantoonbaar.			
Microscopie Giemsa	Positief	Negatief	Negatief	Negatief
PCR	Positief (CP28)	Positief (CP35)	Positief (CP33)	Negatief
Sequencing	<i>L. panamensis</i>		<i>L. panamensis</i>	<i>L. panamensis</i>
Kweek	Positief	Positief	Positief	Positief
Behandeling	Liposomaal amfotericine B 20mg/kg i.v. in 5 dagen	Liposomaal amfotericine B 20mg/kg i.v. in 5 dagen	Liposomaal amfotericine B 20mg/kg i.v. in 5 dagen	Liposomaal amfotericine B 40mg/kg i.v. in 8 dagen
Kliniek				

Tabel 1. Overzicht van de diagnostiek, behandeling en het klinische beeld in verloop van tijd.
T= tijd in maanden vanaf presentatie het Amsterdam UMC. CP = crossing point value

LEERPUNTEN

- Vroege herkenning van (M)CL is essentieel om mutilerende weefseldestructie te voorkomen.
- Voor het snel en accuraat detecteren van (recidieven van) leishmaniasis zou de diagnostiek altijd directe en histologische microscopie, PCR met soortdeterminatie én kweken van *Leishmania* parasieten moeten omvatten.
- Liposomaal amfotericine B en pentamidine zijn op basis van recente literatuur, werkzaamheid, en beschikbaarheid te prefereren systemische behandelingen van MCL in Nederland.
- Verwijs patiënten met een (hoog) vermoeden van leishmaniasis naar een expertisecentrum, zoals het Amsterdam UMC, voor volledige diagnostiek en behandeling.

TREFWOORDEN

Mucocutane leishmaniasis - amfotericine B - miltefosine - pentavalent antimoon – pentamidine - *Leishmania* kweek

BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. De Vries HJ, et al. Cutaneous leishmaniasis: An updated narrative review into diagnosis and management developments. *American Journal Clinical Dermatology*. 2022;23(6):823-40.
2. De Lima H, et al. Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania chagasi*/Le. infantum in an endemic area of Guarico State, Venezuela. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2009;103(7):721-6.
3. Dedet JP, Pratlong F. Leishmaniasis. In: Cook GC, Alimuddin Zumla (editors). *Manson's tropical diseases*. 21st ed. W.B. Saunders. 2003: 1339-1364.
4. Machado-Pinto J, et al. Leishmaniasis. In: Tying SK, lupi O, Hengge R. *Tropical dermatology*. Elsevier Churchill Livingstone, 2006:41-48.
5. Marsden, PD. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania* (Viannia) braziliensis L(V)b in Tres Bracos, Bahia-Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1994;27(2):93-101.
6. Prestes SR, et al. Polymerase chain reaction-based method for the identification of *Leishmania* (Viannia) braziliensis and *Leishmania* (Viannia) guyanensis in mucosal tissues conserved in paraffin. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2015;48(5):555-9.
7. Santrich C, et al. Mucosal disease caused by *Leishmania braziliensis guyanensis*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1990;42(1):51-5.
8. Osorio LE, et al. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania* (Viannia) panamensis in Colombia: clinical characteristics. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1998;59(1):49-52.
9. Guery R, et al. Clinical diversity and treatment results in Tegumentary Leishmaniasis: A European clinical report in 459 patients. *Plos Neglected Tropical Disease*. 2021;15(10):e0009863
10. de Pina Carvalho J, et al. The cure rate after different treatments for mucosal leishmaniasis in the Americas: A systematic review. *Plos Neglected Tropical Disease*. 2022;16(11):e0010931.
11. Bart A, et al. Imported leishmaniasis in the Netherlands from 2005 to 2012: epidemiology, diagnostic techniques and sequence-based species typing from 195 patients. *Eurosurveillance*. 2013;18(30):20544.
12. Hodiamont C, et al. Species-directed therapy for leishmaniasis in returning travellers: a comprehensive guide. *Plos Neglected Tropical Disease*. 2014;8(5):e2832.
13. Pinart M, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2020;8(8):CD004834.
14. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie. Leidraad 2020 Tropische infectieuze ulcera. <https://nvdv.nl/storage/app/media/NVDV%20leidraad%20Tropische%20infectieuze%20ulcera.pdf>
15. Nederlandse Vereniging voor Parasitologie. Therapierichtlijn Parasitaire Infecties 2020. https://adult.nl.antibiotica.app/sites/default/files/2020-08/NVP%20therapierichtlijn%202020_11.pdf

CORRESPONDENTIEADRES

Sander Kuipers

E-mail: s.e.kuipers@amsterdamumc.nl



'Toen kwam de aap uit de mouw'

E.L.M. van Rooijen¹, L.A.A. Gerbens², M.V. Starink², E.H. Jaspars³, M.L. Siegenbeek van Heukelom²

'The physician who knows syphilis knows medicine', zei Sir William Osler aan het begin van de 20e eeuw als teken dat de ziekte vele klinische uitingsvormen kent. Tot de dag van vandaag blijft syfilis de 'aap onder de dermatosen' en wordt ook wel 'the great imitator' genoemd waardoor de diagnose in een grote groep differentiaal diagnosen thuishoort.

CASUS

Op de polikliniek Dermatologie van het Amsterdam UMC werd een man gezien van 65 jaar, bekend met o.a. diabetes mellitus type II, ischemische cardiomyopathie met daarbij een ICD-implantaat, en jicht. Patiënt werd verwezen door Interne geneeskunde in verband met een uitgebreid huidbeeld en algehele malaise waarbij gedacht werd aan een systeemziekte of maligniteit. Er was op dat moment reeds aanvullend onderzoek ingezet via bloedonderzoek, en een CT-scan en beenmergbiopsie waren ingepland.

Anamnestic had patiënt sinds circa 6 weken last van donkerrode, verheven, jeukende en pijnlijke bulten, die waren begonnen op de romp en inmiddels waren uitgebreid over het gehele lichaam, inclusief gelaat en behaarde hoofdhuid. Tevens had hij last van hevige vermoeidheid, nachtzweeten zonder koorts, algehele malaise met artralgie en 7kg gewichtsverlies.

Bij dermatologisch onderzoek werden gedissemineerd over het lichaam en gelaat lenticulaire matig scherp tot scherp begrens-

de livide, deels crusteuze papels en noduli gezien die pijnlijk waren bij palpatie. Daarnaast op de handpalmen enkele subtiele papels en maculae, geen target laesies. (afbeelding 1 t/m 3). Er was geen sprake van lymfadenopathie.

Voor deze klachten had patiënt al een perifeer dermatoloog bezocht die een huidbiopsie afnam onder de differentiële diagnose: cutaan lymfoom, leukemia cutis, sarcoïdose en psoriasis. Hierin werd een neutrofiele dermatose gezien. Patiënt werd sinds 10 dagen behandeld met clobetasol 0,5% crème 1dd op het lichaam en mometason crème 1dd in het gelaat, zonder effect. Differentiaal diagnostisch werd door ons dan ook gedacht aan een neutrofiele dermatose (zoals een M. Sweet), mogelijk in het kader bij een onderliggende (hematologische) maligniteit, systemische lupus erythematoses (SLE), inflammatoire bowel disease (IBD), geneesmiddelen geïnduceerd, of een infectie. Er werden nieuwe biopsies genomen voor histologisch en immunofluorescentie (IF) onderzoek. Histologisch werd een vergelijkbaar beeld als in het eerder afgenomen biopsie gezien met in de dermis een diepreikend perivasculaire en interstitiële



Afbeelding 1.



Afbeelding 2.

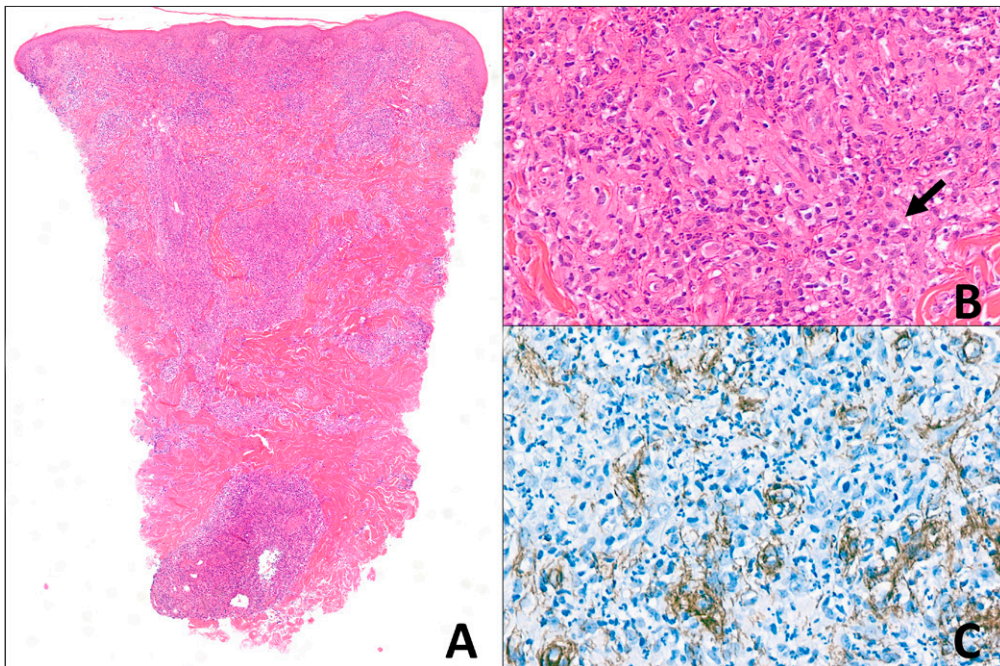


Afbeelding 3.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC.

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC en Huid Medisch Centrum, Amsterdam

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Amsterdam UMC



Afbeelding 4.

gemengdcellig infiltraat met uitgesproken granulocyttaire component en kernpuin (afbeelding 4A en B). Gezien de diffuse aard van de ontsteking zonder duidelijke weefschade en de negatieve PAS en Gram kleuringen werd in eerste instantie een infectieus proces onwaarschijnlijk geacht waarna de diagnose neutrofiele dermatose werd gesteld en, hoewel niet geheel typisch, geduid als passend bij M. Sweet. Mede gezien de negatieve bevindingen bij directe immunofluorescentie leek een neutrofiele dermatose in het kader van SLE minder waarschijnlijk.

Het laboratoriumonderzoek toonde een BSE van 34 mm/U, CRP van 93 mg/L zonder leukocytose en een milde lymfopenie ($1.24 \times 10^9/L$). HIV-test was negatief. In overleg met Interne geneeskunde werd gestart met prednisolon 1dd45mg (0.5mg/kg/dag) onder de werkdiagnose M. Sweet.

Patiënt werd een week na het bezoek aan de polikliniek opgenomen op de afdeling Interne geneeskunde i.v.m. COVID-19 infectie waarbij zijn algehele conditie was verslechterd en er ook sprake was van verwardheid.

Op de huid waren de eerder beschreven papels en noduli geëvolueerd tot ulcera (afbeelding 5) en de eerdergenoemde huidafwijkingen op de handpalmen werden opnieuw waargenomen. Lues werd aan de differentiële diagnose toegevoegd en serologie werd ingezet. *Treponema pallidum* antistoffen bleken positief met een VDRL van 1:128, waarbij dit op basis van het klinisch beeld met tal van ulceraties werd geclassificeerd als lues maligna.

Een aanvullende immunohistochemische kleuring, specifiek voor spirocheten op het biopt toonde een massale hoeveelheid micro-organismen (afbeelding 4C).

Vanwege verwardheid werd de neuroloog in consult gevraagd; echter, er waren geen aanwijzingen voor neuro-lues en dit werd na een lumbaalpunctie definitief uitgeslo-



Afbeelding 5.

ten. Bij navraag bleek patiënt MSM-contacten te hebben. Partnerwaarschuwing heeft daarna plaatsgevonden en aanvullende soa diagnostiek toonde een anale lymfogranuloma venereum (LGV). Patiënt is vervolgens respectievelijk behandeld met eenmalig 2.4 miljoen IE benzathinebenzylpenicilline i.m. en doxycycline 2dd100mg gedurende 21 dagen. In verband met een te verwachte Jarisch-Herxheimer reactie werd ervoor gekozen om de prednisolon rondom de gift penicilline te continueren en een dag later te staken. Na behandeling herstelde zijn huidbeeld en algehele conditie grotendeels binnen enkele dagen en volledig binnen enkele weken. De VDRL-titer werd protocollair vervolgd en daalde zoals verwacht, waarna patiënt in relatief goede gezondheid uit verdere controles kon worden ontslagen. Het al ingezette aanvullend onderzoek van Interne geneeskunde toonde geen andere oorzaak voor de klachten. In het bijzonder geen maligniteit of een systeemziekte, waar aanvankelijk aan werd gedacht.

BESPREKING

Lues maligna is een zeldzame, agressievere vorm van secundaire lues (syfilis stadium II), veroorzaakt door *Treponema pallidum*. Het wordt onderscheiden van de meer klassieke vorm door een uitgebreider klinisch beeld met ulcererende en soms necrotische huidafwijkingen i.c.m. systemische klachten zoals koorts en algehele malaise. De afwijkingen zitten voornamelijk op de romp en extremiteiten maar ook gelaat, de scalp, handpalmen en voetzolen alsmede slijmvlieszen kunnen betrokken zijn.

De diagnostische criteria voor lues maligna zijn een passende clinicopathologische correlatie i.c.m. een hoge VDRL-titer, een acute en ernstige Jarisch-Herxheimer reactie, en een snelle verbetering van het klinisch beeld na behandeling met benzathinebenzylpenicilline. [1]

De meeste vormen van lues maligna worden beschreven bij

immuun gecompromitteerde patiënten, voornamelijk met hiv. Echter, in de literatuur worden ook meerdere casus van lues maligna bij immuun competente patiënten beschreven. [2] Een systematische review van Wibisono et al beschrijft 45 casus met lues maligna tussen 2014 en 2018. Drieëndertig patiënten (73%) waren hiv-positief, waarvan de meerderheid met een CD4 getal < 500 cellen/mm³. De overige 12 patiënten (26%) waren hiv-negatief, de helft hiervan had comorbiditeiten zoals diabetes mellitus, alcohol- en/of drugsmisbruik, psoriasis en hepatitis.

Lues maligna wordt waarschijnlijk vaker gezien bij immuun gecompromitteerde patiënten vanwege een hogere virulentie van *Treponema pallidum* en een abnormale immuunrespons binnen deze groep. Ook de hierboven beschreven comorbiditeiten dragen waarschijnlijk bij aan deze abnormale immuunrespons waardoor het klinisch beeld verergert. [2]

Het histologisch beeld bij secundaire lues is zeer variabel, plasmacellen en enige zwelling van de vaatwanden zijn doorgaans wel aanwezig, maar de mate daarvan kan sterk wisselen en net als in de bipten bij deze patiënt overschaduwd worden door andere kenmerken, waardoor het klinisch en histologisch beeld vele andere dermatosen kan imiteren. [3] Een dicht dominant neutrofiel infiltraat gelijkend op het Sweet syndroom is zeer ongewoon, maar in zeldzame casus beschreven. [4] Een goede clinicopathologische correlatie en laagdrempelig immuunhistochemisch onderzoek inzetten is dus belangrijk voor het stellen van de diagnose.

Nadat neurolues is uitgesloten is de behandeling voor zowel immuun competente als immuun gecompromitteerde patiënten hetzelfde als bij een klassieke lues stadium II, namelijk eenmalig 2.4 miljoen IE benzathinebenzylpenicilline i.m. [5] Bij behandeling moet rekening gehouden worden met het optreden van een Jarisch Herxheimer reactie. Dit is een acute, (meestal) self-limiting inflammatoire reactie waarbij binnen enkele uren na antibiotische behandeling een verergering van het klinisch beeld optreedt met toename van de cutane laesies in combinatie met systemische klachten als koorts, hoofdpijn, myalgieën, tachycardie en hyperventilatie. Dit is een bekend fenomeen bij behandeling van een secundaire lues wanneer er sprake is van een hoge VDRL-titer en wordt vaker gezien bij patiënten met lues maligna. [6]

CONCLUSIE

Deze casus illustreert dat de diagnose syfilis als 'great imitator', en in het bijzonder lues maligna, niet in de differentiële diagnose mag ontbreken bij patiënten met gedissemineerde en ulceratieve huidafwijkingen in combinatie met systemische klachten. Ook wanneer zij immuun competent zijn maar comorbiditeiten hebben waarvan beschreven is dat het kans hierop mogelijk vergroot. Als 'aap onder de dermatosen' blijft

het een uitdaging de diagnose a vue te stellen maar een gedegen (seksuele) anamnese en relatief simpel bloedonderzoek had onze patiënt mogelijk veel onnodig aanvullend onderzoek gescheeld.

SAMENVATTING

In dit artikel bespreken wij een patiënt die ulceratieve huidafwijkingen ontwikkelde in combinatie met systemische symptomen. Zowel klinisch als histopathologisch werd niet direct aan een secundaire lues (syfilis stadium II) gedacht. Deze diagnose werd uiteindelijk serologisch en met aanvullende immunohistochemie bevestigd en op basis van het klinisch beeld werd de diagnose lues maligna gesteld. Dit is een zeldzame, agressievere variant van een secundaire syfilis die zich kenmerkt door ulceratieve en necrotische huidafwijkingen i.c.m. systemische symptomen. Het wordt meestal gezien bij immuun gecompromitteerde patiënten maar in toenemende aantallen ook bij immuun competente patiënten beschreven. Bij de behandeling van secundaire lues moet men bedacht zijn op een Jarisch-Herxheimer reactie binnen de eerste uren van therapie. In de regel verbeteren de symptomen na behandeling snel binnen enkele dagen tot weken.

LITERATUUR

1. Fisher DA, et al. Lues maligna. Presentation of a case and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 1969; 99:70-73.
2. Wibisono O, et al. Malignant syphilis: A systematic review of the case reports published in 2014-2018. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021 May 17;S1578-2190(21)00174-8.
3. Cid PM, et al. Pathologically confirmed malignant syphilis using immunohistochemical staining: report of 3 cases and review of the literature. *Sex Transm Dis.* 2014 Feb;41(2):94-7.
4. Jordaan HF, Cilliers J. Secondary syphilis mimicking Sweet syndrome. *Br J Dermatol.* 1986(115):495-496
5. Janier M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28:1581-1593.
6. Arando M, et al. The Jarisch-Herxheimer reaction in syphilis: could molecular typing help to understand it better? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Oct;32(10):1791-1795.

CORRESPONDENTIEADRES

Lisette van Rooijen

E-mail: e.l.m.vanrooijen@amsterdamumc.nl



Passende zinnige zorg in de dermatologie

L.A.A. Gerbens¹, S. Repping²

Passende zorg, zinnige zorg – het is veel in het nieuws. Mooie termen, maar wat houdt het precies in en wat betekent het voor de dermatologie waar veel behandelingen niet bewezen effectief zijn? Hoe draagt onze beroepsgroep bij aan zorgevaluatie? En wat te doen met het uitdijende landschap van dure geneesmiddelen in de dermatologie die misschien wel bewezen effectief zijn maar niet altijd even passend worden ingezet? Hoe leveren we als dermatologen onze bijdrage aan de houdbaarheid van ons zorgstelsel?

INLEIDING

Sinds het Integrale Zorgakkoord (IZA) is passende zorg een veel gebezigd begrip. Het wordt als oplossing gezien voor veel problemen in de zorg, zoals de stijgende zorgkosten (van 13% van het totale overheidsbudget in 2020 naar 20% in 2040), het toenemende tekort aan zorgpersoneel en de negatieve impact van de zorg op het klimaat. [1] De druk op het systeem dwingt tot het maken van keuzes. Welke zorg leveren we nog wel, welke niet en welke zorg moeten we anders organiseren? Dat is waar passende zorg over gaat: passende zorg is zorg die bewezen effectief is en waarde toevoegt, die in gesprek tussen zorgverlener en patiënt tot stand komt, dichtbij wordt geleverd waar mogelijk en veraf waar noodzakelijk en die zich bovendien meer richt op gezondheid dan op ziekte. [2]

Vooral bij de eerste pijler van passende zorg (bewezen effectief) ligt een uitdaging en kans voor zorgprofessionals. Veel zorg is immers niet bewezen effectief. [3,4] Verreweg de meeste aanbevelingen uit de richtlijnen van de medisch specialistische zorg (MSZ), zeker niet alleen in de dermatologie, hebben een lage of zeer lage bewijslast (rond de 85%). Klinische studies naar bestaande zorg laten bovendien vaak zien dat de toegevoegde waarde vaak beperkt of zelfs afwezig is, of dat zorg simpeler en met lagere kosten of arbeidsinzet kan worden verleend. [4] Als er vervolgens in richtlijnen aanbevelingen staan iets niet te doen of terughoudend te zijn, blijken zorgverleners zich hier niet altijd trouw aan te houden. We houden graag vast aan hetgeen we geleerd hebben of gewend zijn te doen, stoppen van niet-passende zorg is ingewikkeld. [5]

Als de bewijslast onvoldoende is, wil dit nog niet zeggen dat deze zorg niet werkt, niet passend of niet zinnig is: we weten het simpelweg niet. Er is dan dus feitelijk sprake van een kennisiaat waar onderzoek naar zou moeten plaatsvinden zodat de richtlijnen hierop aangepast kunnen worden. Om te komen tot het structureel agenderen van de belangrijkste kennisvragen, het hiervoor benodigde onderzoek uit te voeren en de resultaten uit dat onderzoek in de praktijk te implementeren,

is in 2019 het programma Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG) door alle MSZ partijen (FMS, V&VN, NFU, NVZ, ZKN, Patiëntenfederatie Nederland, ZN, VWS) met steun van het Zorginstituut en ZonMw opgericht. [6]. ZE&GG heeft onder andere als opdracht om alle lopende zorgevaluaties (bv uit het ZonMw DO of GGG-programma) te versnellen en de resultaten in de praktijk te implementeren.

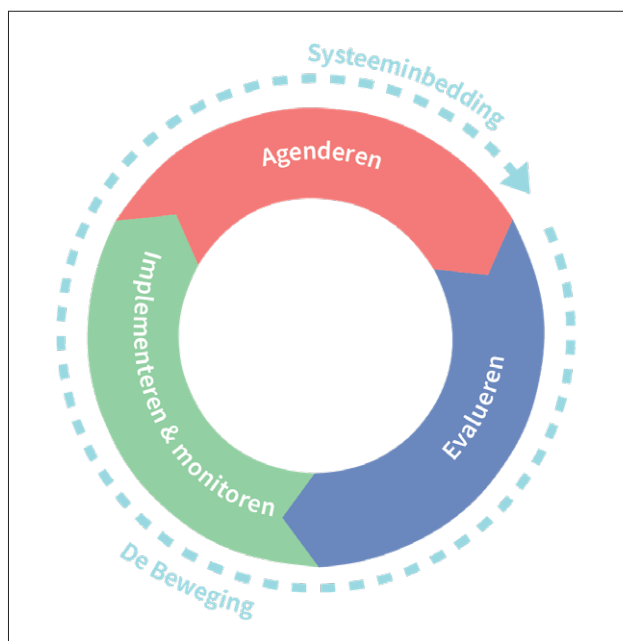
ZORGEVALUATIE IN DE PRAKTIJK

Om tot passende zorg te komen via zorgevaluatiestudies is een werkwijze ontwikkeld, die 'de cirkel van gepast gebruik' heet (figuur 1). Elke wetenschappelijke vereniging begint met het vaststellen van de belangrijkste kennisvragen over de (kosten)effectiviteit van bestaande zorg, vervolgens wordt het benodigde onderzoek met alle partijen samen opgezet, de zorgevaluatie uitgevoerd, de uitkomsten uit dit zorgevaluatie onderzoek in de richtlijn geduid en in de praktijk geïmplementeerd, en de implementatie gemonitord. De nieuwe werkwijze die ZE&GG daarbij hanteert is dat nieuwe zorgevaluaties in co-creatie worden opgezet. Hierbij stellen de betrokken wetenschappelijke vereniging(en) en patiëntenvereniging samen met de zorgverzekeraars en het Zorginstituut het studieprotocol op waarbij ze afspreken dat de studie na afloop binnen een jaar zal leiden tot een sterke aanbeveling in de richtlijn en, waar nodig, tot een pakketbesluit.

Niet alleen de wetenschappelijke verenigingen kunnen onderwerpen agenderen waar onderzoek voor nodig is. Ook het Zorginstituut en de zorgverzekeraars kunnen dit. In de zorgverzekeringswet is namelijk vastgelegd dat zorg alleen ten laste van de basisverzekering kan worden gebracht als het voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'; dat wil zeggen dat er voldoende wetenschappelijke onderbouwing voor moet zijn. [7] Als er dus zorg is waarvoor dat niet geldt, dan komt het in principe niet in aanmerking voor vergoeding. Dit is onder andere de reden waarom NB-UVB voor atopisch eczeem nu onderzocht wordt in de UPDATE trial. Als uit het onderzoek blijkt dat het bewezen effectief is dan zal het

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC en Huid Medisch Centrum

² Hoogleraar Zinnige Zorg, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam en voorzitter Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG) namens de samenwerkende partijen uit de Medisch Specialistische Zorg (MSZ)



Figuur 1. De cirkel van gepast gebruik van ZE&GG. De MSZ partijen stellen samen vast welke kennisvragen beantwoord moeten worden (agenderen), voeren het noodzakelijke onderzoek uit (evalueren) en zorgen dat de resultaten in de richtlijnen en praktijk worden gebracht (implementeren en monitoren). Het hoofddoel van het programma is een beweging te realiseren die ervoor zorgt dat de cirkel van gepast werkwijze onderdeel wordt van alle reguliere zorgprocessen (systeeminbedding).

vergoed worden uit het basispakket, en als blijkt dat het niet effectief is dan stopt de vergoeding.

ZORGEVALUATIE IN DE DERMATOLOGIE

In 2017 is voor de dermatologie de eerste stap gezet van de cirkel van gepast gebruik: de eerste Kennisagenda Dermatologie met 10 geprioriteerde kennishiaten. [8] Een deel van vraag 4 ('Wat is de effectiviteit van verschillende behandelingen bij patiënten met constitutioneel/atopisch eczeem?') is onderwerp van de eerdergenoemde UPDATE trial. Kennisvraag 6 ('Kan bij patiënten met stabiele chronische huidziekten en lage ziekteactiviteit de dosering biologicals en small molecules worden verlaagd of het interval worden verlengd?') is en wordt uitgewerkt in twee zorgevaluaties: CONDOR (afgerond) en BeNeBio. De eerste heeft al geleid tot nationale consensus over dosisreductie van biologicals, en dit is opgenomen in de laatste update (2023) van de richtlijn Psoriasis.

Naast de bovenstaande 10 kennishiaten zijn er nog 358 niet-geprioriteerde kennishiaten in de dermatologie. Dat zou heel veel onderzoek betekenen, laat staan tijd en geld. Hoe wordt hier vanuit ZE&GG tegen aan gekeken? Alle kennishiaten oplossen is onmogelijk en ook onnodig. Het gaat om de kennisvragen die grote impact hebben op gezondheid, ziektebelasting, kosten of tijd dan wel inzet van arbeidskrachten. In dat geval is een gedegen wetenschappelijke onderbouwing noodzakelijk. Wat dat betreft is er in de dermatologie nog genoeg te doen!

ZORGEVALUATIE EN DURE GENEESMIDDELEN

Een belangrijk onderwerp met betrekking tot het betaalbaar en toegankelijk houden van de zorg betreft dure geneesmiddelen. De uitgaven aan dure geneesmiddelen zijn tussen 2017 en 2021 met 29% toegenomen naar ruim € 2,6 miljard en omvatten in 2021 10,5% van de totale kosten van de MSZ. [9] Voor dure geneesmiddelen zijn veel vragen over het gepast inzetten: Voor welke groep is het nu echt effectief? Kan met een lagere dosis of een verlengd dosisinterval de kosten omlaag worden gebracht met gelijkblijvende effectiviteit? Wat zijn de start- en stopcriteria? Ook hier geldt dat onderzoek nodig is om dat vast te stellen.

Dit heeft onder andere geleid tot de Transformatie Deal Dure Geneesmiddelen door NFU en ZN in 2020 die specifiek kijkt naar onderzoek naar gepast gebruik van dure geneesmiddelen.

Ook hier zijn projecten binnen de dermatologie opgezet die zowel aansluiten bij kennisvraag 6 als bij mogelijk (kosten) effectiever inzetten van biologicals voor atopisch eczeem. Kunnen we eczeem patiënten op biologicals of JAK remmers door dosisverlaging nog steeds op een effectieve en veilige wijze behandelen en hiermee kosten besparen? Dit wordt onderzocht in de DUPI REDUCE trial, in het BioDay register en in de DOJAK studie.

CONCLUSIE

Voor veel zorg in de MSZ bestaat onvoldoende bewijs voor de effectiviteit en/of zijn er vragen over het gepast inzetten ervan zoals bij dure geneesmiddelen. Via juiste studies (zorgevaluaties) kan kennis worden vergaard die moet leiden tot meer gepast gebruik van zorg en daarmee een reductie van de kosten en/of arbeidsinzet. En daarmee blijft ons zorgstelsel ook in de toekomst houdbaar. Van experience- naar evidence-based zorg!

LEERPUNTEN

- Het aandeel bewezen effectieve zorg blijkt beperkt te zijn, waarbij de meeste aanbevelingen in richtlijnen van de medisch specialistische zorg een lage of zeer lage bewijslast hebben.
- Zorgevaluatie studies worden verricht om impactvolle kennishiaten op te lossen zodat passende zorg aan de patiënt wordt verleend.
- Het meedoen aan zorgevaluaties moet standaard onderdeel van de zorg worden voor onderwerpen die een grote impact hebben op kwaliteit, betaalbaarheid, toegankelijkheid en/of duurzaamheid van de zorg.

TREFWOORDEN

Passende zorg - zinnige zorg - zorgevaluatie - ZE&GG - kennisagenda - gepast gebruik - evidence based medicine

BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. WRR. Houdbare zorg. Den Haag 2021.
2. Zorginstituut Nederland. Advies Samenwerken aan passende zorg: de toekomst is nú. Den Haag 2020.
3. Imrie R, Ramey DW. The evidence for evidence-based medicine. *Complement Ther Med.* 2000;8:123-6.
4. Howick J, Koletsi D, Ioannidis JPA, Madigan C, Pandis N, Loeff M, et al. Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2022;148:160-9.
5. Repping S. Niet doen alsof we alles (beter) weten. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2023;167:DD27.
6. www.zorgevaluatiegepastgebruik.nl
7. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/01/15/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-enpraktijk>
8. <https://nvdv.nl/wetenschap/kennisagenda>
9. <https://www.nza.nl/zorgsectoren/medisch-specialistische-zorg/kerncijfers-msz>

CORRESPONDENTIEADRES

Sjoerd Repping

E-mail: s.repping@amsterdamumc.nl



Lichttherapie bij eczeem: oud of goud?

E. Knöps¹, A.H. Musters², P.I. Spuls³, L.A.A. Gerbens⁴

Het bestaat al decennia, maar recent wordt getwijfeld over de werking: lichttherapie bij atopisch/constitutioneel eczeem (AE). De behandelmodaliteit is een welbekende en veel voorgeschreven therapie voor AE. In de afgelopen jaren is hier echter een verandering gaande; belichten staat ter discussie en de vergoeding staat op het spel. Het is dus hoog tijd om lichttherapie onder de loep te nemen en te bekijken of er sprake is van zinnige, effectieve zorg.

LANGE GESCHIEDENIS

De geschiedenis van lichttherapie in de dermatologie beslaat enkele eeuwen. Moderne toepassingen begonnen met Niels Ryberg Finsen, die in 1896 een koolstof booglamp ontwikkelde waarmee hij patiënten met lupus vulgaris behandelde. [1] Hierop volgde William Henry Goeckerman in 1923 met zijn 'Goeckerman regime' voor psoriasis, een behandeling bestaande uit breedband ultraviolet B (BB-UVB) en topicale ruwe koolteer, wat de basis werd voor verdere uitbreiding van de toepasbaarheid van lichttherapie. [2] Rond 1970 werd een potente ultraviolet A lamp ontwikkeld die gebruikt werd in combinatie met psoralen. [3] Hiermee ontstond PUVA (Psoralen + UltraViolet A), wat in de daaropvolgende jaren voor verschillende dermatologische ziekten werd ingezet. Terwijl de populariteit van PUVA groeide werd in de jaren 70 ook smalband ultraviolet B (NB-UVB) ontwikkeld, fluorescentielampen met een golflengte van 311 tot 313 nanometer. [4] In 1992 volgde de eerste toepassing van lichttherapie bij AE, toen ultraviolet A1 (UVA1) werd geïntroduceerd. [5] Tegenwoordig worden diverse vormen van lichttherapie ingezet als behandelmethodes voor AE, waarbij NB-UVB het vaakst wordt voorgeschreven. [6] Ook in Nederland is NB-UVB de meest voorgeschreven vorm van lichttherapie bij AE. De behandeling wordt per jaar bij circa 2000 eczeempatiënten toegepast. [7]

LICHTTHERAPIE IN EUROPA

De Europese richtlijn voor AE (door European Dermatology Forum; EDF) beschrijft een stapsgewijs behandelmodel. In dit algoritme krijgt lichttherapie een plek ná het falen van het reactief inzetten van topicale behandeling en vóór het toepassen van systemische therapie. [8] De behandeling met UV kan ook specifiek worden ingezet bij groepen patiënten die vanwege co-morbiditeiten of zwangerschap niet in aanmerking komen voor behandeling met tabletten en/of injecties. Uit een

survey uit 2020 blijkt dat 84,7% van de Europese dermatologen lichttherapie voorschrijft voor AE-patiënten, waarbij deze keuze vaker voortkomt uit persoonlijke ervaring dan op basis van huidige beschikbare literatuur. [9] Bij een latere rondvraag werd geconstateerd dat er in Europa een grote variatie heerst in hoe behandeling met UV wordt toegepast; over aspecten als frequentie en dosering bestaat op dit moment geen consensus. [6] Tevens zijn er geen uniforme richtlijnen over de toepassing van lichttherapie bij AE, wat bijdraagt aan de grote praktijkvariatie. Deze studies lijken licht te werpen op een gebrek aan bewijslast voor lichttherapie.

EFFECTIVITEIT VAN LICHTTHERAPIE

Het beschikbare bewijs voor lichttherapie als behandelmethodes voor AE is samengevat in een Cochrane systematic review gepubliceerd in 2021. [10] De review omvatte 32 studies, met in totaal 1219 AE patiënten met een gemiddelde leeftijd van 28 jaar (5 tot 83 jaar). De gemiddelde studieduur was 13 weken en in de studies waren voornamelijk patiënten met Fitzpatrick huidtype II tot III en een voorgeschiedenis van matig tot ernstig AE geïncludeerd. De meerderheid van de studies evalueerde NB-UVB, gevolgd door UVA1 en breedband UVB (BB-UVB), waarbij deze vaak werden vergeleken met een placebo, geen behandeling, alternatieve vormen van lichttherapie of verschillende doseringen, of met andere eczeembehandelingen. Het beschikbare bewijs wordt beperkt door verschillende factoren, voornamelijk omdat slechts een paar studies in elke vergelijking konden worden opgenomen en de studies over het algemeen slechts kleine aantallen patiënten betroffen. Het meeste bewijs werd gevonden voor NB-UVB, met 13 studies naar de effectiviteit van deze vorm van lichttherapie. De belangrijkste bevindingen van de review zijn dat NB-UVB vergeleken met placebo de klinische tekenen van AE kan verbeteren en de ernst van jeuk kan verminderen. Opmerkelijk is dat

¹ Promovendus, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

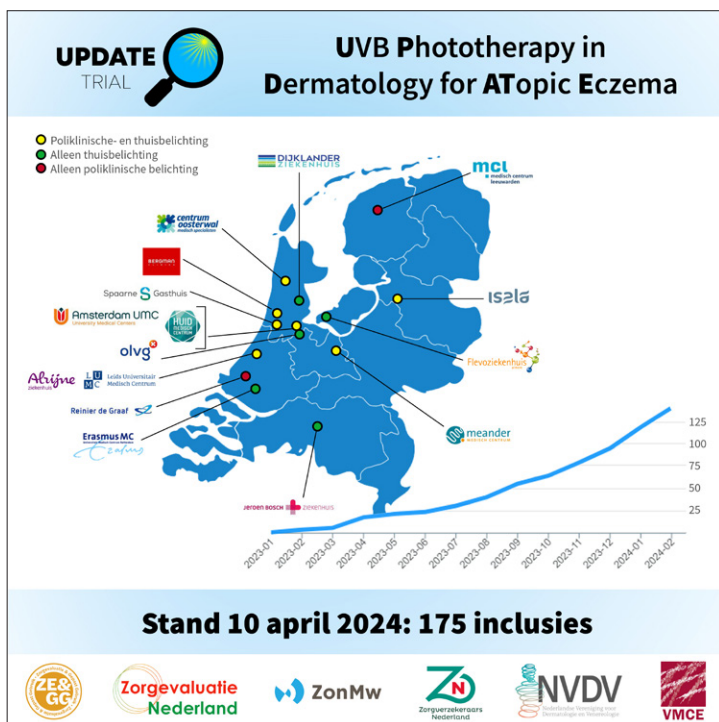
² Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

³ Hoogleraar evidence-based dermatologie en dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC en Huid Medisch Centrum

de kwaliteit van leven gerelateerd aan gezondheid in geen van de studies werd gemeten. De review erkent significante hiaten in bewijs met betrekking tot de vergelijking van NB-UVB met UVA1 of PUVA, evenals UVA1 vergeleken met PUVA. Met betrekking tot de veiligheid van lichttherapie meldden sommige studies bijwerkingen zoals huidreacties of irritatie, brandwonden, verergering van eczeem en huidinfecties, maar deze kwamen niet vaak voor.

Concluderend, hoewel lichttherapie, met name NB-UVB, veelbelovend lijkt bij de behandeling van AE, blijft het bewijsmateriaal beperkt en niet eenduidig.



Figuur 1. Deelnemende centra, partijen en inclusiebeloop van de UPDATE trial. Geschikte patiënten kunnen naar de UPDATE-locaties worden verwezen.

NB-UVB ONDER DRUK ÉN ONDER DE LOEP

De afgelopen jaren is de toegankelijkheid van NB-UVB, zowel poliklinisch als in de thuisomgeving, afgenomen door het uitfasen van de vergoeding. Zorgverzekeraars waarschuwden sinds 2019 voor het belang van het verkrijgen van kwalitatief bewijs en het mogelijk volledig intrekken van de vergoeding. Destijds verscheen in het februari nummer van 2019 van het NTvDV een toelichting op de situatie; verzekeraar Zilveren Kruis zag als eerste af van vergoeding in verband met een tekort aan kwalitatief bewijs vanuit klinische trials, waardoor lichttherapie niet aan de zogeheten 'stand van wetenschap en praktijk' zou voldoen. Hiermee is er geen sprake van zinnige zorg en zou een duiding door Zorginstituut Nederland leiden tot het verlies van de behandeloptie. [11]

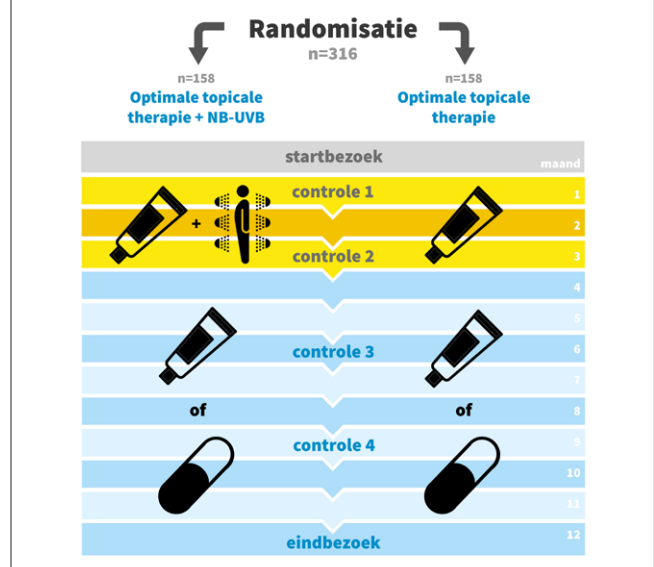
Aangevoerd door onze beroepsvereniging NVDV en patiëntenvereniging VMCE (Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem), gefinancierd door subsidieverstrekter ZonMw en bijgestaan door het programma Zorgevaluatie

Wij zoeken:

- Volwassenen (≥ 18 jaar) met atopisch eczeem
- Matig tot ernstige ziekte onder **topicale therapie**
- EASI ≥ 7 en IGA ≥ 2

Exclusiecriteria:

- **Contra-indicatie** voor NB-UVB
- Lichttherapie en/of systemische therapie in de **afgelopen 9 maanden**
- Optimale topische therapie in de afgelopen 2 maanden



Figuur 2. Inclusiecriteria, exclusiecriteria en studiehandelingen van de UPDATE trial. Patiënten die voldoen aan de criteria worden 1:1 gerandomiseerd in een behandelgroep en ontvangen gedurende 3 maanden studietherapie. Hierna volgt nog 9 maanden follow-up.

& Gepast Gebruik (ZE&GG) wordt vanuit Amsterdam UMC en Erasmus MC een poging gedaan om de bewijslast voor NB-UVB bij AE te vergroten. In juni 2022 is gestart met de UPDATE trial, een randomized controlled trial naar de (kosten)effectiviteit en veiligheid van de behandelmethode bij volwassenen (Figuur 1). [12] Inmiddels includeert men in 16 ziekenhuizen door heel Nederland patiënten met AE die onvoldoende reageren op standaard topische therapie en toe zijn aan een volgende behandelstap. Elke deelnemer wordt gerandomiseerd in de interventiegroep (NB-UVB in combinatie met optimale topische therapie) of de controlegroep (optimale topische therapie), behandeld gedurende 3 maanden, gevolgd door een follow-up van 9 maanden waarin systemische therapie kan worden gestart als dit geïndiceerd is (Figuur 2). Op deze manier wordt niet alleen bekeken of NB-UVB effectief is in het verlagen van de ziektelast, maar ook of gemaakte kosten opwegen tegen het mogelijk kunnen uitstellen van andere, duurdere therapieën.

Terwijl de UPDATE trial wordt uitgevoerd blijft NB-UVB vergoed in de deelnemende centra. Het onderzoek loopt door zolang tussentijdse inclusiedoelen behaald worden. Na afloop zal Zorginstituut Nederland een duiding doen en nemen zorgverzekeraars een beslissing.

Naast het vellen van een oordeel over de effectiviteit van NB-UVB is het tevens nodig om de kennishiaten in de uitvoering van de behandeling aan te pakken. In de richtlijnen

ontbreekt het nog aan sturing over details als het bepalen van de juiste startdosering en het adequaat ophogen van belichtingstijden. Voorlopig lijkt het er niet op dat een evidence-based uitwerking van deze details beschikbaar zal worden. 'Next best' is om consensus te bereiken over de uitvoering van NB-UVB bij patiënten met AE. Naast de UPDATE trial loopt daarom de DEBATE survey, waarbij UV experts samenwerken om tot een algemene, op ervaring gebaseerde behandelstandaard te komen.

BLIK OP DE TOEKOMST

Een oude behandeling als lichttherapie kan worden ingehaald door moderne ontwikkelingen als deze (kosten)effectiever blijken. Met het groeien van het aantal opties voor systemi-

sche behandeling met bijbehorende kosten is het van belang om zicht te houden op welke zorg gepast en zinnig is. Via de UPDATE trial wordt getracht extra bewijs van goede kwaliteit te leveren voor NB-UVB, waarmee een toekomstige aanbeveling voor of tegen kan worden onderbouwd. De trial kan hiermee ook deuren openen voor nader onderzoek naar de zin van NB-UVB bij specifieke subgroepen, zoals kinderen of zwangeren. Zorgevaluaties als UPDATE kunnen licht werpen op de optimale behandeling voor patiënten met AE.

In bredere zin bouwt het unieke NVDV project met 16 deelnemende centra mee aan een platform voor grootschalige randomized controlled trials in de Nederlandse dermatologie. Zo drukken therapieën uit het verleden door middel van inspanningen in het heden een stempel op de toekomst.

LEERPUNTEN

- Het bewijs voor de effectiviteit van lichttherapie bij atopisch/constitutioneel eczeem (AE) is van onvoldoende kwaliteit.
- Narrowband ultraviolet B (NB-UVB) wordt het vaakst voorgeschreven voor AE, maar de toekomstige vergoeding van deze lichttherapievorm is nog onzeker.
- De (kosten)effectiviteit van NB-UVB wordt onderzocht in de landelijke UPDATE trial.

TREFWOORDEN

Constitutioneel eczeem - atopisch eczeem – lichttherapie - NB-UVB - systematic review - randomized controlled trial

BELANGENVERSTRENGELING

P.I. Spuls, L.A.A. Gerbens en E. Knöps zijn respectievelijk hoofdonderzoeker, projectleider en coördinator van de UPDATE trial. Deze studie wordt gefinancierd met gelden vanuit ZonMw en Stichting Fonds Onderzoek Huidziekten (SFOH).

LITERATUUR

1. Finsen NR, Forchhammer H. Resultate der Lichtbehandlung bei unseren ersten 800 Fällen von Lupus vulgaris. *Mitt Fins Med Lichtinst.* 1904;5/6:1–48.
2. Goeckerman WH. Treatment of psoriasis. *Northwest Med.* 1925;24:229–231.
3. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and long-wave ultraviolet light. *N Engl J Med.* 1974;291(23):1207–1211.
4. Weelden H van, Baart de la Faille H, Young E, Leun JC van der. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1988;119(1):11–9.
5. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, Kapp A, Schöpf E. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(2 Pt 1):225–230.
6. Steyn M, Gerbens LAA, Spuls PI, Mashayekhi S, Deleuran M, Barbarot S, Wollenberg A, Ferguson J, Ibbotson S, Flohr C. Phototherapy for atopic dermatitis: A survey of European practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 Nov 27.
7. Vektis Intelligence. Omvang van de patiëntenpopulatie constitutioneel eczeem. Vektis data 2019.
8. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, Bieber T, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Nov;36(11):1904–1926.
9. Vermeulen FM, Gerbens LAA, Schmitt J, Deleuran M, Irvine AD, Logan K, Ouwerkerk W, Vestergaard C, Flohr C, Spuls PI; international TREAT Registry Taskforce. The European TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce survey: prescribing practices in Europe for phototherapy and systemic therapy in adult patients with moderate-to-severe atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2020 Dec;183(6):1073–1082.
10. Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, Axon E, Lax SJ, Flohr C, Drucker AM, Gerbens L, Ferguson J, Ibbotson S, Dawe RS, Garritsen F, Brouwer M, Limpens J, Prescott LE, Boyle RJ, Spuls PI. Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Oct 28;10(10):CD013870.
11. van Hees C. Lichttherapie bij dermatosen ter discussie. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 2019;29:2.
12. Knöps E, Spuls PI, Duijnhoven RG, Dijkgraaf MGW, Barreveld M van, Arents BWM, Enst WA van, Garritsen FM, Merkus MP, Middelkamp-Hup MA, Musters A, Bosma AL, Hyseni AM, Dijkstra J, Hijnen DJ, Gerbens LAA. The UPDATE trial (UVB Phototherapy in Dermatology for ATopic Eczema): study protocol for a randomized controlled trial of narrowband UVB with optimal topical therapy versus optimal topical therapy in patients with atopic eczema. Currently under review at *Trials*.

CORRESPONDENTIEADRES

Eva Knöps

E-mail: e.knops@amsterdamumc.nl



Pyoderma gangrenosum: something old, something new

M.L.M. van Baar¹, L.A.A. Gerbens², J.R. Mekkes²

Pyoderma gangrenosum (PG) is een ernstige ulcererende huidziekte, die gekenmerkt wordt door een neutrofiel infiltraat en proinflammatoire cytokines die tot overexpressie komen in de ulcera. Er is in ongeveer de helft van de patiënten een associatie met onderliggende interne ziekten zoals inflammatoire darmziekten (IBD), reumatoïde artritis of myeloproliferatieve aandoeningen. Bij de andere helft is het idiopathisch. Het kan op elke leeftijd voorkomen, maar wordt met name tussen de 20-50 jaar vastgesteld, iets meer bij vrouwen dan bij mannen. Vaak is er sprake van een grote negatieve impact op de kwaliteit van leven. [1]

Het stellen van de diagnose is moeilijk; er is sprake van ongeveer 39% misdiagnoses. [2] De differentiaal diagnose is zeer uitgebreid, waaronder veneuze ulcera, infectieuze ulcera, vasculitis en tumoren. [3] De diagnose klassieke PG wordt gesteld op het klinisch beeld: een progressief centrifugaal uitbreidend ulcus, met paarse ondermijnde wondranden en weefselverval, dat kan worden uitgelokt door een trauma. Dit pathergiefenomeen wordt beschouwd als één van de diagnostische criteria. Er zijn verschillende criteria in gebruik, waaronder de Delphi criteria en de PARACELsus-score. Deze laatste heeft de hoogste specificiteit en sensitiviteit. [4] Beide scoresystemen zijn voornamelijk gebaseerd op klinische kenmerken, maar ook de aanwezigheid van een neutrofiel infiltraat is in beide opgenomen.

De behandeling van PG leidt in de praktijk vaak tot een uitdaging. Vaak wordt gestart met prednison of ciclosporine. Bij sommige patiënten werken de gebruikelijke middelen helemaal niet, en het is niet te voorspellen of een therapie werkt bij een specifieke patiënt.

De therapiekeuze is moeilijk omdat er weinig hoog-kwalitatief onderzoek is verricht. Uniforme meetinstrumenten en richtlijnen ontbreken, en mede daarom zijn er geen EMA/FDA goedgekeurde medicijnen.

Dit artikel geeft een overzicht van de huidige stand van zaken wat betreft de systemische behandeling van PG. [5]

BEHANDELING

In recente overzichtsartikelen van Dissemond et al. (2023) en Maronese et al. (2022) worden flowcharts beschreven waarin de verschillende therapieën zijn ingedeeld o.b.v. mate van ernst van de PG en mate van bewijs (zie figuur 1, gebaseerd op deze 2 artikelen). [2,5] Bij milde PG kan gestart worden met

lokale of intralaesionale corticosteroïden. Bij onvoldoende effect op deze therapieën of bij ernstige PG wordt gestart met prednison en/of ciclosporine. Bij onvoldoende effect na 2 tot 4 weken of bij snelle progressie worden de conventionele middelen gecombineerd met of vervangen door TNF-remmers of andere biologicals (anti-IL-1, anti-IL-17, anti-C5a, anti-IL-12/13, anti-IL-23, anti-IL-36). Bij recalcitrante ulcera is het aanbevelen om immunomodulerende middelen zoals dapson, mycophenolaatmofetil (MMF) of colchicine toe te voegen. Als één van de laatste opties in dit schema wordt ook IVIG genoemd. Hieronder bespreken we de individuele 'oude' en 'nieuwe' therapieën inclusief de mate van bewijs voor hun effectiviteit (zie tabel 1).

LOKALE EN ONDERSTEUNENDE THERAPIEËN

Lokale therapie

Lokale en intralaesionale corticosteroïden en calcineurineremmers kunnen worden ingezet bij kleine ulcera (< 8 cm²) waarbij er geen betrokkenheid is van dieper gelegen structuren (zie figuur 1). In de observationele prospectieve cohortstudie STOPGAP werd bij 20 van de 47 patiënten van de clobetasol propionaat 0,05% groep een complete respons gevonden na 6 maanden. De meerderheid liet echter geen genezing zien. [2] Uiteraard is wondbeleid van belang, echter er is weinig bewijs voor de effectiviteit van verschillende wondbedekkers. Vanwege het risico op een wondinfectie bij systemische immuunsuppressie is het verstandig om antiseptische wondbedekkers te kiezen.

Antibiotica

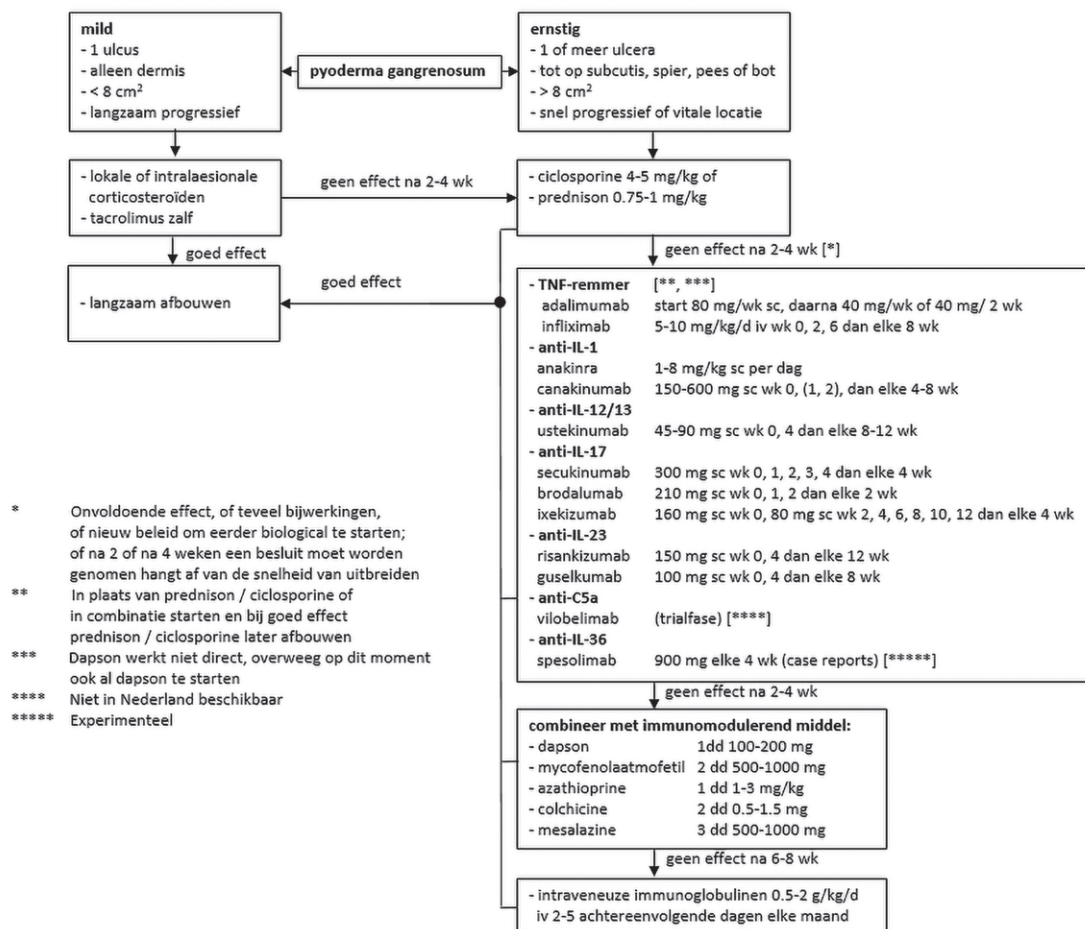
PG ulcera kunnen secundair gecontamineerd zijn. Bacteriële infecties moeten zoveel mogelijk vermeden worden gezien het bijdraagt aan de inflammatie. Als de wondgenezing stagneert, is het zinvol om wondkweken af te nemen en antibiotica toe te voegen aan de behandeling.

Ondersteunende behandelingen

Vaak is een multidisciplinaire aanpak vereist: pijnteam, wondverpleegkundigen, MDL-arts en vaatchirurg zijn vaak bij PG patiënten betrokken. Ook is er plaats voor vacuum-assisted closure (VAC therapie) en hyperbare zuurstof. [3]

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC en Huid Medisch Centrum



Figuur 1. Flowchart behandelalgoritme pyoderma gangrenosum, gebaseerd op Dissemond en Maronese et al. [2,5] en aangepast op basis van praktijkervaring.

II. CONVENTIONELE THERAPIEËN (FIGUUR 1 EN TABEL 1)

Prednison of ciclosporine

Er is één gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) uitgevoerd waarbij prednison werd vergeleken met ciclosporine: na een half jaar was in beide groepen 47% van de ulcera dicht. [6] Prednison werkt iets sneller en heeft een lichte voorkeur bij snel uitbreidende ulcera. Ook kan het worden gecombineerd met MMF of azathioprine. Verder wordt de keuze vooral bepaald door comorbiditeiten (diabetes mellitus, hypertensie, leverfunctiestoornissen en nierinsufficiëntie) van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van het beoogde geneesmiddel.

Dapson

Dapson werd voor het eerst in 1937 als antimicrobieel middel onderzocht. Daarnaast werkt het anti-inflammatoir en remt weefselschade veroorzaakt door neutrofielen. Een Amerikaanse retrospectieve studie onderzocht de respons van dapson op PG. Zij includeerden 27 patiënten tussen 2000 en 2015 en concludeerden dat na behandeling met dapson 50-100 mg/dag 13% van de patiënten een complete respons had, 81% een partiële respons en 3% geen respons. De gemiddelde behandelduur was 14,3 maanden. [7]

Mycophenolaatmofetil

In een retrospectieve studie bij 26 patiënten werd bij 85%

klinische verbetering geobserveerd, 50% had een complete respons na 1 jaar. [8] Alle patiënten kregen naast MMF gelijktijdig prednison en een deel kreeg andere immunosuppressiva. In een recente review zijn nog eens 14 patiënten beschreven waarbij 93% klinisch verbeterde binnen 12 maanden. [9]

IVIG

IVIG kan gebruikt worden bij gedissemineerde of matig-ernstige PG bij patiënten die contra-indicaties hebben voor andere systemische behandelingen. In een retrospectieve case serie is een volledige respons bij 53% van de patiënten en een gedeeltelijke respons bij 88% beschreven. De meeste patiënten werden gelijktijdig met systemische steroïden behandeld. [5]

Azathioprine

Azathioprine is een purine antagonist, waarvan de activiteit wordt toegeschreven aan de metabool van 6-mercaptopurine (6-MP). Azathioprine heeft een steroïdsparend effect en wordt als een goede therapeutische optie gezien bij patiënten met een onderliggende IBD. [5]

Colchicine

Colchicine is werkzaam gebleken bij diverse neutrofiele dermatosen. Er zijn enkele case reports gepubliceerd waarbij bij zes patiënten het effect van low dose (1 tot 2 mg dagelijks)

Tabel 1. Overzicht systemische therapieën pyoderma gangrenosum met werkingsmechanisme en bewijskracht.

Therapie	Werkingsmechanisme	Bewijslast
Corticosteroïden	Bindt aan glucocorticoid receptoren; effect op transcriptiefactoren en remt proinflammatoire cytokines zoals IL-1 and TNFα.	1B
Ciclosporine	Remt de calcineurine/nuclear factor of activated T cells (NFAT)-route, waardoor de IL-2-productie wordt verminderd en remt lymfocytactivatie.	1B
Mycofenolaatmofetil	Na absorptie ontstaat mycofenolzuur (MPA). MPA inhibeert het enzym inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH) dat een rol speelt in de de novo synthese van guanosidenucleotiden. Lymfocyten zijn voor hun proliferatie van deze nucleotiden afhankelijk. Inhibitie van IMPDH leidt tot een selectieve remming van B- en T-lymfocyten proliferatie.	2B
Dapson	Remt de neutrofiele migratie naar ontstekingshaarden, de binding van antilichamen aan neutrofielen, de neutrofiele myeloperoxidase activiteit en het vrijkomen van radicalen tijdens de 'oxidatieve burst'. Vangt vrije radicalen op die geproduceerd worden door neutrofielen, en remt de activiteit van neutrofiele lysosomale enzymen.	2B
IVIG	Remt FcγRs activatie, remming van complementactivatie, verstoren van de auto-reactieve T cellen/antigeen presenterende cel interacties, de productie van proinflammatoire cytokinen verminderen en anti-inflammatoire cytokinen bevorderen.	3A
Azathioprine	Het inhibeert proliferatie en activatie van B- en T-lymfocyten en heeft een effect op antilichaamproductie.	4
Colchicine	Inhibitie van de activatie en rekrutering van neutrofielen en andere proinflammatoire cytokines.	4
Infliximab	Tumornecrosefactor-α-blokker: remming van inflammatie	1B
Adalimumab	Tumornecrosefactor-α-blokker: blokkeert de interactie van TNF-α met de p55- en p75-TNF-receptoren op het celoppervlak, leidt tot remming van inflammatie.	2B
Anakinra	IL-1 receptor blokker: gaat competitie aan met IL-1α en IL-1β. Keratinocyten brengen IL-1α tot expressie bij celschade.	3A
Canakinumab	IL-1β inhibitor: bindt met hoge affiniteit specifiek aan de IL-1 β receptor en voorkomt de productie van ontstekingsmediatoren.	2B
Secukinumab	Anti-IL-17A: inhibitie van cytokines en chemokines die neutrofielen activeren en mobiliseren.	2B
Vilobelimab	Anti-C5a: inhibitie van een belangrijke chemoattractant voor neutrofielen.	2B
Ustekinumab	Anti-IL-12/13: blokkeert de p40 subunit van IL-12 en IL-23 waardoor respectievelijk de Th1 en Th17 pathway worden geblokkeerd.	3A
Guselkumab	Anti-IL-23: grijpt aan op de p19 subunit van IL-23.	4
Risankizumab	Anti-IL-23: grijpt aan op de p19 subunit van IL-23.	4
Spesolimab	Anti-IL-36: voorkomt activering van proinflammatoire cytokines en daarmee rekrutering van neutrofielen.	4

Bewijslast 1A: Systematische review van gerandomiseerde gecontroleerde trials; 1B: Individuele gerandomiseerde gecontroleerde trials; 2A: Systematische review (met homogeniteit) van cohortstudies; 2B: Individueel cohortonderzoek (inclusief gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek van lage kwaliteit, bijv. < 80% follow-up); 3A: Systematische review (met homogeniteit) van case-controle studies; 3B: Individuele case-controle studies; 4: Caseseries (cohort- en case-controlonderzoek van slechte kwaliteit); 5: Expert opinion

colchicine (monotherapie of in combinatie met systemische corticosteroïden) is beschreven. Snelle regressie van de ulcera trad op binnen enkele weken tot 3 maanden. [10]

III. NIEUWE THERAPIEËN

TNF-remmers

Infliximab is het meest onderzochte middel. In een dubbel-blinde placebogecontroleerde RCT bij 30 patiënten is een significant verschil in de infliximab groep na 2 weken aange-toond. [11] In de praktijk blijkt dat het vaak nodig is om een hogere dosering te geven (5-10 mg/kg) en/of het interval te verkleinen naar 4-6 weken. (5) Ook de andere TNF-alfa remmers (adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept) zijn effectief, mits hoog genoeg gedoseerd.

IL-1 antagonisten

PG komt voor als onderdeel van medische syndromen zoals PAPA (Pyogene Artritis, Pyoderma gangrenosum, en Acne) en PASH (Pyoderma gangrenosum, Acne, Hidradenitis suppurati-

va) die geassocieerd zijn met een mutatie in het PSTPIP1 (pro-line-serine-threonine phosphatase interacting protein 1) gen. Bij deze mutatie wordt er een verhoogde productie van IL-1β gevonden. Een therapeutisch aangrijpingspunt in de behande-ling van PG bij deze patiëntengroep kan IL-1 inhibitie zijn. Anakinra is een IL-1 receptor blokker. Er zijn in de literatuur 29 patiënten beschreven waarbij 59% een significante klini-sche verbetering toonde. [12]

Er is een fase II multicenter pilotstudie naar het effect van canakinumab (IL-1β inhibitor) op de klinische verbetering van PG ulcera gedaan. Zij includeerden 5 patiënten. In een later ver-schenen case serie zijn nog eens 6 patiënten beschreven; 60% bereikte een complete respons, 10% een partiële respons. [12] Nieuwe monoklonale antilichamen die verder worden onder-zocht zijn gevokizumab (IL-1β inhibitor) en bermekimab (IL-1α inhibitor).

Anti-IL-17

IL-17 en de IL-17 receptor komen verhoogd tot expressie in

PG. Er is een kleine fase I-II studie gedaan naar de veiligheid en effectiviteit van secukinumab (anti-IL-17A) monotherapie: hierbij ondervonden alle 7 patiënten een verbetering in pijn, maar slechts 29% had een klinische verbetering van het ulcus na 32 weken. [5]

Brodalumab en ixekizumab zijn succesvol beschreven in respectievelijk 3 en 4 patiënten, die binnen 12 weken genezing bereikten.

Er zijn in de literatuur ook gevallen bekend van PG ontstaan na anti-IL17 therapie, waarschijnlijk berustend op een paradoxale IL-23 upregulatie reactie. [5]

Anti-C5a

De verhoogde aanwezigheid van C5a en bijbehorende receptoren C5aR1 en C5aR2 in PG ulcera suggereren een potentieel aangrijpingspunt.

In een fase IIa studie naar de veiligheid en effectiviteit van vilobelimab (IFX-1) werd bij de groep (n=7) die 2400 mg i.v. kreeg bij 86% een complete respons bereikt met een Physician's Global Assessment (PGA) score van ≤1 (gesloten wond). [2,5]

Anti-IL-12/13

In PG ulcera is histopathologisch overexpressie van IL-23 aangetoond. Proinflammatoire cytokines (IL-2, TNF-α, IFN-γ, IL-17, en IL-22) die onder andere zorgen voor de rekrutering van neutrofielen worden door anti-IL-12/23 onderdrukt.

In een semi systematische review is bij 34 patiënten het effect van ustekinumab op PG beschreven; 71% bereikte een complete remissie. [12]

Anti-IL-23

Interleukine 23 is belangrijk voor Th17 en daarmee de productie van IL-17 en rekrutering van neutrofielen. Blokkade van IL-23 leidt dus tot een vermindering van het neutrofiel infiltraat.

In een review artikel zijn de resultaten van enkele case reports beschreven over het positieve effect van guselkumab en risankizumab. [5]

Anti-IL-36

IL-36 is een proinflammatoir cytokine dat vrijkomt uit keratinocyten bij celschade.

In de literatuur zijn 2 patiënten beschreven waarbij spesolimab 900 mg (in 2022 geregistreerd in Nederland voor gegeneraliseerde pustulaire psoriasis) met een 4 wekelijks interval werd toegevoegd aan prednison, ciclosporine, hydroxychloroquine en intraveneuze immunoglobulinen (IVIG). Beide patiënten reageerden binnen 72 uur na de infusie en klinisch verbeterden de ulcera verder over een periode van 16 weken. [13]

PROFYLAXE BIJ IMMUNOSUPPRESSIVA

Bij patiënten die hoge doseringen immunosuppressiva gebruiken voor langere tijd, of meerdere tegelijkertijd, is te overwegen om profylactisch cotrimoxazol 1 dd 480 mg voor te schrijven ter voorkoming van *Pneumocystis jirovecii* pneumonie (PCP) (zie tabel 2). Dit is een gist die longontsteking kan veroorzaken bij immuungecompromitteerde patiënten. Amerikaanse richt-

Tabel 2. Indicaties voor PCP profylaxe

Indicaties voor PCP profylaxe	
Corticosteroiden in combinatie met cyclofosfamide	
Behandeling met hoge dosis corticosteroiden (≥ 20 mg prednison of equivalent per dag gedurende 4 weken) in combinatie met:	Baseline lymfocytopenie (< 1.2) of CD-4 lymfocytopenie (< 0.3)
	Biologicals (rituximab, TNF-alfa remmers) of andere immunosuppressiva (met name methotrexaat en mycophenolaatmofetil, maar ook ciclosporine)
	Startdosering van prednison ≥ 60 mg, of chronisch corticosteroïd gebruik na een methylprednison stootkuur

lijnen adviseren 960 mg, de Nederlandse Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) richtlijn stelt dat 480 mg voldoende is. Profylaxe is geïndiceerd tot 4 weken nadat corticosteroiden zijn afgebouwd tot < 20 mg prednison of equivalent per dag. Het is goed om te weten dat dapson ook kan worden voorgeschreven voor PCP profylaxe. Het wordt beschouwd als tweede keus middel, alleen of in combinatie met trimethoprim (bij patiënten die geen sulfapreparaten verdragen). [14]

TOEKOMSTVISIE

Om de patiënt in de toekomst beter te kunnen helpen is het belangrijk dat er meer onderzoek gedaan wordt. Momenteel wordt internationaal gewerkt aan een core outcome set van uitkomstenmaten en meetinstrumenten (UPGRADE) om toekomstige onderzoeken gestandaardiseerd te laten uitvoeren. Daarnaast wordt internationaal gewerkt aan een core dataset voor een PG register (PyGaTe registry), met het doel om real-world data te genereren en hopelijk een gouden standaard qua behandeling te ontwikkelen. Zie c3outcomes.org/upgrade.

CONCLUSIE

PG is een zeldzame en therapeutisch uitdagende huidziekte. Voor de huidige therapeutische opties is er beperkt bewijs. Er zijn geen EMA/FDA goedgekeurde medicijnen, geen richtlijnen, geen uniforme uitkomstmaten. Derhalve geeft dit artikel handvatten middels een behandelalgoritme gebaseerd op de huidige wetenschappelijke literatuur. Bij snel progressieve of matig ernstige ulcera moet eerder gedacht worden aan het toevoegen van biologicals en/of conventionele therapieën. Nieuwe therapieën zijn op komst, evenals nieuwe initiatieven om de zorg voor PG patiënten vooruit te helpen.

LITERATUUR

1. Ighani A, Al-Mutairi D, Rahmani A, Weizman AV, Piguet V, Alavi A. *Pyoderma gangrenosum and its impact on quality of life: a multi-centre, prospective study*. Br J Dermatol. 2019;180(3):672-3.
2. Dissemond J, Marzano AV, Hampton PJ, Ortega-Loayza AG. *Pyoderma gangrenosum: treatment options*. Drugs. 2023;83(14):1255-67.
3. Mekkes JR. *Pyoderma gangrenosum: een diagnostische en therapeutische uitdaging*. Ned Tijdschr Dermatol Venereol. 31(9)2021. p. 15-9.
4. Min MS, Kus K, Wei N, Kassamali B, Faletsky A, Mostaghimi A,

SAMENVATTING

Pyoderma gangrenosum is een zeldzame en ernstige ulcererende huidziekte. Het is in de helft van de gevallen geassocieerd met interne ziekten. Behandeling is vaak moeizaam. De eerste keus systemische behandelopties bij matig ernstige of snel progressieve ziekte zijn prednison of ciclosporine. Bij onvoldoende effect kunnen de conventionele middelen gecombineerd worden met of vervangen door TNF-remmers of andere biologicals (anti-IL-1, anti-IL-17, anti-C5a, anti-IL-12/13, anti-IL-23, anti-IL-36). Bij recalcitrante ulcera kunnen immunomodulerende middelen zoals dapson, mycophenolaatmofetil (MMF) of colchicine worden toegevoegd. Gezien de zeldzaamheid van het ziektebeeld is er voor de meeste genoemde middelen weinig bewijs.

Dit artikel geeft een overzicht van de huidige literatuur wat betreft behandeling van pyoderma gangrenosum met een blik op de toekomst.

SUMMARY

Pyoderma gangrenosum is a rare and serious ulcerating skin disease. It is associated with internal diseases in half of the cases, and often difficult to treat. The first line

systemic treatment options for moderate to severe or rapidly progressive disease are prednisone or ciclosporin. If these are not effective, conventional agents can be combined with or replaced by TNF inhibitors or other biologicals (anti-IL-1, anti-IL-17, anti-C5a, anti-IL-12/13, anti-IL-23, anti-IL-36). In recalcitrant ulcers, immunomodulatory agents such as dapsone, mycophenolate mofetil (MMF) or colchicine may be prescribed. Given the rarity of the disease, there is little evidence for most of the prescribed drugs. This article provides an overview of the current literature regarding the treatment of pyoderma gangrenosum.

TREFWOORDEN

Pyoderma gangrenosum - behandeling pyoderma gangrenosum - biologicals bij pyoderma gangrenosum

KEYWORDS

Pyoderma gangrenosum - treatment of pyoderma gangrenosum - biologicals for pyoderma gangrenosum

BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

- Lebwohl MG. Evaluating the role of histopathology in diagnosing pyoderma gangrenosum using Delphi and PARACELSUS criteria: a multicentre, retrospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2022;186(6):1035-7.
5. Maronese CA, Pimentel MA, Li MM, Genovese G, Ortega-Loayza AG, Marzano AV. Pyoderma gangrenosum: an updated literature review on established and emerging pharmacological treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(5):615-34.
 6. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, Mitchell E, Greenlaw N, Norrie J, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ.* 2015;350:h2958.
 7. Din RS, Tsiaras WG, Li DG, Mostaghimi A. Efficacy of systemic dapsone treatment for pyoderma gangrenosum: a retrospective review. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(10):1058-60.
 8. Li J, Kelly R. Treatment of pyoderma gangrenosum with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):565-9.
 9. Hrin ML, Bashyam AM, Huang WW, Feldman SR. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy to corticosteroids for the treatment of pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *Int J Dermatol.* 2021;60(12):e486-e92.
 10. Kontochristopoulos GJ, Stavropoulos PG, Gregoriou S, Zakopoulou N. Treatment of Pyoderma gangrenosum with low-dose colchicine. *Dermatology.* 2004;209(3):233-6.
 11. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut.* 2006;55(4):505-9.
 12. Ben Abdallah H, Fogh K, Vestergaard C, Bech R. Pyoderma gangrenosum and interleukin inhibitors: a semi-systematic review. *Dermatology.* 2022;238(4):785-92.
 13. Guenin SH, Khattri S, Lebwohl MG. Spesolimab use in treatment of pyoderma gangrenosum. *JAAD Case Rep.* 2023;34:18-22.
 14. Corallo CE, Coutsouvelis J, Morgan S, Morrissey O, Avery S. Dapsone for pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis - applying theory to clinical practice with a focus on drug interactions. *Drug Metab Pers Ther.* 2020;35(3).

CORRESPONDENTIEADRES

Jan Mekkes

E-mail: j.r.mekkes@amsterdamumc.nl



Dermatologische problematiek tijdens oncologische behandelingen: de kip of het ei?

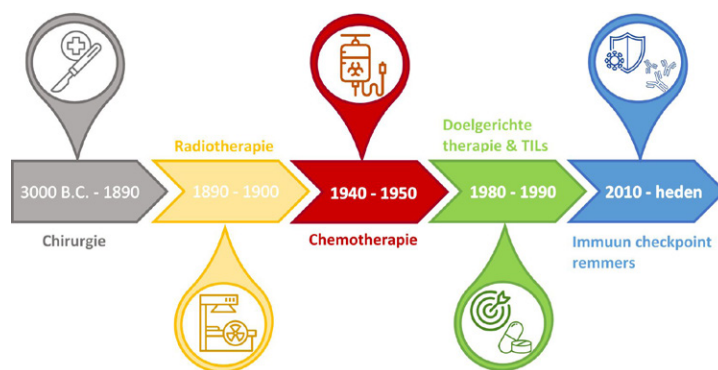
TV.M. Bruijn¹, Y.S. Elshot²

De hedendaagse beschikbaarheid van chemo-, radio-, hormonale, doelgerichte en immunotherapieën heeft het therapeutisch arsenaal van de oncoloog aanzienlijk verrijkt met als gevolg een betere levensverwachting voor oncologische patiënten. Desalniettemin weerspiegelt deze vooruitgang zich in een verhoogd aantal nieuwe dermatologische bijwerkingen als gevolg van deze oncologische behandelingen. De variatie aan klinische presentatie van huidafwijkingen is groot en kan serieuze gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven en het voortzetten van de antikankerbehandeling. Daarbij worden ook steeds meer langdurige, therapieresistente en in zeldzame gevallen 'serious cutaneous adverse reactions' of mogelijk paraneoplastische dermatosen waargenomen die niet goed onder controle te krijgen zijn met lokale of systemische corticosteroiden. Dit vereist intensieve begeleiding en een multidisciplinaire samenwerking onder leiding van een 'supportive oncodermatoloog'. Belangrijke doelen hierbij zijn het streven naar zowel doeltreffende behandeling van dermatologische complicaties als het waarborgen van gepast gebruik van kostbare systemische geneesmiddelen. We geven hier een introductie van het subspecialisme van 'supportive oncodermatologie'.

OPKOMST VAN SUPPORTIVE ONCODERMATOLOGY

Dankzij de voortdurende implementatie van nieuwe oncologische behandelingen is in de afgelopen 100 jaar de overlevingskans van patiënten met hematologische en solide tumoren aanzienlijk toegenomen (figuur 1). De eerste stap tot moderne oncologie vond plaats in de late 19e eeuw met de ontdekking van radiotherapie, maar de eerste echte doorbraak volgde pas in de jaren 1940 en 1950 met de ontwikkeling van klassieke cytostatica. De gestegen kennis omtrent kankerimmunologie reflecteert zich in een exponentiele toename van nieuwe oncologische geneesmiddelen die jaarlijks op de markt komen, waarbij centraal de immuun checkpoint-remmers in 2010. [1] Alleen al in 2023 heeft het European Medicine Agency (EMA) 25 nieuwe oncologische geneesmiddelen goedgekeurd in Nederland. [2]

De introductie van deze nieuwe oncologische geneesmiddelen gaat gepaard met diverse nieuwe bijwerkingen van de huid, haren en nagels, wat resulteert in een toenemende vraag om betrokkenheid van de dermatoloog (tabel 1). Er zijn meer dan 50 verschillende dermatologische bijwerkingen beschreven bij meer dan 30 kankerbehandelingen en dit aantal blijft groeien met elk nieuw middel dat op de markt komt. [3,4] In 2022 is reeds een gedetailleerd bijwerkingenoverzicht bij doelgerichte en immuuntherapie gepubliceerd. [5] De exponentiële toename van deze dermatologische problematiek resulteerde



Figuur 1. Geschiedenis van moderne oncologische behandelingen.

in 2006 in de oprichting van het subspecialisme 'supportive oncodermatologie' in de Verenigde Staten. Dit subspecialisme focust zich op de dermatologische zorg voor kankerpatiënten waarbij in stand houden van een goede kwaliteit van leven tijdens antikankerbehandelingen centraal staat. Daaropvolgend zijn meerdere internationale multidisciplinaire samenwerkingsverbanden opgericht in de vorm van de MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*) Skin Toxicity Study Group in de Verenigde Staten en de Taskforce Dermatology for Cancer patients van de EADV (*European Academy of Dermatology and Venereology*) in Europa. Deze

¹ Promovendus en anios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC/ Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC / Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek

Tabel 1. Mucocutane bijwerkingen van immuun checkpoint remmers en hun tijdsbeloop (in weken).

0-2	3-6	7-16	20+
	MPE ¹	Lichenoid / lichen planus-like EEM/SJS/TEN-like grensvlak dermatitis	Immunobulleuze dermatosen ² Papulopustuleuze dermatosen ³
	Pruritus	Vitiligo-like depigmentatie, poliosis, regressie van naevi, tumorale melanose Neutrofiele dermatosen ⁴	
Psoriasis (exacerbatie) Exacerbatie auto-immuun dermatosen			Alopecia areata
	Psoriasis (de novo) Panniculitis	Overig ⁵	
SCARs ⁶			
AGEP = acute generaliseerde exanthemateuze pustulose; DRESS = drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; MPE = maculopapuleus exantheem; SCARs = serious cutaneous adverse reaction; SJS/TEN = Stevens-Johnson syndroom; TEN = toxisch epidermale necrolyse			

¹ Klassiek o.b.v. een vacuolaire dermatitis zonder eosinofilie

² Bulleus pemphigoid, lichen planus pemphigoides, bulleuze lichen planus, lineaire IgA dermatose, slijmvliespemphigoid, IgA pemphigus

³ Acneiform, folliculitis, hidradenitis suppurativa

⁴ Syndroom van Sweet, pyoderma gangrenosum, subcorneale pustuleuze dermatose

⁵ 71% ≥ 3 maanden (mediaan 4.2; range 0.5-38): acantholytische dermatitis (Grover-like), CD30+ lymfomatoïde reacties, dermatomyositis-like, eczematueze dermatitis, eosinofiele fasciitis, fotosensitiviteit, granulomatus/sarcoid-like, lupus-like, mucositis, recall dermatitis, sclerodermoid-like, verhoogd infectierisico, xerostomie

⁶ SJS/TEN, DRESS, AGEP, erythrodermie

verbanden hebben als doel de samenwerking tussen dermatologen en oncologische zorgverleners te bevorderen en gericht onderzoek, klinische richtlijnen, beoordelingsinstrumenten, educatieve conferenties en gespecialiseerde dermatologische klinieken met een focus op de oncologische patiënt op te zetten. [6,7]

DILEMMA'S VAN DE 'SUPPORTIVE ONCODERMATOLOOG'

De 'supportive oncodermatoloog' specialiseert zich in het beheren van dermatologische problematiek bij oncologische patiënten waaronder bijwerkingen van kankerbehandelingen of paraneoplastische verschijnselen en speelt een ondersteunende rol in het oncologische zorgteam. Retrospectief onderzoek heeft aangetoond dat het consulteren van een gespecialiseerd 'supportive oncodermatoloog' bij geneesmiddelen-geïnduceerde mucocutane bijwerkingen gepaard gaat met aanzienlijke voordelen, waaronder betere naleving van huidtoxiciteit richtlijnen, minder onderbrekingen van oncologische behandelingen en herzieningen van de oorspronkelijke diagnoses gesteld door het primaire behandelteam. [7,8] Desondanks worden 'supportive oncodermatologen' nog steeds geconfronteerd met diverse uitdagingen in de klinische praktijk. Ten eerste wordt de toegenomen inzet van nieuwe oncologische geneesmiddelen en de groeiende toepassing van multimodale therapieën geassocieerd met een toename in de diversiteit van verschillende cutane bijwerkingen. Ten tweede treedt hierbij vaak vertraging op in twee vormen: patiëntvertraging en verwijzingsvertraging. Oncologische patiënten kunnen terughoudend zijn om huidproblemen te melden vanwege angst voor extra behandelingen, het stoppen van hun oncologische behandeling of simpelweg gebrek aan bewustzijn over de mogelijke ernst van deze bijwerkingen. Late verwijzingen kunnen ontstaan als gevolg van initiële behandeling van huid-

klachten door de oncoloog, gebrekkige communicatie tussen specialisten of lange wachttijden bij de dermatoloog. [7] Ten derde is het beheer van de dermatologische bijwerkingen een voortdurend dilemma. Hoewel het essentieel is om deze effectief te behandelen, moet er gezocht worden naar een delicate balans tussen beheersen van bijwerkingen en het handhaven van de effectiviteit van de oncologische behandeling, hierbij ook rekening houdende met de tumorbiologie. Uit een recent enquêteonderzoek onder Amerikaanse en Europese 'supportive oncodermatologen', blijkt dat 54% regelmatig meningsverschillen met de oncoloog hebben met betrekking tot de behandeling. [9] Als laatste bestaan er nog aanzienlijke gaten in de huidige literatuur met betrekking tot evidence-based behandelingen voor deze dermatologische bijwerkingen, gegevens over kosteneffectiviteit en gevalideerde instrumenten om de klinische impact van dermatologische interventies te meten. [7,10]

CLASSIFICATIE VAN TOXICITEITEN

Nauwkeurige classificatie van bijwerkingen is van wezenlijk belang voor zowel het initiëren van geschikte therapie als voor het beoordelen van klinische respons. Vanuit de oncologie wordt er veelvuldig gebruik gemaakt van de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), een classificatie- en gradatieschaal voor adverse events tijdens kankerbehandelingen. Versie 5.0 is de meest recente update (november 2017) en hanteert gradaties van 1 tot en met 5, waarbij elke graad overeenkomt met een specifieke beschrijving van de ernst van de bijwerking (tabel 2). [11] De meerderheid van de dermatologische bijwerkingen zijn over het algemeen mild (graad I-II) en goed behandelbaar. De 'supportive oncodermatoloog' komt in principe pas in beeld vanaf persisterend graad II of graad III+ waarbij vaak verdere histologische en klinische classificatie nodig is om de optimale therapeutische

Tabel 2. Algemene CTCAE gradatie voor dermatologische toxiciteit tijdens systemische oncolytica.

Gradatie	Definitie	Therapeutische consequenties
Graad 1 (Mild)	<10% BSA +/- milde symptomen - Geen invloed op ADL	Continueren oncologische behandeling
Graad 2 (Matig)	10-30% BSA +/- symptomen >30% BSA +/- milde symptomen - Beperkingen in instrumentele ADL	Continueren oncologische behandeling
Graad 3 (Ernstig)	>30% BSA + matige symptomen - Ernstige symptomen - Beperkingen in ADL m.b.t. zelfzorg	O.b.v. klinisch beeld e.v.t. tijdelijk onderbreken tot herstel naar graad 1 of 2
Graad 4	Potentieel levensbedreigend	Permanent staken oncologische behandeling
Graad 5	Overlijden t.g.v. 'adverse event'	

ADL = algemeen dagelijkse levensverrichtingen; BSA = body surface area;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

interventies te kunnen inzetten. Vanaf CTCAE-graad ≥ 3 kan het noodzakelijk zijn om de behandeling aan te passen, via dosisreductie, tijdelijke onderbreking, of volledig stop te zetten. In dergelijke gevallen kan dit een groot effect hebben op de prognose van de patiënt.

PARANEOPLASTISCHE VERSCHIJNSELEN

Naast geneesmiddelen-erupties wordt de 'supportive onco-dermatoloog' ook geconfronteerd met cutane manifestaties die ontstaan ten gevolge van maligne veranderingen elders in het lichaam, zogenoemde 'paraneoplastische verschijnselen'. Hierbij zijn deze huid-erupties zelf niet maligne, maar kunnen een klinische marker zijn van een nieuw onderliggende maligniteit, recidieven of progressieve ziekte van bekende maligniteiten. Onderliggende gedachte hierachter is dat deze optreden ten gevolge van veranderingen van verscheidene polypeptiden, hormonen, cytokines, antilichamen of groei-

factoren die gerelateerd zijn aan de tumor. [12] Ondertussen zijn er meer dan 50 dermatologische aandoeningen geïdentificeerd als potentiële paraneoplastische syndromen, die naar schatting voorkomen bij ongeveer 7-15% van de oncologische patiënten. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt tussen *obligaat* paraneoplastische dermatosen die in 100% van de gevallen geassocieerd zijn met maligniteit en *facultatieve* paraneoplastische dermatosen die in 3-30% zijn geassocieerd (tabel 3). [13] Net als bij (oncologische) geneesmiddelenreacties kan het lastig zijn om een directe correlatie vast te stellen tussen de cutane erupties en een onderliggende maligniteit. Verscheidene criteria zijn opgesteld om de waarschijnlijkheid van een causaal verband te beoordelen, zoals de Curthcriteria door Helen Ollendorff-Curth of de criteria van McLean et al waarbij centraal staat: 1) het ontstaan van de dermatose doet zich voor na de ontwikkeling van de maligniteit, en 2) zowel de dermatose als het onderliggende maligniteit vertonen een

Tabel 3. Overzicht van bekende obligate en facultatieve paraneoplastische dermatosen.

	Obligaat	Facultatief
Hyperkeratotisch en proliferatief	Acanthosis nigricans maligna Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndroom) Acanthosis palmaris ('tripe palms') Ichthyosis acquisita Floride cutane papillomatose	Leser-Trélat syndroom Keratoderma palmoplantaris
Inflammatoir	Erythema gyratum repens Erythema migrans necroticans (glucagonoma syndroom)	Dermatomyositis Erythrodermie Syndroom van Sweet Pancreatische panniculitis
Bulleus	Paraneoplastische pemphigus	Slijmvlies pemphigoid Lineaire IgA dermatose
Pigmentatiestoornissen	Diffuse melanosis cutis Ectopische Cushing Melanoma-associated vitiligo	
Purpura en petechiën		Amyloidose Vasculitis Syndroom van Trousseau (tromboflebitis migrans)
Haar-/nagel veranderingen	Hypertrichosis lanuginosa acquisita	Trommelstokvingers (clubbed fingers)
Overig	Pityriasis rotunda	Fenomeen van Raynaud Flushing Multicentrische reticulohistiocytose Pruritus

parallel klinisch beloop, waarbij cutane symptomen verdwijnen bij (complete) remissie en opnieuw verschijnen bij recidief of progressie. [12,14]

TOEKOMST

Het subspecialisme 'ondersteunende dermatologie' beslaat een groeiend, complex landschap waarbij de frequentie en de complexiteit van de casuïstiek alleen maar toeneemt. Dermatologische bijwerkingen kunnen zich op zeer diverse manieren manifesteren en grote gevolgen hebben voor de oncologische behandeling en de kwaliteit van leven van de patiënt. Dagelijkse uitdagingen blijven het ontbreken van gevalideerde meetinstrumenten en evidence-based richtlijnen voor de behandelingen van complexe huidreacties. Op internationaal niveau wordt steeds intensiever samengewerkt om gericht onderzoek te verrichten, casuïstiek te bundelen, registraties te coördineren en richtlijnen op te stellen. Desondanks komt de vraag naar gepast of zinnig gebruik van vaak off-label en kostbare behandelingsmethoden naar voren. Dit onderstreept de noodzaak van een gebalanceerde benadering bij de toepassen van deze behandelingen.

TREFWOORDEN

Supportive oncodermatologie - toxiciteit – bijwerkingen – immunotherapie – doelgerichte therapie – chemotherapie, paraneoplastisch

BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium. *Front Pharmacol*. 2018;9:1300.
2. (EMA) EMA. Human medicines: highlights of 2023.2024.
3. Deutsch A, Leboeuf NR, Lacouture ME, McLellan BN. Dermatologic adverse events of systemic anticancer therapies: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:485-500.
4. Balagula Y, Rosen ST, Lacouture ME. The emergence of supportive oncodermatology: the study of dermatologic adverse events to cancer therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):624-35.
5. Elshot YS. Dermatologische bijwerkingen van 'targeted'- en immunotherapie: 2022 UPDATE. *Nederlands tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. 2022;Jaargang 32(Nummer 9):31-5.
6. Choi J, Anderson R, Blidner A, Cooksley T, Dougan M, Glezerman I, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of severe dermatological toxicities from checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer*. 2020;28(12):6119-28.
7. Long V, Choi EC, Tan CL. Supportive oncodermatology-a narrative review of its utility and the way forward. *Support Care Cancer*. 2021;29(9):4931-7.
8. Thompson LL, Said JT, Li EB, Yoon J, Krasnow NA, Molina GE, et al. Diagnostic accuracy of general dermatologists and supportive oncodermatologists for biopsied cutaneous immune-related adverse events. *Support Care Cancer*. 2022;30(10):7827-31.
9. Freitas-Martinez A, Apalla Z, Fattore D, Fida M, Bang AS, Smith J, et al. Supportive oncodermatology practices in Europe and the USA. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023.
10. Behroozian T, Fatima S, Finkelstein S, Kanee L, Bonomo P, Wolf JR, et al. Current quality of life assessment tools may not fully address dermatological adverse events from anti-cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2022;30(12):9681-5.
11. US Department of Health and Human Services NIOH, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5. 2017.
12. Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC, Lucas IC, Freitas AF, Oliveira SM, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):9-22.
13. Caccavale S, Brancaccio G, Agozzino M, Vitiello P, Alfano R, Argenziano G. Obligate and facultative paraneoplastic dermatoses: an overview. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8(3):191-7.
14. McLean DI. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Arch Dermatol*. 1986;122(7):765-7.

CORRESPONDENTIEADRES

Tristan Bruijn

E-mail: t.bruijn@amsterdamumc.nl / t.bruijn@nki.nl



Van de regen in de drup: dupilumab geïnduceerde psoriasis

M.F. Hofhuis¹, M.B.M. Teunissen², P.I. Spuls³, L.A.A. Gerbens⁴

Een 29-jarige man met ernstig constitutioneel/atopisch eczeem wordt met goed resultaat behandeld met dupilumab totdat hij na 22 maanden een artritis van zijn knie en psoriatiform huidbeeld ontwikkelt. In dit artikel beschrijven we de casus en het mechanisme achter paradoxale psoriasis bij het gebruik van dupilumab. Een mogelijk fenomeen in het spectrum van Th2-Th17 polarisatie.

CASUS

Een 29-jarige man is sinds de leeftijd van 15 jaar bij ons onder behandeling in verband met, histologisch bewezen, ernstig constitutioneel/atopisch eczeem (AE) volgens de UK working party criteria. Zijn voorgeschiedenis bestaat uit leverfunctiestoornissen bij steatose en hyperlipidemie. De dermatologische voorgeschiedenis omvat non-segmentale vitiligo en lichen planus. Naast het AE heeft hij een atopische constitutie met hooikoorts en astma en er is sprake van familiale atopie.

Na falen van topische corticosteroiden, calcineurineremmers, koolteerpreparaten en NB-UVB lichttherapie werd na overleg met de MDL-arts gestart met systemisch methotrexaat. Vanwege fors stijgende leverenzymen (ALAT 230) werd dit na een maand gestaakt, waarna patiënt terugviel op topische therapie. In overleg met patiënt werd september 2020 behandeling met dupilumab geïnitieerd. Bij aanvang had patiënt een Eczema Area and Severity index (EASI) van 33,15 (overeenkomend met ernstig AE) (afbeelding 1) en een Investigator Global Assessment (IGA) score van 3 met redelijk effect 36 weken na start dupilumab (EASI 13,2 (matig AE); IGA 2).

Na 22 maanden behandeling met dupilumab 300 mg om de 2 weken ontwikkelde patiënt plots een artritis van de rechterknie. Er wordt door de orthopedie gedacht aan een septische artritis waarop dupilumab wordt gestaakt. Kort daarop ontstaat er een uitgebreid psoriatiform huidbeeld met scherp begrensde erythemasquameuze plaques op de scalp, romp, extremiteiten en subunguale hyperkeratose (afbeelding 2 en 3). We namen een biopsie en verwezen patiënt naar de reumatologie. Histopathologisch onderzoek toont parakeratose met daarin neutrofiële granulocyten, acanthose in epidermis, dermaal perivasculair lymfocytair ontstekingsinfiltraat; er wordt geen spongiose of eosinofilie gezien. De diagnose psoriasis



Afbeelding 1. Eczemateuze plaques op de ventrale zijde van de romp bij start dupilumab.

vulgaris (et capitis et unguium) wordt gesteld. Familiair komt geen psoriasis voor. Patiënt gaat conditioneel snel achteruit met algehele malaise, 25kg gewichtsverlies en pijn en stijfheid in meerdere gewrichten waardoor hij tijdelijk rolstoel gebonden raakte. Door de reumatoloog werd de diagnose artritis psoriatica met polyartritis gesteld, en wordt in gezamenlijk overleg gekozen voor behandeling met adalimumab.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

² Universitair docent en immunoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

³ Hoogleraar evidence-based dermatologie en dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC en Huid Medisch Centrum



Afbeelding 2. Psoriatiforme plaques op de ventrale zijde van de romp na 22 maanden dupilumab.



Afbeelding 3. Psoriatiforme plaques op de knieën van de romp na 22 maanden dupilumab.

BESPREKING

Dupilumab is een volledig humaan IgG4 monoklonaal antilichaam, bindt aan de interleukine (IL)-4 receptor alfa keten (IL-4R α), en blokkeert zo de signaaltransductie van zowel IL-4 als IL-13, die een belangrijke rol spelen bij humane ziekten met type 2 inflammatie, zoals AE. [1] Dupilumab is de eerste door de EMA goedgekeurde biological voor volwassen patiënten met matig tot ernstig, moeilijk behandelbaar AE die onvoldoende reageren op lokale therapie en bij therapie falen op ten minste één oraal conventioneel immunosuppressivum. Het wordt nu ook vergoed voor adolescenten (12-17 jaar) en kinderen vanaf 6 maanden. Daarnaast is het geregistreerd voor de behandeling van ernstig astma, chronische rhinosinitis met neuspoliepen, prurigo nodularis en eosinofiele oesofagitis. [1]

De effectiviteit van dupilumab is zowel in RCTs als in register studies aangetoond. [2] Bijwerkingen van dupilumab zijn veelal mild. De meeste vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn reacties op de injectieplaats, dupilumab-induced ocular surface disease, (allergische) conjunctivitis, artralgie, orale herpes en eosinofilie. [1] Minder vaak voorkomende, cutane bijwerkingen zijn onder andere erytheem van het gezicht, psoriasis, alopecia areata en vitiligo. [3,4] In 2018 werd een eerste casus van dupilumab geassocieerde erythroderme psoriasis beschreven [5], gevolgd door meer vergelijkbare casus van dupilumab geïnduceerde psoriasis of psoriatiforme dermatitis. In een scoping review van Su en Zeng uit augustus 2023 werden 47 casus van dupilumab geïnduceerde psoriasis beschreven, waarvan 44 de novo casus en 3 exacerbaties van pre-existente psoriasis. De meeste patiënten (93,6%, 44/47) ontwikkelden psoriatiforme klachten binnen 1 jaar na aanvang van de behandeling met dupilumab. Er waren enkele gevallen waarbij deze klachten zich pas na 1,5 jaar of zelfs 2,5 jaar uitten. [6] De incidentie wordt beschreven tussen de 1,88% (7/373) en 3,33% (3/90) in de geïnccludeerde studies. Deze cijfers lijken overeen te komen met de algemene prevalentie van psoriasis (2-3%), wat suggereert dat AE-patiënten eenzelfde genetisch risico op psoriasis hebben als de algemene bevolking.

KLINISCH BEELD

Dupilumab geïnduceerde psoriasis wordt gekenmerkt door typische psoriatiforme papels en plaques die ontstaan tijdens de behandeling met dupilumab. Ook guttata, erythroderme en pustulaire psoriasis worden beschreven. Bij volwassenen zijn de meest aangedane gebieden de extremiteiten (vooral bilateraal de strekzijden) (77,1%), daarnaast worden romp (37,1%) en scalp (31,4%) beschreven. Bij kinderen zijn de extremiteiten (77,8%) het meest aangedaan gevolgd door het gezicht en de nek (55,6%). Palmaire, plantaire en nagelafwijkingen worden beschreven meestal in combinatie met andere locaties. De psoriatiforme plaques verschijnen vaak op gebieden waar eerder geen AE werd gezien. Een huidbiopt is meestal niet nodig. Histopathologisch onderzoek heeft grote overlap met de histologie van psoriasis vulgaris met parakeratose, hyperkeratose, acanthose van de epidermis, verwijde capillairen en lymfocytair ontstekingsinfiltraat in de dermis. Soms kan milde spongiose worden gezien.

TEGENGESTELDE UITERSTEN VAN ÉÉN SPECTRUM

De aanwezigheid van grote hoeveelheden IL-17, geproduceerd door type-17 CD4 helper T-cellen (Th17), type-17 CD8 cytotoxische T-cellen (Tc17) en groep-3 innate lymphoid cells (ILC3), wordt gezien als de belangrijkste oorzaak van psoriasis. Psoriasis laesies worden ook gekenmerkt door een chronische overproductie van IL-23 door dendritische cellen. IL-23 is een cruciaal cytokine dat nodig is om T-cellen en ILC3 te activeren tot IL-17 productie, en is tevens belangrijk als overlevingsfactor voor T17-cellen. De cruciale rol van de IL-23/IL-17 route in de pathogenese van psoriasis wordt onderstreept door de klinische waarneming dat de meeste psoriasispatiënten succesvol kunnen worden behandeld met anti-IL17 of anti-IL-23 biologics, waarbij remissiepercentages van 61-91% (PASI 75) en 35-75% (PASI 90) kunnen worden behaald. [7] Verder wordt

er in de laesies overmatig tumor necrosis factor alfa (TNF- α) geproduceerd door geactiveerde T-cellen, dendritische cellen en keratinocyten. TNF- α stimuleert de IL-23 productie door dendritische cellen en in synergie met IL-17 stimuleert TNF- α keratinocyten tot productie van pro-inflammatoire cytokinen en chemokinen, die meer Th17 en Tc17 cellen en dendritische cellen naar de plaats van ontsteking rekruteren, waardoor een zichzelf versterkende feedback loop ontstaat. Dit verklaart hoe toepassing van anti-TNF- α therapie op een indirecte wijze de IL-23/IL-17 route kan inhiberen.

Bij AE is er sprake van een overmatige type 2 immuunrespons en disfunctioneren van de huidbarrière (bijvoorbeeld door filaggrine mutaties) waardoor inflammatie gepromoot wordt alsmede het secreteren van thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-25 en IL-33 door keratinocyten. [8] Deze cytokinen activeren Th2 cellen en ILC2 tot een verhoogde productie van IL-4 en IL-13 die diverse typen cellen kunnen activeren en de type 2 immuunrespons in stand houden. TSLP en IL-4 manipuleren dendritische cellen tot het activeren van Th2 cellen en dragen zo in belangrijke mate bij aan het ontstaan en versterken van de type 2 immuunrespons (afbeelding 4).

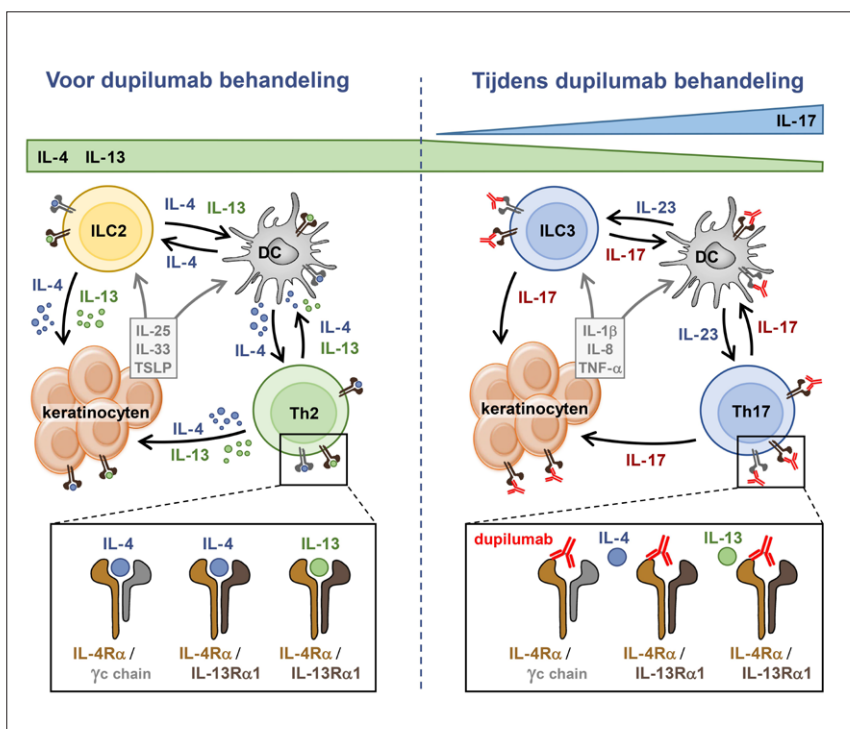
AE en psoriasis zijn beide inflammatoire huidziekten veroorzaakt door een disbalans in de immuunrespons en beide worden gemedieerd door overactieve, sterk gepolariseerde T-cellen, dendritische cellen en andere lokale immuuncellen, maar met opmerkelijk verschil dat AE wordt gekenmerkt door dominantie van Th2 cellen, terwijl psoriasis wordt getypeerd door gepolariseerde Th17 cellen. Gebaseerd hierop is recent een interessant paradigma geponeerd waarin wordt gesuggereerd dat AE en psoriasis geen separate ziekten zijn, maar twee tegengestelde polen van één Th2–Th17 polarisatiespectrum.

[9] Tussen deze twee extreme tegenpolen zijn er ziektebeelden waar laesionale T-cellen variabele polarisatieraden vertonen en daardoor overlappende ziektekenmerken kunnen creëren. Bijvoorbeeld bij pediatrisch AE en chronisch AE bij volwassenen zijn in de laesionale huid naast Th2 cellen ook Th17 cellen aanwezig. Bij Aziatische patiënten met AE zijn verschillende psoriasissenmerken terug te vinden waaronder Th17 cellen, neutrofiële infiltratie, acanthosis en foci van parakeratosis. [10]

Aanvullende support voor dit paradigma komt van een recent overzichtsartikel waarin een serie casuïstieken wordt beschreven over psoriasispatiënten die paradoxaal eczeem ontwikkelden na behandeling met biologicals die de IL-23/IL-17 route blokkeren. En vice versa zijn er case reports waarin wordt beschreven dat biologicals die IL-4/IL-13 functioneel blokkeren, zoals dupilumab en tralokinumab, kunnen zorgen voor een verschuiving van Th2-gemedieerde eczematieuze inflammatie naar een psoriatiform ziektebeeld waarin gepolariseerde Th17 cellen centraal staan. [6,11,12]

MECHANISME PARADOXALE PSORIASIS BIJ GEBRUIK DUPILUMAB

Om te begrijpen hoe paradoxale psoriasis kan ontstaan bij AE-patiënten na therapie met dupilumab is het belangrijk om zich te realiseren dat IL-4 en IL-13 beide een negatief effect hebben op de IL-23/IL-17 route en ontwikkeling van Th17 immuniteit. IL-4 remt de IL-23 productie van dendritische cellen waardoor hun potentie om Th17 cellen te stimuleren tot IL-17 productie wordt geremd. [13] IL-13 limiteert eveneens de potentie van dendritische cellen om Th17 cellen te activeren. [14] Verder is in een single-center klinische trial met 20 psoriasispatiënten aangetoond dat meer dan 50% van de patiënten



Afbeelding 4 Verstoring van de epidermale barrière bij genetisch-gepredisponeerde atopische individuen stimuleert keratinocyten tot productie van diverse cytokinen, waaronder type 2 cytokinen IL-25, IL-33 en TSLP welke ILC2 activeren tot expressie van IL-4 en IL-13. In de context van een dergelijk cytokine micromilieu zullen de dermale dendritische cellen (DC) voornamelijk Th2 cellen activeren tot proliferatie en productie van IL-4 en IL-13. De laatste twee genoemde cytokinen remmen de IL-23 productie van DC. Er zijn twee verschillende IL-4 receptoren, beide heterodimeren: een IL-4R α keten gecombineerd met een common gamma (γ c) keten en IL-4R α gecombineerd met een IL-13R α 1 keten. Laatstgenoemde receptor kan ook IL-13 binden. Dupilumab bindt specifiek aan de IL-4R α keten en blokkeert zowel de IL-4 als IL-13 signaalroute. Door de blokkade van IL-4 en IL-13 verandert het cytokineprofiel van keratinocyten en zijn dermale DC weer in staat tot IL-23 productie en het activeren van Th17 cellen en ILC3. Bij een kleine minderheid van de AE-patiënten is er een overmatig verhoogde productie van IL-23/IL-17 na dupilumab therapie waardoor een paradoxale psoriatiforme reactie kan ontstaan. Bij deze patiënten met paradoxale psoriasis verdwijnt de IL-4/IL-13 expressie niet volledig. De co-existentie van hoge IL-23/IL-17 en persistente IL-4/IL-13 expressie illustreert dat paradoxale psoriasis een intermediaire entiteit is in het Th2–Th17 polarisatiespectrum.

een aanzienlijke verbetering van de PASI score lieten zien na behandeling met recombinant IL-4 wat geassocieerd was met het verschijnen van Th2 cellen in de laesie. [15] Blijkbaar zijn de T-cellen die in de psoriasis plaque infiltreren nog flexibel en kunnen in de richting van Th2 gepolariseerd worden.

Dupilumab bindt aan de IL-4 receptor alfa keten (IL-4R α) die onderdeel uitmaakt van de IL-4 receptor (IL-4R α / γ c) en IL-4/IL-13 receptor (IL-4R α /IL-13R α 1) wat de binding van zowel IL-4 als IL-13 aan de receptor kan voorkomen (afbeelding 4). Door deze blokkade kunnen de dendritische cellen de productie van IL-23 verhogen en Th17 cellen en ILC3 activeren tot een verhoogde productie van IL-17 waardoor psoriatische paradoxale reacties kunnen worden getriggert. [6] Of de paradoxale psoriasis werkelijk zal ontstaan is afhankelijk van meerdere factoren zoals omgevingsfactoren en genetische predispositie. Opvallend bij paradoxale psoriasis is dat de IL-4/IL-13 expressie niet volledig verdwijnt maar co-existeert met hoge expressie van IL-23/IL-17. Hiermee past paradoxale psoriasis als apart intermediair ziektebeeld in een Th2–Th17 polarisatiespectrum.

THERAPEUTISCH BELEID

Protocolen voor paradoxale huidreacties zoals dupilumab geïnduceerde psoriasis bestaan niet. Behandeling kan worden afgeleid van reguliere richtlijnen voor psoriasis vulgaris, met als doel het verlichten van huidafwijkingen (en eventuele artritis psoriatica zoals bij onze patiënt) terwijl het AE onder controle blijft. Hierbij zal de ernst van de dupilumab geïnduceerde psoriasis tegenover de therapeutische effecten van AE moeten worden afgewogen. Bij onze casus was er geen klinisch beeld van AE meer aanwezig.

Bij ernstige dupilumab geïnduceerde psoriasis wordt geadviseerd dupilumab te staken, wat in 48% van de in de literatuur beschreven casus gebeurde, vaak (mede) op verzoek van de patiënt. Herstart van dupilumab wordt niet geadviseerd vanwege het risico op reactivatie van de psoriasis [6].

Janus kinase (JAK) remmers zijn potentiële behandelingen bij patiënten met zowel AE als psoriasis; dit zou als optie overwogen kunnen worden voor dupilumab geïnduceerde psoriasis (gerapporteerd zijn baricitinib en upadacitinib). Combinatie behandeling van dupilumab met een andere biological (zoals guselkumab, secukinumab, adalimumab) is mogelijk een veelbelovende optie; er zijn tot nu toe circa 15 casus beschreven, maar lange termijn follow-up ontbreekt nog. [6] Topicaal tapinarof, een aryl hydrocarbon (AHC) receptor remmer, door de FDA goedgekeurd voor plaque psoriasis en momenteel onderzocht voor AE (fase 3), lijkt effectief te zijn bij mild tot matige ernst.

TERUG NAAR DE CASUS

Adalimumab werkte goed tegen de artritis, maar onvoldoende op de psoriatische plaques. Binnen 2 maanden werd daarom overgestapt op secukinumab 300mg 1x keer per maand, gecombineerd met topicale therapie op ons dagbehandelingscentrum. Helaas met onvoldoende effect, waarna methotrexaat 10mg per week werd opgestart. Na 4 maanden stagneert de verbetering van het huidbeeld en ervoer patiënt veel jeuk

en schilfering. In maart 2023 werd secukinumab vervangen door guselkumab 100mg/ml s.c. iedere 8 weken, gecombineerd met methotrexaat 15mg per week. Vanwege verslechtering van het huidbeeld en de artritis is recent het interval van guselkumab verkort naar iedere 6 weken en methotrexaat opgehoogd naar 20mg per week. Tot op heden zijn geen leverenzymstoornissen opgemerkt. Topicaal gebruikt patiënt corticosteroïden klasse III in pulse schema en tacrolimus 0,1% zalf voor het gelaat. Hiermee lijken zowel de huid als de artritisklachten voorlopig onder controle (afbeelding 5).



Afbeelding 5. Ventrale zijde van de romp onder guselkumab 100mg/ml s.c. iedere 6 weken in combinatie met methotrexaat 20mg per week

DISCUSSIE

Paradoxale reacties, zoals de ontwikkeling van psoriasis, bij TNF- α remmers voorgeschreven voor reumatische aandoeningen zijn ons bekend. Als voorschrijvers van biologicals voor AE en psoriasis is het belangrijk je bewust te zijn dat deze ook paradoxale reacties kunnen geven. Het precieze immunologische mechanisme moet nog opgehelderd worden, maar er zijn aanwijzingen dat beide ziekten twee tegengestelde polen van een Th2–Th17 polarisatiespectrum vormen die door biologicals beïnvloed kunnen worden. Dit proces wordt beïnvloed door verschillende factoren, waaronder omgevingsfactoren en genetische predispositie.

Voor de toekomst is het van belang om patiënten op biologicals te blijven registreren in landelijke registers zoals TREAT NL/BE, BioDay en BioCAPTURE. Zo kunnen we de langetermijn effecten zien en vragen beantwoorden zoals: Is opstarten van dupilumab een contra-indicatie bij pre-existente psoriasis? Gaan we vaker paradoxale reacties zien nu we steeds eerder gaan behandelen? Wat gebeurt er met geïnduceerde psoriasis wanneer je dupilumab stopt? Wat is de beste behandeling? Een goede indicatiestelling voor behandeling met dure geneesmiddelen zoals biologicals is van belang voor passende zorg.

SAMENVATTING

Dupilumab blokkeert de IL-4 en IL-13 signaaltransductie. Hierdoor kan de IL-23 productie door dendritische cellen worden verhoogd waardoor Th17 cellen en ILC3 geactiveerd worden, met als gevolg productie van IL-17 waardoor een paradoxale psoriatische reactie kan worden getriggerd. De daadwerkelijke paradoxale reactie is afhankelijk van omgevingsfactoren en genetische predispositie. Bij patiënten met paradoxale psoriasis verdwijnt de IL-4/IL-13 expressie niet volledig. De co-existentie van hoge IL-23/IL-17 en persistente IL-4/IL-13 expressie illustreert dat paradoxale psoriasis een intermediaire entiteit is in het Th2–Th17 polarisatiespectrum. Behandelingsopties voor dupilumab-geïnduceerde psoriasis zijn vergelijkbaar met die voor psoriasis vulgaris. Het staken van dupilumab wordt aanbevolen bij ernstige gevallen, en alternatieve therapieën zoals Janus kinase (JAK)-remmers kunnen worden overwogen. Combinatietherapieën met andere biologicals worden tevens geprobeerd.

SUMMARY

Dupilumab blocks IL-4 and IL-13 signal transduction. This can increase IL-23 production by dendritic cells, activating Th17 cells and ILC3, resulting in IL-17 production and triggering a paradoxical psoriatic reaction. The actual paradoxical reaction depends on environmental factors and genetic predisposition. In these patients with paradoxical psoriasis, IL-4/IL-13 expression does not completely disappear. The coexistence of high IL-23/IL-17 and persistent IL-4/IL-13 expression

illustrates that paradoxical psoriasis is an intermediate entity in the Th2–Th17 polarization spectrum. Treatment options for dupilumab-induced psoriasis are similar to those for psoriasis vulgaris. Discontinuation of dupilumab is recommended in severe cases, and alternative therapies such as Janus kinase (JAK) inhibitors can be considered. Combination therapies with other biologicals are among the treatment options.

LEERPUNTEN

- Wees je bewust van het risico op ontstaan van paradoxale reacties bij het gebruik van biologicals, waaronder dupilumab geïnduceerde psoriasis.
- Atopisch eczeem en psoriasis zijn mogelijk twee tegengestelde polen van een Th2–Th17 polarisatiespectrum die door biologics van het ene uiterste naar het andere kunnen overgaan.
- Registratie van paradoxale reacties in landelijke registers is van belang om meer inzicht te krijgen over de te verwachten incidentie van deze reacties bij de toenemende mate van voorschrijven van biologicals voor vrijwel alle leeftijden.

TREFWOORDEN

Dupilumab - dupilumab geïnduceerde psoriasis - paradoxale psoriasis - paradoxale reacties – biologicals

BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. (2024) S. Dupixent 300 mg oplossing voor injectie SmPC. [Available from: https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_nl.pdf.
2. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):523-32.
3. Napolitano M, Fabbrocini G, Patrino C. Dupilumab-associated cutaneous adverse events among adult patients with atopic dermatitis: A retrospective study. *J Dermatol.* 2023;50(7):880-7.
4. Musters AH, van Lookeren FL, van der Gang LF, et al. Real-world reported adverse events related to systemic immunomodulating therapy in patients with atopic dermatitis: Results from the TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(3):530-42.
5. Tracey EH, Elston C, Feasel P, Piliang M, Michael M, Vij A. Erythrodermic presentation of psoriasis in a patient treated with dupilumab. *JAAD Case Rep.* 2018;4(7):708-10.
6. Su Z, Zeng YP. Dupilumab-associated psoriasis and psoriasiform manifestations: a scoping review. *Dermatology.* 2023;239(4):646-57.
7. Ghoreschi K, Balato A, Enerback C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10275):754-66.
8. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1.
9. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol.* 2017;48:68-73.
10. Noda S, Suarez-Farinas M, Ungar B, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1254-64.
11. Paolino G, Di Nicola MR, Brianti P, Bianchi VG, Mercuri SR. New onset atopic dermatitis and psoriasis in the same patients under biologic treatments: The role of systemic treatments as a possible trigger. *Dermatol Ther.* 2022;35(11):e15814.
12. Balakirski G, Burmann SN, Hofmann SC, Kreuter A. Paradoxical tralokinumab-induced psoriasis in a patient with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2023;34(1):2258240.
13. Guenova E, Skabytska Y, Hoetzenecker W, et al. IL-4 abrogates T(H)17 cell-mediated inflammation by selective silencing of IL-23 in antigen-presenting cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(7):2163-8.
14. Mayer JU, Hilligan KL, Chandler JS, et al. Homeostatic IL-13 in healthy skin directs dendritic cell differentiation to promote T(H)2 and inhibit T(H)17 cell polarization. *Nat Immunol.* 2021;22(12):1538-50.
15. Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, et al. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med.* 2003;9(1):40-6.

CORRESPONDENTIEADRES

Mijke Hofhuis

E-mail: m.f.hofhuis@amsterdamumc.nl



Rationale voor therapeutische toepassing van JAK-remmers bij vitiligo

M.B.M. Teunissen

Vitiligo is een progressieve huidziekte met een wereldwijde prevalentie van 0,5–2%, gekenmerkt door scherp-begrensde gedepigmenteerde maculae, veroorzaakt door eliminatie van pigment-producerende melanocyten in de aangedane huid. Hoewel de exacte etiologie van de melanocytdestructie nog onbekend is, lijken meerdere factoren een rol te spelen, zoals omgevings- en genetische factoren, oxidatieve stress, metabolische afwijkingen en inflammatie. Vitiligo wordt gezien als een auto-immuunziekte waarbij eigen melanocyten als lichaamsvreemd worden herkend door het immuunsysteem en een afweerreactie tegen melanocyten ontstaat. Auto-reactieve CD8 T-cellen spelen een hoofdrol bij deze immuunrespons evenals verschillende cytokinen, zoals interferon- γ (IFN- γ), interleukinen (IL) en chemokinen. Binding van cytokinen aan hun cytokinereceptor leidt tot intracellulaire triggering van Janus kinase (JAK) enzymen. Enkele cytokinen die essentieel betrokken zijn bij de initiatie en ontwikkeling van vitiligo gebruiken deze JAK gemedieerde signaaltransductie. Interferentie van deze activeringsroute door JAK-remmers lijkt daarom een veelbelovende therapeutische optie om de progressie van vitiligo te remmen. De eerste door de EMA goedgekeurde JAK-remmer, ruxolitinib crème (Opzelura) laat een substantiële repigmentatie zien na topicale applicatie en onderschrijft de gunstige therapeutische waarde van JAK-remmers bij vitiligo.

PATHOGENESE

Om te begrijpen waarom JAK-remmers als veelbelovende therapie voor vitiligo kunnen worden beschouwd is het belangrijk om eerst de rol van het immuunsysteem in de pathogenese van vitiligo te begrijpen en welke rol cytokinen spelen in de overactieve immuunrespons die tot vitiligo leidt. In de afgelopen decades zijn er verschillende theorieën geponeerd om het verlies van melanocyten in de vitiligolaesies te verklaren. [1,2] Zo is er de neurale theorie waarbij wordt uitgegaan van een neurochemische mediator, afkomstig van zenuwuiteinden en toxisch voor nabijgelegen melanocyten. De zelfdestructie theorie gaat ervan uit dat melanocyten tijdens het melanogenese-proces bepaalde stoffen produceert welke toxisch zijn voor cellen zelf. Volgens de theorie van de defecte adhesie laten melanocyten los van de omringende keratinocyten waarna ze transepidermaal geëlimineerd worden. Alle genoemde theorieën kunnen gelijktijdig plaatsvinden wat ook wel de convergentietheorie wordt genoemd. Tegenwoordig wordt algemeen

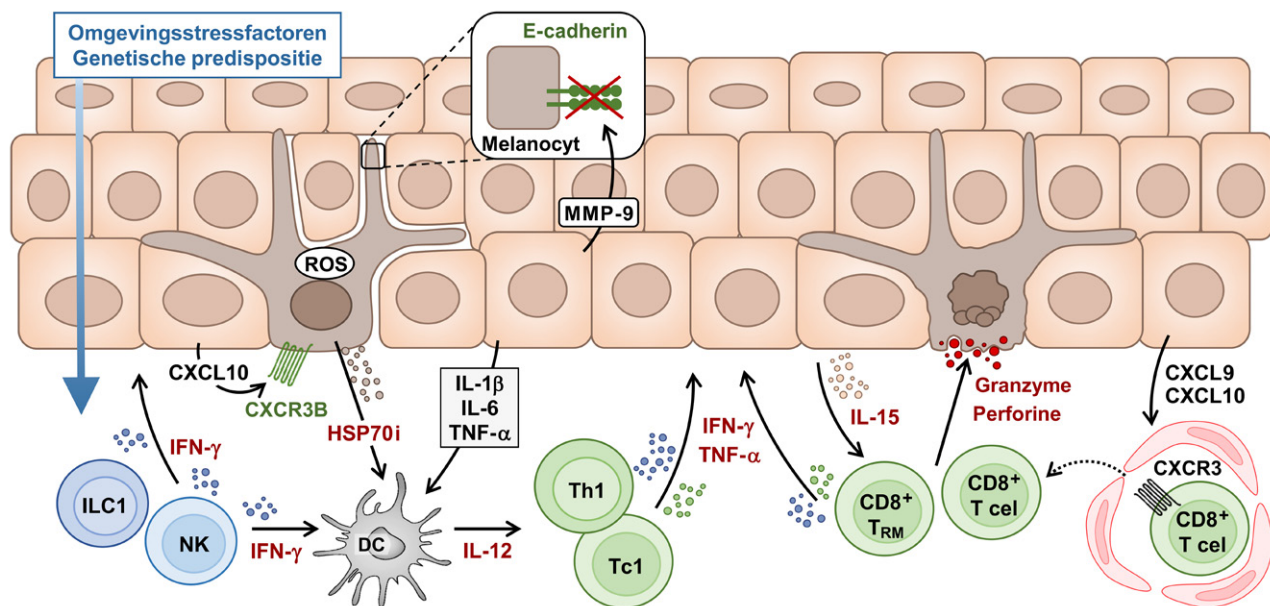
aangenomen dat vitiligo een auto-immuunziekte is waarbij de melanocyten gedood worden door autocytoxische CD8 T-cellen, die specifiek gericht zijn tegen antigene determinanten van de melanocyt.

Naast een duidelijke genetische predispositie, zijn er bij vitiligo ook intrinsieke afwijkingen gevonden, niet alleen in melanocyten, maar ook in keratinocyten en fibroblasten, en zelfs in de niet-laesionale huid. [1,2] Vitiligo melanocyten hebben een verhoogde aanmaak van zogenoemde *reactive oxygen species* (ROS) en tegelijkertijd verminderde antioxidant mechanismen wat ze gevoeliger maakt voor oxidatieve stress. Uit beschadigde melanocyten komen diverse factoren vrij die het immuunsysteem activeren, waaronder *inducible heat shock protein 70* (HSP70i), een gevaarsignaal dat dendritische cellen moduleert waardoor ze auto-reactieve T-cellen gaan activeren. [3] Het belang van HSP70i bij vitiligo is in experimentele muismodellen aangetoond waarbij werd laten zien dat behandeling met een gemuteerd HSP70i depigmentatie kon voorkomen en ook herstel van pigmentatie kon worden bereikt. [4]

ROL VAN CYTOKINEN

Een belangrijke rol bij het initiëren van vitiligo wordt vervuld door interferon gamma (IFN- γ) die in grote hoeveelheden wordt geproduceerd door *natural killer* (NK) cellen en groep-1 *innate lymphoid cells* (ILC1) wanneer ze gestimuleerd worden met stress factoren zoals ROS en HSP70i. [5] NK-cellen en ILC1 worden beide in verhoogde frequenties aangetroffen in huid en bloed van vitiligopatiënten. IFN- γ stimuleert keratinocyten tot een verhoogde productie van pro-inflammatoire cytokinen zoals tumor necrosis factor alfa (TNF- α), interleukine-1 bèta (IL-1 β), IL-6 en IL-15 (figuur 1). Verder stimuleert IFN- γ keratinocyten tot een verhoogde productie van chemokinen, in het bijzonder CXCL9 en CXCL10, die belangrijk zijn voor het rekruteren van T-cellen, waaronder auto-reactieve CD8 T-cellen. De receptor voor beide chemokinen is CXCR3 en wordt op de celmembraan tot expressie gebracht door gepolariseerde type-1 CD4 helper T-cellen (Th1) en type-1 CD8 cytotoxische T-cellen (Tc1), beide gekenmerkt door productie van IFN- γ en TNF- α . [6] Deze CXCR3-positieve T-cellen die de huid in migreren versterken de productie van pro-inflammatoire cytokinen en chemokinen door keratinocyten (figuur 1).

Universitair docent en immunoloog, afdeling, afdeling Dermatologie, Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie AMC, Amsterdam



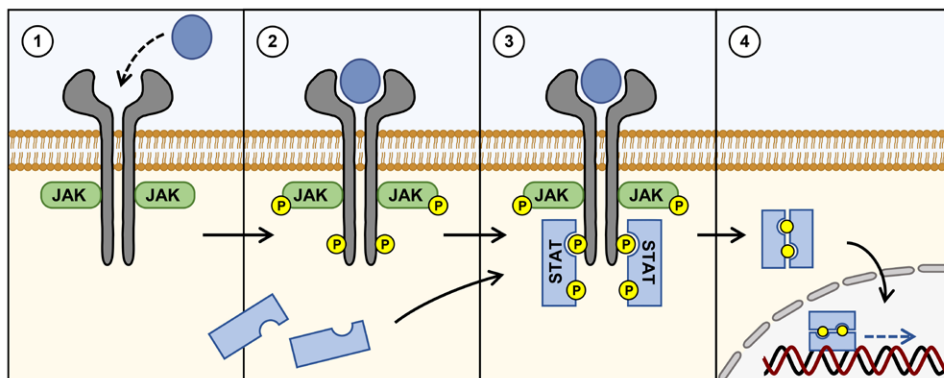
Figuur 1. Schematische weergave van de pathogenese van vitiligo. Als gevolg van externe stress, en versterkt door IFN- γ afkomstig van NK cellen en ILC1, produceren keratinocyten diverse factoren, zoals CXCL9 en CXCL10 die CXCR3-positieve CD8 T-cellen recruter en het enzym MMP9 dat E-cadherin afbreekt en zo zorgt melanocyten loslaten van omringende keratinocyten. Beschadigde melanocyten scheiden factoren uit die het immuunsysteem activeren (bijvoorbeeld HSP70i) en er komen melanocyt-geassocieerde moleculen vrij, waardoor dendritische cellen gestimuleerd worden om auto-reactieve CD8 T-cellen te induceren. Tevens worden ook type-1 T-cellen gestimuleerd tot IFN- γ en TNF- α productie wat de productie van pro-inflammatoire factoren door keratinocyten verder versterkt. Een deel van de T-cellen zijn zogenaamde resident memory T-cellen (T_{RM} cellen) die langdurig in de huid verblijven en van hun homeostase en functie afhankelijk zijn van IL-15 geproduceerd door de basale keratinocyten. Auto-reactieve CD8 T-cellen kunnen melanocyten killen door granzyme- en perforine-geïnduceerde apoptose. Binding van CXCL10 aan de CXCR3B receptor op melanocyten en ook het loslaten van melanocyten induceren apoptose van melanocyten.

De T-cellen in de huid kunnen grofweg onderverdeeld worden in recirculerende geheugen T-cellen en residente geheugen (resident memory) T-cellen (T_{RM}) die langdurig in de huid aanwezig blijven, zelfs lang nadat de immunrespons voorbij is. Melanocyt-specifieke cytotoxische CD8 T_{RM} vormen een kleine fractie (0,5–2%) van het T-celinfiltreet in vitiligohuid, en zijn meestal gelokaliseerd in de epidermis dichtbij de overgebleven melanocyten in de peri-laesionale huid en zijn tevens terug te vinden in niet-laesionale huid. [6] IL-15 wordt geproduceerd door basale keratinocyten en is een belangrijke factor voor de generatie, homeostase en functieversterking (verhoging IFN- γ expressie en cytotoxische capaciteit) van T_{RM} . In een muismodel voor vitiligo is aangetoond dat behandeling met een antilichaam gericht tegen de IL-15 receptor ervoor zorgt dat de IFN- γ productie door T_{RM} wordt geremd, de T_{RM} uit de laesies worden gedepleteerd en een duurzame repigmentatie ontstaat. [7] Deze resultaten suggereren dat blokkering van de IL-15 signalering een therapeutische optie zou kunnen zijn.

Overproductie van IL-17 wordt in verband gebracht met auto-immuunziekten. Meerdere studies hebben verhoogde aantallen Th17 cellen en IL-17 niveaus gevonden in vitiligo, maar de rol die IL-17 zou hebben in de pathogenese is onduidelijk. T-cellen uit vitiligohuid hebben een IL-17 productie die vergelijkbaar is met T-cellen uit gezonde controle huid, maar significant lager dan de productie van IL-17 door T-cellen uit

psoriasis huid. [6] Een klinische pilotstudie met de anti-IL-17 biologic secukinumab is teleurstellend verlopen omdat bij de meeste vitiligo patiënten er sprake was van verdere depigmentatie. [8]

Melanocyten en keratinocyten zijn met elkaar verbonden door adhesiemoleculen, zoals E-cadherin. Onder invloed van IFN- γ en TNF- α wordt de productie van metalloprotease-9 (MMP-9) door keratinocyten gestimuleerd. Dit enzym degradeert E-cadherin waardoor melanocyten loslaten met als gevolg apoptose van melanocyten. [9] IL-6 afkomstig van fibroblasten en keratinocyten verlaagt de expressie van E-cadherin en draagt hierdoor ook bij aan het verbreken van contact tussen melanocyten en keratinocyten. [2] Melanocyten brengen CXCR3 iso-vorm B (CXCR3B) tot expressie die verder verhoogd kan worden door IFN- γ . Na binding van ligand CXCL10 aan deze receptor wordt er een signaleringsroute geactiveerd die uiteindelijk leidt tot apoptose van de melanocyt. Er is aangetoond dat met een CXCR3B antagonist de CXCL10-geïnduceerde melanocyt celdood voorkomen kan worden. [5] Wanneer vitiligo melanocyten gestimuleerd worden met IFN- γ en CXCL10 dan brengen ze HLA-DR (MHC klasse II molecuul) en co-stimulatie moleculen tot expressie en kunnen ze eigen antigenen presenteren en zo de aanzet geven tot een anti-melanocyt immunrespons.



Figuur 2. Schematische weergave van de JAK-STAT signaaltransductie route. (1) JAK eiwitten zijn geassocieerd met het intracellulaire deel van cytokinereceptoren. (2) Na binding van het cytokine worden JAK enzymen geactiveerd die zorgen voor fosforylering van de cytokinereceptor en JAK zelf. (3) Als volgende stap zorgt JAK voor fosforylering van het STAT eiwitten, (4) die vervolgens dimeren vormen welke naar de celkern migreren en binden aan specifieke DNA sequences om zo de transcriptie van target genen reguleren.

JAK-STAT SIGNAALTRANSDUCTIE

Nadat cytokinen binden aan hun betreffende receptor wordt er intracellulair een activeringsmechanisme opgestart om de cel te activeren. Bij een deel van de cytokinereceptoren (type I en type II cytokinereceptoren) verloopt de intracellulaire activering via de zogenoemde Janus-kinase (JAK) en *signal transducer and activator of transcription* (STAT) signaleringsroute. In de pathogenese van vitiligo spelen IFN- γ , IL-6 en IL-15 een belangrijke rol en de receptoren voor deze cytokinen maken gebruik van de JAK-STAT route voor het doorgeven van een activeringssignaal. TNF- α , IL-1 β , IL-17 spelen ook een rol in vitiligo, maar de receptoren voor deze cytokinen signaleren niet via de JAK-STAT route. [10]

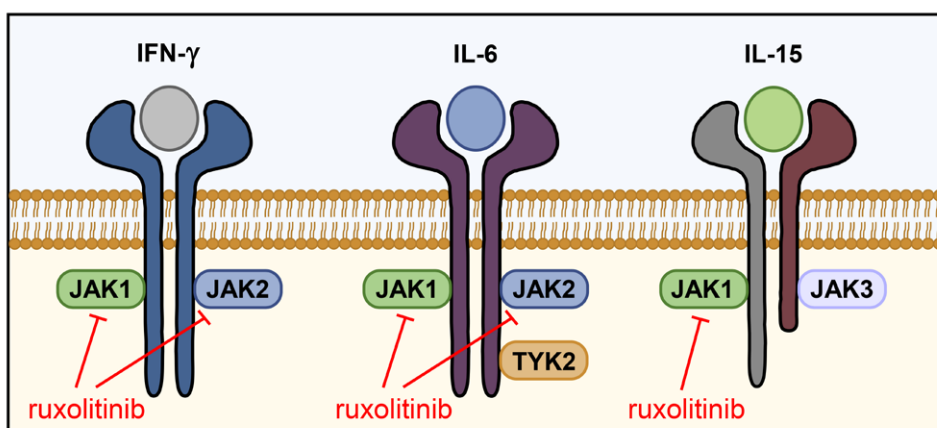
De JAK familie omvat vier verschillende enzymen: JAK1, JAK2, JAK3 en tyrosine kinase 2 (TYK2). De naam "Janus" is afgeleid van de Romeinse god Janus, die bekendstaat om zijn dubbele gezicht, en symboliseert de unieke structuur van deze enzymen met twee tyrosinekinase domeinen. Bij de mens zijn er zeven STAT-eiwitten bekend: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, en STAT6. Binding van een cytokine induceert een conformatieverandering in de cytokinereceptor, wat leidt tot activering van de receptor en van de JAK moleculen die met de receptor zijn geassocieerd. De JAK enzymen fosforyleren tyrosine-residuen welke aanwezig zijn op het JAK molecuul zelf en op het intracellulaire deel van de cytokinereceptor (figuur 2). Hierdoor ontstaan er koppelingsplaatsen voor STAT moleculen die na binding aan de cytokinereceptor

eveneens gefosforyleerd worden. Vervolgens vormen de gefosforyleerde STAT moleculen homo- of heterodimeren en migreren naar de celkern waar ze binden aan specifieke STAT-bindingsplaatsen op het DNA waar ze de genexpressie reguleren door te fungeren als transcriptionele activatoren of repressoren. [10] De cytokinereceptoren vertonen variatie in de JAK moleculen die gebruikt worden voor de signaaltransductie. De IFN- γ receptor maakt voor signalering gebruik van JAK1 en JAK2 terwijl de IL-15 receptor signaleert via JAK1 en JAK3 (figuur 3).

In huidbiopten van vitiligopatiënten is aangetoond dat de mRNA expressie van JAK1 en JAK3 verhoogd is in peri-laesionale huid, en in laesionale huid zelfs nog hoger, in vergelijking tot niet-laesionale huid en gezonde controle huid. In een andere studie werd aangetoond dat de verhoogde JAK1 expressie significant verminderde na smal-band ultraviolet B therapie en was gecorreleerd met een verlaagde vitiligo area scoring index (VASI). [11]

WAAROM JAK-REMMERS BIJ VITILIGO?

Ontregeling van het immuunsysteem, wat leidt tot overmatige productie van pro-inflammatoire cytokines, is een kenmerk bij het ontstaan en in stand houden van inflammatoire en auto-immuunziekten als reumatoïde artritis, psoriasis, artritis psoriatica, alopecia areata en atopisch eczeem. In de afgelopen kwart eeuw zijn diverse biologics ontwikkeld die cytokinereceptoren blokkeren of cytokinen neutraliseren en



Figuur 3. Cytokinereceptoren signaleren via verschillende JAK moleculen. De IFN- γ receptor signaleert via JAK1 en JAK2. De IL-6 receptor maakt voor signalering gebruik van JAK1, JAK2 en TYK2, terwijl de IL-15 receptor gebruik maakt van JAK1 en JAK3. Ruxolitinib (Opzelura) is een JAK1/2 remmer en kan de signalering van deze cytokinereceptoren remmen.

die effectief bleken bij de behandeling van deze immuun-gemedieerde ziekten. Toepassing van biologics kent echter wel nadelen, zoals antigeniciteit en de noodzaak tot parenterale toediening. In het begin van deze eeuw werd een nieuwe klasse van ontstekingsremmers ontwikkeld die deze nadelen niet heeft, de zogenaamde *small molecule inhibitors*. Het zijn kleine organische moleculen die in staat zijn om specifieke eiwitten, enzymen of andere moleculaire doelen in het lichaam te remmen of te blokkeren. Door de geringe omvang kunnen ze gemakkelijk door biologische membranen dringen, waardoor ze geschikt zijn voor orale toediening of zelfs topicaal kunnen worden toegepast. Een goed voorbeeld zijn de JAK-remmers die selectief de signalering van cytokinereceptoren remmen die voor hun functie afhankelijk zijn van JAK-STAT signaaltransductie. In tegenstelling tot een biologic, die maar een enkele activatieroute blokkeert, kunnen JAK-remmers de functie van meerdere cytokinereceptoren tegelijkertijd blokkeren. Er zijn verschillende soorten JAK-remmers beschikbaar: specifiek voor één type JAK, kan meerdere typen JAK moleculen remmen of blokkeert de hele JAK familie. Bijvoorbeeld, een specifieke JAK1-remmer kan de signalering van receptoren voor IFN- γ , IL-6 en IL-15 blokkeren.

Vitiligo wordt beschouwd als een auto-immuunziekte met een prominente rol voor JAK-STAT-afhankelijke cytokinereceptoren. Verschillende JAK-remmers zijn al goedgekeurd door de EMA voor behandeling van diverse andere immuun-gemedieerde ziekten en worden succesvol toegepast in de kliniek. Het lag daarom voor de hand dat het therapeutische effect van JAK-remmers ook bij vitiligo is onderzocht. [11-14] Inmiddels is ruxolitinib crème (Opzelura), een JAK1/2 remmer (figuur 3), geregistreerd voor de behandeling van non-segmentale vitiligo bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar, maar nog niet verkrijgbaar in Nederland. Een flink aantal JAK-remmers worden momenteel getest in fase 2 en fase 3 klinische studies en lijken veelbelovend om repigmentatie te bewerkstelligen of progressie van vitiligo te stoppen: baricitinib (JAK1/2-remmer; oraal, al dan niet in combinatie met fototherapie), upadacitinib (JAK1-remmer; oraal), povorcitinib (JAK1-remmer; oraal), tofacitinib (JAK1/3-remmer; cream), ifidancitinib (JAK1/3-remmer; oraal), brepocitinib (JAK1/TYK2-remmer; oraal), cerdulatinib (JAK/SYK-remmer; gel), ritlecitinib (JAK3/TEC-remmer; oraal). [11-14] De laatste twee remmers blokkeren naast JAK ook tyrosinekinasen SYK of TEC en hoewel deze niet direct betrokken zijn bij de signalering van cytokinereceptoren, kunnen ze wel een rol spelen bij de modulatie van cytokine-signalering via kruisverbindingen en crosstalk tussen verschillende signaalroutes binnen cellen van het immuunsysteem.

CXCL9, CXCL10, en IL-15 levels lijken geen voorspellende waarde te hebben over de therapeutische respons bij behandeling met JAK-remmers. [14] In een vitiligo muismodel is aangetoond dat JAK-remmers zorgen voor repigmentatie maar dat hierbij geen depletie van T_{RM} plaatsvindt. [15] Gezien de belangrijke rol van CD8 T_{RM} cellen bij vitiligo zou het waardevol zijn om de aanwezigheid van deze cellen te monitoren tijdens en na discontinueren van behandeling met JAK-remmers

om eventuele veranderingen te kunnen koppelen aan mate van repigmentatie of depigmentatie.

CONCLUSIE

Er is een steeds duidelijker beeld van de componenten die van belang zijn in de pathogenese van vitiligo waarbij het immuunsysteem melanocyten aanvalt, resulterend in gedepigmenteerde huidlaesies. Auto-reactieve CD8 T-cellen en cytokines, zoals IFN- γ en IL-15, die gebruik maken van de JAK-STAT-sig-naalroute lijken een sleutelrol te hebben in het proces dat leidt tot melanocytenvernietiging. JAK-remmers, zoals ruxolitinib-crème, blijken een goede therapeutische optie voor het remmen van vitiligo-progressie en het bevorderen van repigmentatie, wat wijst op een veelbelovende toekomst voor de behandeling van deze aandoening.

LEERPUNTEN

- Auto-reactieve CD8 T-cellen en cytokinen, zoals IFN- γ en IL-15, hebben een sleutelrol in de ontwikkeling van vitiligo.
- Enkele cruciale cytokines in de pathogenese van vitiligo maken gebruik van de JAK-STAT-sig-naalroute.
- Remming van deze route door JAK-remmers biedt een veelbelovende therapeutische benadering voor vitiligo.

TREFWOORDEN

Vitiligo – pathogenese – cytokinen – JAK-STAT signaaltransductie – JAK-remmers

BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Picardo M, Dell'Anna M, Ezzedine K, et al. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:1-16.
2. Seneschal J, Boniface K, D'Arino A, Picardo M. An update on vitiligo pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2021;34(2):236-43.
3. Millar DG, Garza KM, Odermatt B, et al. Hsp70 promotes antigen-presenting cell function and converts T-cell tolerance to autoimmunity in vivo. *Nat Med*. 2003;9(12):1469-76.
4. Mosenson JA, Zloza A, Nieland JD, et al. Mutant HSP70 reverses autoimmune depigmentation in vitiligo. *Sci Transl Med*. 2013;5(174):174ra28.
5. Tulic MK, Cavazza E, Cheli Y, et al. Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T-cell autoreactivity in vitiligo. *Nat Commun*. 2019;10(1):2178.
6. Boniface K, Jacquemin C, Darrigade AS, et al. Vitiligo Skin is imprinted with resident memory CD8 T cells expressing CXCR3. *J Invest Dermatol*. 2018;138(2):355-64.
7. Richmond JM, Strassner JP, Zapata L Jr, et al. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo. *Sci Transl Med*. 2018;10(450).
8. Speeckaert R, Mylle S, van Geel N. IL-17A is not a treatment target in progressive vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2019;32(6):842-47.

9. Boukhedouni N, Martins C, Darrigade AS, et al. Type-1 cytokines regulate MMP-9 production and E-cadherin disruption to promote melanocyte loss in vitiligo. *JCI Insight*. 2020;5(11):e133772.
10. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25-36.
11. Qi F, Liu F, Gao L. Janus kinase inhibitors in the treatment of vitiligo: A review. *Front Immunol*. 2021;12:790125.
12. Fragoulis GE, Brock J, Basu N, McInnes IB, Siebert S. The role for JAK inhibitors in the treatment of immune-mediated rheumatic and related conditions. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):941-52.
13. Inoue S, Suzuki T, Sano S, Katayama I. JAK inhibitors for the treatment of vitiligo. *J Dermatol Sci*. 2024;in press,doi.org/10.1016/j.jdermsci.2023.12.008
14. Cunningham KN, Rosmarin D. Vitiligo treatments: Review of current therapeutic modalities and JAK inhibitors. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(2):165-86.
15. Azzolino V, Zapata L Jr, Garg M, et al. Jak inhibitors reverse vitiligo in mice but do not deplete skin resident memory T cells. *J Invest Dermatol*. 2021;141(1):182-84.

CORRESPONDENTIEADRES

Marcel Teunissen

E-mail: m.b.teunissen@amsterdamumc.nl



Verworven hypopigmentaties: een handreiking voor een systematische benadering

J.D. van der Waa¹, A. Wolkerstorfer², M.W. Bekkenk²

Het Amsterdam UMC is een expertisecentrum voor pigmentstoornissen en zodoende zien wij regelmatig patiënten met pigmentstoornissen uit heel Nederland, als men twijfelt wordt over de diagnose en/of therapie. Binnen de pigmentstoornissen vallen zowel mensen met afwijkingen van te donkere huid (hyperpigmentatie) als te lichte huid (hypopigmentatie). De kliniek van hypopigmentaties kan sterk variëren en kent een uitgebreide differentiaaldiagnose. Dit artikel belicht specifiek één casus, terwijl tijdens wetenschappelijke vergaderingen diverse casuïstiek de revue zal passeren. Daarnaast biedt dit artikel een handreiking voor de systematische benadering van verworven hypopigmentaties bij volwassenen.

INLEIDING

Hypopigmentatie kan veroorzaakt worden door een verminderde melanocyten densiteit, en/of een verminderde melanineconcentratie. Gehypopigmenteerde afwijkingen kunnen zich manifesteren bij elk huidtype maar komen vaak duidelijker tot uiting bij personen met een donker huidtype.

Het maken van onderscheid tussen hypopigmentatie en depigmentatie, waarbij pigment volledig afwezig is, kan in sommige gevallen uitdagend zijn. Het gebruik van een Wood's lamp kan hierbij behulpzaam zijn, waarbij bij hypopigmentaties doorgaans een minder uitgesproken begrenzing waarneembaar en een minder uitgesproken contrast met de omgevende huid zichtbaar is, in vergelijking met gedepigmenteerde aandoeningen, zoals vitiligo.

CASUS

Een 24-jarige vrouwelijke patiënt werd gezien op de polikliniek met sinds jaren bestaande asymptomatische lichte plekken op de romp en extremiteiten. De laatste maanden breidden de plekken zich langzaam uit en daarom werd zij door haar huisarts verwezen. In 2013 was zij onder behandeling geweest bij een dermatoloog, en werd op basis van histologie en kliniek de diagnose vitiligo gesteld. Er vond behandeling met UVB-lichttherapie plaats, met goed effect. Ook hadden lokale tacrolimus en corticosteroïden in het verleden een redelijk effect op de huidafwijkingen.

Bij lichamelijk onderzoek (zie figuur 1 en 2) zagen wij verspreid op de extremiteiten, romp en nates circa 40 lenticulaire tot handpalmgrote matig scherp begrensde gehypopigmenteerde en licht squameuze plaques. Het aangedane lichaamsoppervlak werd geschat op 30%.



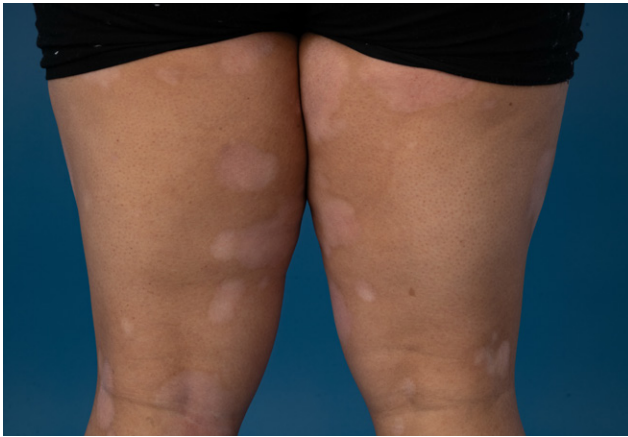
Figuur 1. Patiënt met gehypopigmenteerde mycosis fungoïdes.

Bij inspectie met de Wood's lamp was er geen sprake van depigmentaties, geen rode folliculaire fluorescentie en was er ook geen scherpe begrenzing van de afwijkingen zichtbaar. Er was geen sprake van lymfadenopathie.

Een huidbiopt werd afgenomen onder de verdenking van gehypopigmenteerde mycosis fungoïdes. Differentiaal diag-

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC



Figuur 2. Patiënt met gehypopigmenteerde mycosis fungoides.

nostisch overwogen wij een (atypische) pityriasis versicolor, (atypische) vitiligo of progressieve maculaire hypomelanosis. Het histologisch onderzoek liet een atypisch epidermotroop T-cel infiltraat zien. Immunohistochemie toonde intra-epidermaal gelegen atypische lymfoïde T cellen, voornamelijk CD4 positief, met deels expressie verlies van CD4. Daarnaast was er markerverlies van CD7.

Op basis van de kliniek en de histologie werd de diagnose gehypopigmenteerde mycosis fungoides gesteld. Er werd gestart met topische therapie en smalspectrum UVB-thuisbelichting.

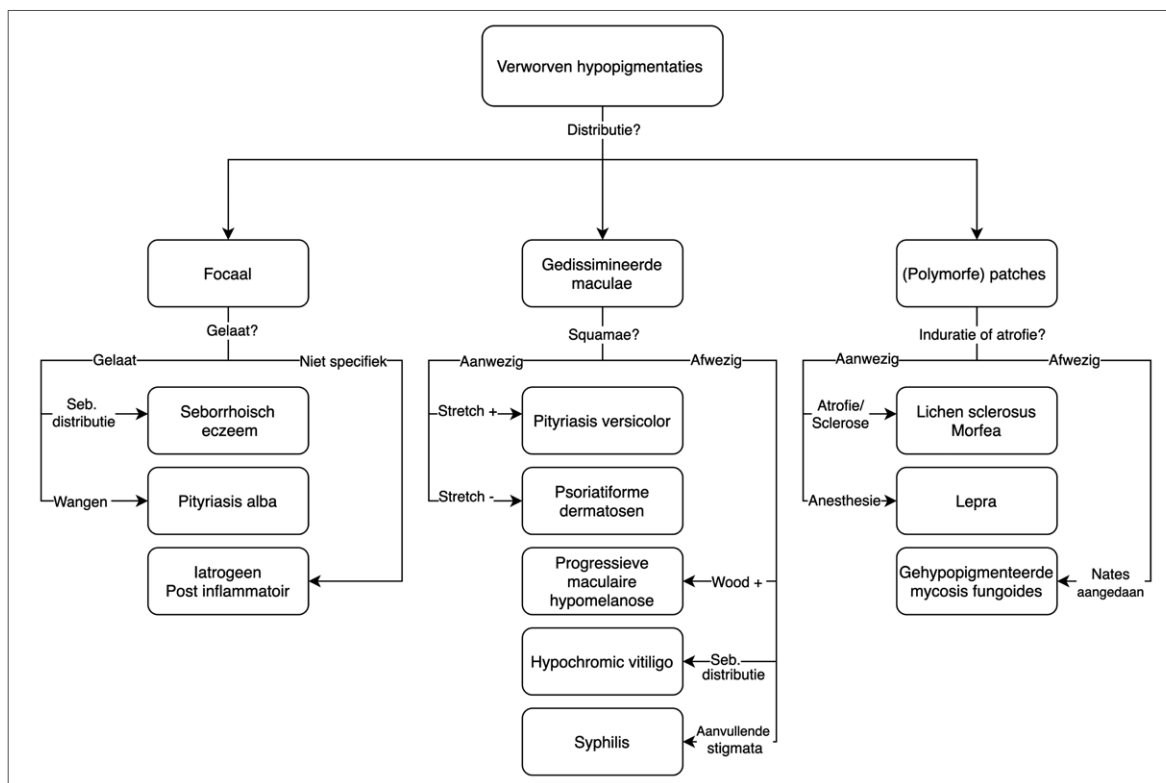
AANPAK VOOR HET DIAGNOSTICEREN VAN VERWORVEN HYPOPIGMENTATIES

De differentiaaldiagnose van gehypopigmenteerde stoornissen is breed. [1] Ieder inflammatoir, infectieus of traumatisch proces van de huid kan secundaire hypopigmentatie veroorzaken. Voor het stellen van de juiste diagnose kan het helpen om naar de distributie van de hypopigmentaties te kijken. Huidafwijkingen die beperkt zijn tot een klein gebied kennen een andere differentiaaldiagnose dan gedissemineerde huidafwijkingen.

In dit artikel presenteren we een beknopte flowchart over verworven hypopigmentaties (figuur 3). Hierbij willen we benadrukken dat deze flowchart niet alle mogelijke ziektebeelden omvat, aangezien een aanzienlijk aantal dermatologische aandoeningen kan resulteren in (post-inflammatoire) hypopigmentaties.

FOCALE HYPOPIGMENTATIES

Bij focale hypopigmentaties in het gelaat is de differentiaaldiagnose vrij beperkt. Pityriasis alba is een veelvoorkomende aandoening en wordt met name waargenomen bij atopische kinderen en adolescenten. Pityriasis alba laat vooral op de wangen onscherp begrensde fijn squameuze hypopigmentaties achter. [2] Ook seborrhoïsch eczeem laat, met name bij donkere huidtypes, gehypopigmenteerde laesies achter volgens seborrhoïsche distributie. [3] Daarnaast kunnen iatrogene oorzaken ten grondslag liggen aan gelokaliseerde hypopigmentaties, voorbeelden hiervan zijn onder andere intralaesionale



Figuur 3. Beknopte flowchart van verworven hypopigmentaties, gebaseerd op Saleem et al [1] en aangepast op basis van praktijkervaring. Stretch +: Positieve stretch test. Stretch -: Negatieve stretch test.

Wood +: Bij beoordeling met Wood's lamp rode folliculaire aankleuring in de aangedane huid waarneembaar.

triamcinolon injecties, lasertherapie, dermabrasie, peelings of ander type trauma. [4] Maar ook bij acne vulgaris en langdurig gebruik van hydrochionin in het gelaat kunnen hypopigmentaties worden gezien.

GEDISSEMINEERDE MACULAE

Om gedissemineerde gehypopigmenteerde maculae van elkaar te onderscheiden, is het raadzaam om te beoordelen of er sprake is van schilfering. Bij een positieve *stretch test* dient men alert te zijn op pityriasis versicolor. Pityriasis versicolor manifesteert zich met name op het bovenste gedeelte van de romp. Dit ziektebeeld kan ook gepaard gaan met hyperpigmentaties. [5] Bij een negatieve *stretch test* dienen psoriatische diagnoses te overwogen worden, waaronder pityriasis lichenoides acuta/ chronica en *chronic superficial scaly dermatitis*. Bij uitgebreide plaques of nodi wordt aanbevolen om een huidbiopt af te nemen, om gehypopigmenteerde mycosis fungoïdes uit te sluiten. [6]

Bij afwezigheid van squamae en als er bij beoordeling met Wood's lamp een rode folliculaire fluorescentie in de aangedane huid zichtbaar is, dient progressieve maculaire hypomelanose (PMH) overwogen te worden. PMH is veelvoorkomend, jeukt niet, en wordt met name gezien bij adolescenten met donkere huidtypes. [7]

Hypochrome vitiligo is een zeldzame entiteit, waarbij de term vitiligo misleidend is, aangezien het hypopigmentaties betreffen, en geen depigmentaties. Hypochrome vitiligo wordt bij de donkere huid gezien, en kenmerkt zich door niet squameuze lenticulaire (therapieresistente) gehypopigmenteerde maculae, de voorkeurslocaties zijn het gelaat (seborrhoïsche distributie), scalp en romp. [8]

Tot slot is het raadzaam om bij niet squameuze gedissemineerde gehypopigmenteerde maculae de mogelijkheid van (leucoderma) syphiliticum te overwegen. Dit betreft een stadium II syfilis infectie en kan gepaard gaan met aanvullende stigmata zoals roseolen, alopecia, lymfadenopathie en algemene malaise. [1]

POLY MORFE PLAQUES

Bovenstaande ziektebeelden, waarbij met name de discrete gedissemineerde maculae op de voorgrond staan, dienen onderscheiden te worden van de meer polymorfe gehypopigmenteerde plaques. Bij extragenitale lichen sclerosus en morfea is er sprake van atrofie en/of sclerose ter plaatse van de epidermis. Deze veelal ivorkleurige papels en plaques komen met name voor op de romp. [9]

Diverse varianten van lepra kunnen gepaard gaan met gehypopigmenteerde plaques. Laesionaal is er bij lepra spraken van verminderde sensibiliteit. [10]

Tot slot is gehypopigmenteerde mycosis fungoïdes een diagnose die men niet wil missen.

Het is een zeldzame variant van mycosis fungoïdes en wordt gekenmerkt door gehypopigmenteerde maculae en plaques, vaak aanwezig op de romp, extremiteiten en nates. De diagnose wordt voornamelijk gesteld bij (relatief) jonge patiënten met donker huidtype. Histologisch onderzoek is een vereiste om de diagnose te bevestigen. Gehypopigmenteerde mycosis fungoïdes heeft, met name bij jonge patiënten, doorgaans een

indolent beloop. [11]

De behandeling is gelijk aan de behandeling van klassieke mycosis fungoïdes. [12]

KERNPUNTEN

- De Wood's lamp vormt een waardevol instrument voor differentiatie tussen hypopigmentaties en depigmentaties. Los van het onderscheid tussen hypo- en depigmentatie kan men bij progressieve maculaire hypomelanose rode folliculaire fluorescentie waarnemen ter plaatse van de aangedane huid.
- De differentiaaldiagnose van hypopigmentaties is breed. De distributie van de hypopigmentaties kan helpen bij het stellen van de diagnose.
- De meeste gehypopigmenteerde afwijkingen zijn indolent. Een gehypopigmenteerde vorm van mycosis fungoïdes is weliswaar zeldzaam, maar komt relatief vaak voor bij jonge mensen met een donkere huid.

TREFWOORDEN

Pigmentstoornissen – pigmentafwijkingen - verworven hypopigmentaties - mycosis fungoïdes

BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Saleem MD, Oussedik E, Picardo M, Schoch JJ. Acquired disorders with hypopigmentation: A clinical approach to diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May;80(5):1233-1250.e10. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.070. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30236514.
2. Pinto EJ, Bologna JL. Disorders of hypopigmentation in children. *Pediatr Clin North Am*. 1991 Aug;38(4):991-1017. doi: 10.1016/s0031-3955(16)38164-0. PMID: 1870914.
3. Jackson JM, Alexis A, Zirwas M, Taylor S. Unmet needs for patients with seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Mar;90(3):597-604. doi: 10.1016/j.jaad.2022.12.017. Epub 2022 Dec 17. PMID: 36538948.
4. Rao M, Young K, Jackson-Cowan L, Kourosh A, Theodosakis N. Post-inflammatory hypopigmentation: review of the etiology, clinical manifestations, and treatment options. *J Clin Med*. 2023 Feb 3;12(3):1243. doi: 10.3390/jcm12031243. PMID: 36769891; PMCID: PMC9917556.
5. Kallini JR, Riaz F, Khachemoune A. Tinea versicolor in dark-skinned individuals. *Int J Dermatol*. 2014 Feb;53(2):137-41. doi: 10.1111/ijd.12345. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24320140.
6. Chairatchaneeboon M, Thanomkitti K, Kim EJ. Parapsoriasis - A diagnosis with an identity crisis: a narrative review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 May;12(5):1091-1102. doi: 10.1007/s13555-022-00716-y. Epub 2022 Apr 15. PMID: 35426607; PMCID: PMC9110571.
7. Relyveld GN, Menke HE, Westerhof W. Progressive macular hypomelanosis: an overview. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(1):13-9. doi: 10.2165/00128071-200708010-00002. PMID: 17298102.
8. Ezzedine K, Mahé A, van Geel N, Cardot-Leccia N, Gauthier Y, Descamps V, Al Issa A, Ly F, Chosidow O, Taïeb A, Passeron T. Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity. *Br J Dermatol*. 2015

- Mar;172(3):716-21. doi: 10.1111/bjd.13423. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25255745.
9. Arif T, Fatima R, Sami M. Extragenital lichen sclerosus: A comprehensive review. *Australas J Dermatol*. 2022 Nov;63(4):452-462. doi: 10.1111/ajd.13890. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35950883.
 10. Maymone MBC, Laughter M, Venkatesh S, Dacso MM, Rao PN, Stryjewska BM, Hugh J, Dellavalle RP, Dunnick CA. Leprosy: clinical aspects and diagnostic techniques. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jul;83(1):1-14. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.080. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32229279.
 11. Virmani P, Levin L, Myskowski PL, Flores E, Marchetti MA, Lucas AS, Pulitzer M, Horwitz S, Trippett T, Moskowitz A, Querfeld C. Clinical outcome and prognosis of young patients with mycosis fungoides. *Pediatr Dermatol*. 2017 Sep;34(5):547-553. doi: 10.1111/pde.13226. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28804919; PMCID: PMC5653252.
 12. Rodney IJ, Kindred C, Angra K, Qutub ON, Villanueva AR, Halder RM. Hypopigmented mycosis fungoides: a retrospective clinicohistopathologic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 May;31(5):808-814. doi: 10.1111/jdv.13843. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27515575.

CORRESPONDENTIEADRES

José van der Waa

E-mail: j.d.vanderwaa@amsterdamumc.nl



Vitiligo: JAK, de nieuwe aanpak

N.F. Van Buchem-Post¹, A. Wolkerstorfer², M.W. Bekkenk³

De behandeling van vitiligo bestaat, tot op heden, grotendeels uit niet-geregistreerde topische medicijnen en fototherapie. Ondanks hun effectiviteit, bestaat er de behoefte voor nieuwe effectievere medicijnen. De afgelopen jaren hebben verschillende farmaceutische bedrijven JAK-remmers ontwikkeld in de behandeling van (auto-)immuun gemedieerde huidaandoeningen. Dit heeft geleid tot het eerste geregistreerde topische medicijn voor repigmentatie in vitiligo. In dit artikel bespreken we de resultaten van deze studie, net als de resultaten van fase 2 studies met systemische JAK-remmers. Zijn JAK-remmers de veel belovende nieuwe aanpak in de behandeling van vitiligo?

Non-segmentele vitiligo (NSV) is een auto-immuunaandoening die gekarakteriseerd wordt door depigmentaties op de huid, ten gevolge van progressief verlies van melanocyten. NSV komt bij ongeveer 0,5 tot 2% van de bevolking voor en kan bij patiënten een grote impact hebben op hun kwaliteit van leven. [1,2] NSV is de meest voorkomende vorm van vitiligo. Ongeveer 8 van de 10 vitiligo patiënten heeft non-segmentale vitiligo, waarbij de depigmentaties symmetrisch over het gelaat en lichaam zijn verspreid. [3]

De huidige behandeling bestaat uit topische immunosuppressiva en fototherapie met als doel progressie van gedepigmenteerde huidlaesies te remmen en repigmentatie te stimuleren. In de pathogenese van vitiligo speelt onder andere interferon-gamma gereguleerde activatie van de JAK-STAT pathway een belangrijke rol. [4] Daarnaast kunnen JAK-remmers de auto-immuun-gemedieerde apoptose van melanocyten remmen. [4] Dit maakt dat JAK-remmers op dit moment in meerdere studies worden onderzocht als nieuw geneesmiddel in de behandeling van vitiligo.

RUXOLITINIB

Ruxolitinib 1,5% crème werd in een fase 2 en een tweetal fase 3 studies onderzocht op veiligheid en effectiviteit (tabel I). [5] In totaal werden in de fase 3 studies 674 NSV patiënten van 12 jaar of ouder met een totale Vitiligo Area Score Index (T-VASI) van maximaal 10% geïnccludeerd. Patiënten werden at random ingedeeld in twee groepen: ruxolitinib 1,5% crème 2dd of vehikel-crème 2dd gedurende 24 weken, daarna kregen alle deelnemers ruxolitinib 1,5% crème t/m week 52. Het primaire doel was een reductie van minimaal 75% vanaf studistart van de Vitiligo Area Score Index van het gelaat (F-VASI75). Na 24 weken had 29,8% van de deelnemers in de ruxolitinibcrème-groep een F-VASI75 bereikt, tegenover 7,4% in de vehikel-groep. Na 52 weken was dit 52,6% (ruxolitinib) tegenover 11,4% (vehikel). Daarnaast werd gezien dat in de groep zonder goede respons (<F-VASI25 of <T-VASI25) na twee jaar alsnog in 54,9%

een F-VASI75 werd bereikt en in 50% een T-VASI50. De meest genoemde bijwerkingen waren puistjes en jeuk op de plekken waar de zalf werd aangebracht. Recent werd ruxolitinib 1,5% crème door de FDA en EMA goedgekeurd als eerste geregistreerd medicijn voor repigmentatie in vitiligo. Op dit moment is de crème in Nederland nog niet leverbaar.

RITLECITINIB

De effectiviteit en veiligheid van ritlecitinib per os werd in een fase 2b studie onderzocht. [6] 364 patiënten met actieve (≥1 actieve laesie) NSV, 18-65 jaar en een body surface area (BSA) van 4%-50% werden in vijf groepen gerandomiseerd. Twee groepen ontvingen een ritlecitinib oplaaddosis van 100mg of 200mg gedurende 4 weken en daarna een onderhoudsdosering van 50mg 1dd gedurende 20 weken. 3 groepen ontvingen geen oplaaddosis, zij kregen gedurende 24 weken 10mg, 30mg, of 50mg 1dd. F-VASI75 in week 24 werd bereikt in 12,1% (200/50mg), 8,5% (100/50mg), 7,7% (50mg), 2,7% (30mg), 2,3% (10mg) en 0% (placebo).

BARICITINIB

Een fase 2 studie met baricitinib 4mg en narrow-band ultraviolet B (NB-UVB) combinatietherapie versus placebo en NB-UVB is afgelopen jaar afgerond (tabel I). [7] 49 NSV patiënten tussen de 18 en 75 jaar, met een BSA >5% werden geïnccludeerd. Baricitinib 4mg/dag of placebo werd gedurende drie maanden gegeven, daarna werd zes maanden baricitinib 4mg/dag of placebo in combinatie met NB-UVB 2x per week gegeven. Na 36 weken werd een gemiddeld 65% F-VASI en 45% T-VASI verbetering ten opzichte van baseline gezien in de baricitinibgroep, vergeleken met -4% F-VASI en 9% T-VASI in de placebogroep.

POVORCITINIB

De effectiviteit en veiligheid van de JAK1-remmer povorcitinib werd in een fase 2b studie onderzocht met 171 NSV deelnemers (tabel I). [8] Deelnemers werden ingedeeld in 4 studie-armen:

¹ Aios dermatologie, Amsterdam UMC

² Dermatoloog, Amsterdam UMC

Tabel I. Overzicht van lopende/afgeronde studies met JAK-remmers bij vitiligo

Studie opzet	JAK type	Studie naam	Fase	N
Ruxolitinib 1.5% crème 2dd vs. vehikel-crème 2dd	JAK*1 en JAK2	NCT04052425 & NCT04057573	3	674 patiënten
Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg, 30 mg, of 10 mg 1dd vs. placebo	JAK3/TEC**	NCT03715829	2b	364 patiënten
Baricitinib 4mg 1dd + NB-UVB vs. placebo 1dd + NB-UVB	JAK1 en JAK2	NCT04822584	2	49 patiënten
Povorcitinib 15 mg, 45 mg, 75 mg 1dd vs. placebo 1dd	JAK1	NCT04818346	2b à 3	171 patiënten
Upadacitinib 11 mg en 22 mg 1dd vs. placebo 1dd	JAK1 or JAK1/3	NCT04927975	2b à 3 (10-2023)	184 patiënten

*Janus kinase **tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma

povorcitinib 15mg, 45mg, of 75mg en placebo 1dd gedurende 24 weken. Daarna bleven de deelnemers met 45mg op dezelfde dosis en werden alle andere studiegroepen ingedeeld in 75mg 1dd gedurende 28 weken. Na 52 weken werd een T-VASI verbetering ten opzichte van baseline gezien van 40,7% (15 naar 75mg), 42,7% (45mg), en 41,3% (75mg) vergeleken met 18,1% in de placebo-naar-75mg groep. Een F-VASI75 werd na 52 weken gezien bij 45,5-58,6% van de deelnemers. Tijdens de studie werden geen serious adverse events (SAE's) gerelateerd aan de behandeling geobserveerd. Povorcitinib zal in een fase 3 studie verder worden onderzocht.

UPADACITINIB

De effectiviteit en veiligheid van upadacitinib werd onderzocht in een 52 weken durende fase 2 studie met 184 NSV patiënten van ≥18 tot 66 jaar (tabel I). [9] Dubbelblind, at random werden vier groepen behandeld: upadacitinib 1dd 6mg, 11mg, 22mg of placebo gedurende 24 weken. Daarna werd de studie gecontinueerd gedurende 28 weken, waarbij de placebo deelnemers blind heringedeeld werden naar 11mg of 22mg. Na 24 weken werd een F-VASI75 bereikt bij 8,2% (6mg), 19,1% (11mg), 14,0% (22mg) en 2,2% (placebo) van de deelnemers ($p=0.1$, $p=0.002$ en $p=0.03$). Daarnaast werd een T-VASI50 bereikt bij 6,1% (6mg), 6,4% (11mg), 11,6% (22mg) en 2,2% (placebo) van de deelnemers ($p=0.34$, $p=0.36$, $p=0.03$). Na 52 weken werd een F-VASI75 gezien bij 28,6% (6mg), 51,1% (11mg) en 25,6% (22mg) van de deelnemers. Daarnaast werd na 52 weken een T-VASI50 gezien bij 24,5% (6mg), 31,9% (11mg) en 27,9% (22mg) van de deelnemers. Er zijn geen andere contra-indicaties gevonden naast de reeds bekende (actieve tuberculose, serieuze infectie, leverdysfunctie en zwangerschap). In een fase 3 studie zal upadacitinib verder worden onderzocht.

CONCLUSIE

Uit fase 2 en fase 3 studies blijken meerdere JAK-remmers effectief en veilig in de behandeling van vitiligo. Vergelijkende studies met bestaande behandelingen ontbreken tot nu toe.

Het bewerkstelligen van repigmentatie in de behandeling van vitiligo kost daarnaast veel tijd. We verwachten dat een behandeling met JAK-remmers gecombineerd met fototherapie tot betere en snellere resultaten zal leiden; hiervoor is aanvullend onderzoek vereist.

LEERPUNTEN

- Ruxolitinib 1,5% crème 2dd werd afgelopen jaar als eerste medicijn geregistreerd voor repigmentatie in vitiligo.
- Ritlecitinib bleek in een fase 2b studie effectief en goed getolereerd in de behandeling bij actieve NSV-patiënten.
- Baricitinib 4mg 1dd gedurende 3 maanden gecombineerd met NB-UVB 2x/week gedurende 6 maanden is effectiever dan placebo gecombineerd met NB-UVB in een fase 2 studie.
- In een fase 2 studie met povorcitinib 45mg en 75mg 1dd werd na 52 weken een F-VASI75 gezien bij 45,5-58,6% van de deelnemers.
- Bij upadacitinib in een fase 2 studie werd na 52 weken een F-VASI75 gezien in 28,6% (6mg), 51,1% (11mg) en 25,6% (22mg) van de deelnemers.
- Upadacitinib en povorcitinib zullen verder worden onderzocht in fase 3 studies.

TREFWOORDEN

Vitiligo - JAK-remmer – ruxolitinib – ritlecitinib – baricitinib – povorcitinib - upadacitinib

BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Zhang Y, Cai Y, Shi M, et al. The prevalence of vitiligo: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(9):163806.
2. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, et al. Vitiligo Working Group. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jul;77(1):17-29.
3. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: a review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-592.
4. Qi F, Liu F, Gao L. Janus Kinase Inhibitors in the treatment of vitiligo: a review. *Front Immunol*. 2021 Nov 18;12:790125.
5. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, et al; TRuE-V Study Group. Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med*. 2022 Oct 20;387(16):1445-1455.
6. Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, et al. Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Feb;88(2):395-403.
7. Seneshchal J, Guyon M., Merhi R., et al. Efficacy and safety of the combination of Baricitinib and NB-UVB for the treatment of active vitiligo: results from randomized, double-blind, phase 2 proof of concept study. BARVIT study: NCT04822584, EADV Congress 2023, 11-14 October, Berlin, Germany.
8. Ezzedine K. Efficacy and safety of povorcitinib for extensive vitiligo: 52-week results from a double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b study. D1T01.1A, EADV Congress 2023, 11-14 October, Berlin, Germany.
9. Passeron T. Efficacy and safety of upadacitinib in a phase 2 randomized, double-blind, dose-ranging study of adults with extensive non-segmental vitiligo. FC02.8, EADV Congress 2023, 11-14 October, Berlin, Germany.

CORRESPONDENTIEADRES

Nicoline van Buchem-Post

E-mail: n.f.post@amsterdamumc.nl



Koude voeten

I.C Terra-Janse

Ten tijde van het schrijven van deze column zijn er 29 reviews over mij te vinden op zorgkaartnederland.nl. Met een gemiddelde score van 9.2 kan ik niet klagen. Dat het gros van deze reviews geschreven is door Mohs-patiënten is geen toeval. Bij het informatiepakket dat patiënten na de Mohs-dag mee naar huis krijgen, voegen onze assistentes standaard een kaartje toe met het verzoek een review te plaatsen op zorgkaartnederland.nl.

Naast wat opmerkingen over een fraai cosmetisch resultaat, worden vooral de hapjes, drankjes en uitstekende service van onze vrijwilligsters geroemd. Een kritische reviewer beklaagt zich over koude voeten in de wachtruimte en had een paar warme sokken op prijs gesteld.

ZorgkaartNederland (ZN) is in 2009 opgericht en sinds 2014 volledig eigendom van de Patiëntenfederatie. Het is de grootste ervaringswebsite voor de Nederlandse gezondheidszorg en krijgt jaarlijks €1 miljoen subsidie van het ministerie van VWS. Op de website zijn reviews te vinden over circa 80.000 zorgverleners, waaronder huisartsen, medisch specialisten en fysiotherapeuten. Ook zorginstellingen kan men beoordelen aan de hand van een 10-puntsschaal. Niet alleen patiënten gebruiken ZN, ook de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) neemt de uitkomsten van ZN mee in haar risicogestuurd toezicht. Opmerkelijk genoeg blijkt uit onderzoek van de IGJ zelf dat er slechts een zwakke correlatie bestaat tussen scores van cliënten op ZN en de scores van inspecteurs voor de verpleeghuiszorg. [1]

Bij ZN kunnen patiënten alleen anoniem hun mening geven over zorgverleners, waarbij zorgverleners met naam en toenaam worden genoemd. Dit leidt tot een ongelijk speelveld gezien voor artsen het beroepsgeheim van toepassing is en het bovendien vaak niet te achterhalen is of de reviewer in kwestie daadwerkelijk zorg kreeg van de beoordeelde zorgverlener.

Uit de transparantiemonitor 2023 van het Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg (Nivel) blijkt dat slechts één op de honderd patiënten zijn of haar ervaring deelt via [zorgkaartNederland.nl](https://zorgkaartnederland.nl). Per maand verschijnen er momenteel circa 15.000 waarderingen op de website van ZN. Uit eerder onderzoek van het Nivel, de Transparantiemonitor 2018, bleek dat er 45.000 beoordelingen nodig zijn voor een betrouwbaar beeld. Het onderzoeksinstituut concludeert dat de website nauwelijks bijdraagt aan beschikbaarheid van keuze-informatie voor patiënten.

Recent onderzoek, uitgevoerd door het Financieel Dagblad, wijst uit dat de betrouwbaarheid van beoordelingen op ZN

uitermate laag is. Zo heeft het merendeel van de zorginstellingen (52%) in de afgelopen vier jaar geen enkele beoordeling gekregen en voldoet slechts 9,2% van de zorginstellingen aan de door ZN gestelde grens van betrouwbaarheid. Vanaf negen waarderingen voor een zorgverlener en dertig waarderingen voor een zorgaanbieder geeft het gemiddelde cijfer, volgens ZN zelf, een betrouwbaar beeld van de patiëntervaring.

In 2019 slaagde de website Follow the Money erin om twintig valse reviews te plaatsen op ZN. Ondanks de vier fte's die ZN nu besteedt aan het controleren van reviews, slaagde het FD er daarna opnieuw in dertien valse positieve recensies te plaatsen.

ZN belooft beterschap door het gebruik van geverifieerde metingen via gecertificeerde meetbureaus. Hoewel ZN beweert meetbureaus op zorgvuldige wijze te selecteren, kan eenieder zich gemakkelijk als meetbureau bij ZN aanmelden. Ook legt ZN de verantwoordelijkheid voor het waarborgen van de kwaliteit van de verzamelde waarderingen neer bij de meetbureaus. Via ZN zelf is het tevens mogelijk betaalde pakketten aan te schaffen, tijdelijk met 30% korting. 'De beste methode om snel meer waarderingen te verzamelen, waarbij het 100% zeker is dat inzenders daadwerkelijk zorg bij jouw zorginstelling hebben afgenomen.' Verontrustend is dat momenteel al meer dan 60% van alle waarderingen via commerciële meetbureaus binnenkomen en deze reacties in het algemeen lovend zijn.

Hoewel ZN inmiddels vijftien jaar bestaat, biedt het nog steeds geen valide weergave van de kwaliteit van geleverde zorg. De waarderingen zijn niet representatief voor de gehele populatie en er ontstaat een oneigenlijke concurrentie door de inzet van commerciële meetbureaus. Kortom, mening is de enige maatstaf.

Hoe moet het dan wel? De 'oliebollentesten' van het Algemeen Dagblad en Elsevier Weekblad gaven in het verleden ook geen representatieve weergave van de werkelijkheid. Als er een toekomst is voor ZN, zou men moeten inzetten op aselekt werving van respondenten. Commerciële meetbureaus wer-

Dermatoloog Meander Medisch Centrum Amersfoort en bestuurslid NVDV

ken de huidige selectiebias in de hand en diskwalificatie lijkt mij logisch. Zorgverlener en verzekeraar zijn bovendien geen deugdelijke partij voor de werving van een betrouwbare respondentengroep. Wellicht kan de overheid hier met publiek-campagnes een rol in spelen?

In de ideale wereld zouden naast patiënten ervaringen ook andere kwaliteitsgegevens transparant beschikbaar moeten zijn. Hoewel verplichte indicatoren jaarlijks worden uitgevraagd via de Transparantiekalender (door ZiNL) en de Basisset (door IGJ), bieden beide instanties momenteel geen keuze-informatie voor patiënten.

Het is goed te beseffen dat het vatten van kwaliteit van zorg in één eenvoudig cijfer onmogelijk is. Individuele ervaringen en behoeften van patiënten kunnen sterk variëren, waardoor een uniforme beoordelingsmaatstaf moeilijk te formuleren is.

Inzichtelijk maken van kwaliteitsinformatie voor patiënten over zorg vereist een doordachte strategie die rekening houdt met de behoeften en diversiteit van het publiek.

LITERATUUR

1. Palimetaki F, Woutersen K, Pot AM. Correlations between care users' and the healthcare inspectorate's ratings of the quality of care in long-term care homes. *BMJ Open Quality* 2023;12:e001897. doi:10.1136/bmjopen-2022-001897

Deze column is geschreven op persoonlijke titel.

CORRESPONDENTIEADRES

Ineke Terra-Janse

E-mail: ic.terra@meandermc.nl