

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

HOOFDREDACTIE



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

THEMA

WETENSCHAP

VERENIGING

REDACTIE

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

WERK GROEP 'IN HET KORT'

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen  
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

UITGEVER EN ADVERTENTIES

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

REDACTIECOORDINATIE EN EINDREDACTIE

Laura Fritschy ([L.fritschy@nvdv.nl](mailto:L.fritschy@nvdv.nl))

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden ([info@graftext.nl](mailto:info@graftext.nl))

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2020 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ABONNEMENTEN

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

# INHOUD

NVDV NASCHOLING DERMATOLOGENDAGEN

[gastredacteurs: dr. D.J. Hijnen, prof. dr. T.E.C. Nijsten]

3 Programma

Oncologie

- 6 Nieuwe aanvullende behandeling voor stadium III-melanoom
- 10 Veiligheid zonnebrandmiddelen
- 12 De *hedghog*-signaalroute in basaalcelcarcinoom
- 16 Huidkankerzorg door de huisarts

Venereologie

- 20 Impact van biomedische hiv-interventies: naar nul nieuwe diagnosen in 2030?
- 23 Condylomas inside and outside, to treat or not to treat
- 27 Preventie HPV-vaccinatie: toelichting rapport Gezondheidsraad 2019
- 30 Genitale ulcera in Nederland en de rest van de wereld

Beestjes

- 33 Microbioom van de huid
- 36 Het microbiom als target voor behandeling
- 38 What's new in scabies?

Inflammatoire dermatosen

- 40 Update eczeem – ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen
- 42 Lichen planopilaris. Kliniek en histologie
- 46 What's new in lupus?
- 49 Nieuwe ontwikkelingen in psoriasis

Cosmetiek

- 50 The genetics of skin ageing
- 52 *Facial rejuvenation*: een praktische benadering
- 56 Lipofilling: achtergrond en praktische tips
- 59 Complicaties van fillers

Breaking news

- 60 Het effect van koolteerbehandeling op het microbiom van de eczeemhuid
- 61 Een verbeterde diagnostische opbrengst voor filaggrine

WETENSCHAP

In het kort

- 62 Constitutioneel eczeem en coeliakie: is er een associatie?
- 62 Het risico op constitutioneel eczeem bij een kind op basis van atopie bij de ouders
- 63 Orale lichen planus en maligne ontaarding
- 63 Hoop voor prurigo?

VERENIGING

- 64 In memoriam: prof. dr. Jan D. Bos
- 66 NVDV-standpunt cemiplimab
- 67 Varia: Wetenschappelijke verdieping
- 68 Visie PR-beleid NVDV 2020-2025
- 70 Terugblik Themadag Netwerkgeneeskunde

ILLUSTRATIE OMSLAG

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

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

SPECIALS TEN BEHOEVE VAN CONGRESSEN/ NASCHOLING/VERGADERINGEN

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

# NVDV NASCHOLING DERMATOLOGENDAGEN



Diligentia, Den Haag

## PROGRAMMA DONDERDAG 19 MAART 2020

08.45 **Ontvangst en registratie**  
09.25 **Welkom**  
*Prof. dr. Tamar Nijsten, Erasmus MC, Rotterdam*

### **ONCOLOGIE**

*Voorzitters: Klara Mosterd/Remco van Doorn*

09.30 **Adjuvante therapie bij stadium III-melanoom**  
*Dr. A. (Astrid) van der Veldt, Erasmus MC, Rotterdam*

09.50 **Veiligheid zonnebrandmiddelen**  
*Dr. N. (Nicole) Kukutsch, LUMC, Leiden*

10.10 **De HH-pathway in BCC/BCNS/topicaal hedgehog pathway inhibitor update ontwikkelingen**  
*Dr. K. (Klara) Mosterd, MUMC+, Maastricht*

10.30 **Huidkankerzorg in eerste lijn**  
*Dr. J.A.H. (Just) Eekhof, LUMC, Leiden en dr. M. (Marlies) Wakkee, Erasmus MC, Rotterdam*

11.00 **Koffiepauze**

### **VENEREOLOGIE**

*Voorzitters: Maureen Jonker/Errol Prens*

11.30 **Biomedische interventies ter voorkoming van hiv**  
*Prof. dr. H.J.C. (Henry) de Vries, Amsterdam UMC*

11.50 **Condylomata van binnen en van buiten, to treat or not to treat**  
*Prof. dr. E.P. (Errol) Prens, Erasmus MC, Rotterdam*

12.10 **HPV-vaccinatie: toelichting op de nieuwe richtlijn van de Gezondheidsraad**  
*Prof. dr. G.G. (Gemma) Kenter, Amsterdam UMC*

12.30 **Genitale ulcera in Nederland en de rest van de wereld**  
*Dr. A.A. (Arjan) Hogewoning, Medical University of Bahir Dar, Ethiopië*

13.00 **Lunchpauze**

### **BEESTJES**

*Voorzitters: Irma Wisgerhof/Patrick Zeeuwen*

14.00 **Microbioom van de huid**  
*Dr. P.L.J.M. (Patrick) Zeeuwen, Radboudumc, Nijmegen*

14.20 **Het microbioom als target voor behandeling**  
*Drs. J.M. (Jill) de Wit, Erasmus MC, Rotterdam*

14.35 **What's new in scabies**  
*Prof. dr. O. (Olivier) Chosidow, Hôpital Henri-Mondor, Creteil (Paris), France*

15.05 **What's new from the NVED**  
*Dr. A.H. (Antoni) Gostynski, MUMC+, Maastricht*

15.30 **Theepauze**

16.00 **ALV NVDV**

17.00 **Borrel**

**FOKKE & SUKKE**  
ZIEH EEN PATROON

VOLGENS MIJ  
ZIJN WE ALLERGISCH  
VOOR DERMATOLOGEN!



## PROGRAMMA VRIJDAG 20 MAART 2020

08.30 **Ontvangst en registratie**

### **INFLAMMATOIRE DERMATOSEN**

*Voorzitters: Deepak Balak/DirkJan Hijnen*

09.00 **Update eczeem**

*Dr. M.L. (Marie-Louise) Schuttelaar, UMCG, Groningen*

09.20 **Kliniek en histopathologie van lichen planopilaris**

*Drs. M.V. (Markus) Starink, Amsterdam UMC*

09.45 **What's new in lupus**

*Drs. C.J.G. (Koos) Sanders, UMC Utrecht*

10.05 **Nieuwe ontwikkelingen in psoriasis**

*Prof. dr. E.M.G.J. (Elke) de Jong, Radboudumc, Nijmegen*

10.30 **Koffiepauze**

### **COSMETIEK**

*Voorzitters: Loek Habbema/Tjinta Brinkhuizen*

11.00 **The genetics of skin ageing (NVED)**

*Dr. D. (David) Gunn, Unilever, UK*

11.30 **Facial rejuvenation**

*Dr. J.A. (Jonathan) Kadouch, Mohsklinieken, Amsterdam*

11.50 **Tips & tricks van lipofilling**

*Dr. L. (Loek) Habbema, Medisch Centrum 't Gooi, Hilversum*

12.10 **Complicaties bij fillers**

*Drs. P. (Peter) Velthuis, Erasmus MC, Rotterdam*

12.30 **Lunchpauze**

### **AFSLUITEND BLOK**

*Voorzitters: Tamar Nijsten/Marieke Bolling*

13.30 **What's new from the NVDV**

*Dr. M. (Marieke) Bolling, UMCG, Groningen*

14.00 **Breaking news NVED 1**

**Het effect van koolteerbehandeling op het microbioom van de eczeemhuid**

*J.P.H. (Jos) Smits, Radboudumc, Nijmegen*

14.15 **Breaking news NVED 2**

**Een verbeterde diagnostische opbrengst voor filaggrine: verborgen mutaties in de Nederlandse populatie**

*F.S. (Frank) van Leersum, MUMC, Maastricht*

14.30 **Keynote: kritische reflectie op toekomst van gezondheidszorg**

*C.J.G. (Chris) Oomen*

15.00 **Afsluiting**



# Nieuwe aanvullende behandeling voor stadium III-melanoom

B.J. Sikkema<sup>1</sup>, P. Gobardhan<sup>2</sup>, D. Kuijpers<sup>3</sup>, D.M. den Hoed<sup>4</sup>, A.A.M. Van der Veldt<sup>5</sup>, A.J. ten Tije<sup>1</sup>

Stadium III-melanoom is een melanoom met betrokkenheid van minstens één regionale lymfeklier of een melanoom met satelliet of in-transitmetastasen, zonder metastasen op afstand (tabel 1,2).

De behandeling voor stadium III-melanoom bestond volgens de Nederlandse richtlijn uit 2012 uit radicale resectie van de primaire tumor gevolgd door periodieke monitoring. Desgewenst werd een schildwachtprocedure verricht indien lichamelijk of afbeeldend onderzoek geen verdachte klieren toonde (bron: [www.oncoline.nl/melanoom](http://www.oncoline.nl/melanoom)). Patiënten met stadium III-melanoom hebben risico op een lokaal recidief en metastasen op afstand. Ondanks volledige chirurgische resectie is slechts 40% van de patiënten met stadium III-melanoom ziektevrij na vier jaar. [1] Voor gemetastaseerde ziekte zijn zowel doelgerichte behandeling als immuuntherapie beschikbaar gekomen (tabel 3). De logische vervolgstap is de toepassing van deze middelen als aanvullende behandeling na resectie van het melanoom ter preventie van recidief ziekte.

## ONDERZOEKSRISULTATEN

In recente fase III-studies is de effectiviteit en veiligheid van deze adjuvante systemische behandeling onderzocht. In de COMBI-AD-studie, waaraan ook Nederlandse centra hebben deelgenomen, werden 870 patiënten met een BRAF-gemuteerd stadium IIIA-, IIIB-, of IIIC-melanoom na resectie gerandomiseerd tussen orale doelgerichte therapie met de tyrosinekinaseremmers dabrafenib en trametinib of placebo. [2] BRAF-mutaties zijn aanwezig in ongeveer 45% van de melanomen. Na een follow-up van veertig maanden was de recidiefvrije overleving 59% in de groep met combinatiebehandeling en 40% in de placebogroep. [3] De recidiefvrije overleving was statistisch significant langer in de groep met combinatiebehandeling vergeleken met de placebogroep in de subgroep met stadium IIIA-melanoom. [2] Ernstige bijwerkingen (graad 3/4) kwamen voor bij 41% van de patiënten in de groep met combinatiebehandeling vergeleken met 14% in de placebogroep. [3]

Meer recent zijn gelijkwaardige gegevens gepubliceerd voor de PD 1-blokkers pembrolizumab en nivolumab als aanvullende immuuntherapie van het stadium III-melanoom. [4,5] Deze checkpointremmers zijn beide gericht tegen de PD 1-receptor, wat leidt tot een versterkte antitumorrespons.

In de EORTC-1325 (KEYNOTE-054)-studie werden 1019 patiënten met een gereceerd stadium IIIA-IIIC-melanoom gerandomiseerd tussen pembrolizumab en placebo. [4] Na 18 maanden

follow-up was de recidiefvrije overleving 71,4% in de pembrolizumabgroep en 53,2% in de placebogroep. [4,5] In de subgroep met stadium IIIA-melanoom was de recidiefvrije overleving na 18 maanden niet statistisch significant beter in de pembrolizumabgroep dan in de placebogroep (HR 0,38; 95% BI 0,11-1,31). [4] Ernstige bijwerkingen (graad 3/4) kwamen voor bij 14,7% van de patiënten in de pembrolizumabgroep en 3,4% in de placebogroep. [4,5]

In de CheckMate 238-studie werden 906 patiënten met een gereceerd stadium IIIB-IV-melanoom gerandomiseerd tussen nivolumab en ipilimumab. [6] Na een follow-up van 24 maanden was de recidiefvrije overleving significant hoger in de groep met adjuvante behandeling met nivolumab (63% vs. 50%). [7,8] Nivolumab werd aanzienlijk beter getolereerd dan ipilimumab, met 14,4% graad 3/4 bijwerkingen en 45,9% in de ipilimumabgroep. [7] Aanvullende behandeling met nivolumab is op basis van deze studie qua effectiviteit en toxiciteit superieur geacht aan ipilimumab, onafhankelijk van het stadium en de PD 1-status.

## GEVOLGEN VOOR DE KLINISCHE PRAKTIJK

Op grond van de bovenstaande onderzoeken heeft de NVMO-commissie BOM positief advies gegeven over de effectiviteit van zowel de doelgerichte behandeling met dabrafenib en trametinib als immuuntherapie met PD 1-receptorblokkade (nivolumab en pembrolizumab) bij patiënten met een volledig gereceerd hoogrisicomelanoom. [3,5,7]

<sup>1</sup> Afdeling Interne Geneeskunde, Amphia Ziekenhuis, Breda

<sup>2</sup> Afdeling Chirurgie, Amphia Ziekenhuis, Breda

<sup>3</sup> Afdeling Dermatologie, Amphia Ziekenhuis, Breda

<sup>4</sup> Afdeling Chirurgie, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg

<sup>5</sup> Afdeling Interne Oncologie, Erasmus MC, Rotterdam

Tabel 1. Pathologische TNM-classificatie 8<sup>ste</sup> editie.

T	Tumordikte (mm)	Onderverdeling
T1	≤ 0,8 0,8-1,0	a: zonder ulceratie b: < 0,8mm met ulceratie of 0,8-1,0 mm met of zonder ulceratie
T2	>1,0-2,0	a: zonder ulceratie b: met ulceratie
T3	2,0-4,0	a: zonder ulceratie b: met ulceratie
T4	≥4,0	a: zonder ulceratie b: met ulceratie
N	Aantal kliermetastasen	Mate van aantasting lymfeklier
N0	0	NVT
N1	1	a: micrometastase b: macrometastase
N2	2-3	a: micrometastase b: macrometastase c: in-transitmetastasen of satellieten zonder aangedane lymfeklieren
N3	4 of meer aangedane klieren of conglomeraat van aangedane klieren of in-transitmetastasen en/of satellieten met aangedane klieren	

Tabel 2. Pathologische stadiëring\* volgens AJCC 7<sup>e</sup> editie stadium III-melanoom van de huid.

AJCC	T	N	M
IIIA	T1 – 4a	N1a	M0
	T1 – 4a	N2a	M0
IIIB	T1 – 4b	N1a	M0
	T1 – 4b	N2a	M0
	T1 – 4a	N1b	M0
	T1 – 4a	N2b	M0
IIIC	T1 – 4a	N2c	M0
	T1 – 4b	N1b	M0
	T1 – 4b	N2b	M0
	T1 – 4b	N2c	M0
	Any T	N3	M0

\* Pathologische stadiëring: histologie van de primaire tumor en histologie van de regionale lymfeklieren na schildwachtklierprocedure en eventueel completerende lymfadenectomie.

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.

De keuze voor doelgerichte behandeling of immunotherapie bij patiënten met stadium III-melanoom is afhankelijk van het tumorstadium (IIIA, B of C) en de BRAF-mutatiestatus. [9]

Aanvullende systemische behandeling voor stadium III-melanoom met pembrolizumab of nivolumab is beschikbaar

Tabel 3. Overzicht adjuvante behandeling stadium III-melanoom.

Middel	Substraat	Werking	Terminologie
Ipilimumab	Cytotoxische T-lymfocytantigeen (CTLA-4)	Antilichaam, blokkade van het antigeen, leidend tot versterkte antitumorrespons	Immunotherapie Checkpointremmer
Nivolumab Pembrolizumab	Receptorgeprogrammeerde dood (PD 1-receptor)	Antilichaam, binding aan PD 1-receptor, leidend tot versterkte antitumorrespons	Immunotherapie Checkpointremmer
Dabrafenib Trametinib	BRAF-remming MEK-remming	Doelgerichte remming van de overactivatie van het MAPK* pathway, veroorzaakt door oncogene BRAF-mutatie	Doelgerichte behandeling Combinatiebehandeling

\*MAPK: Mitogeneactiverende proteïne kinase pathway.

gesteld in Nederland. Patiënten met een stadium IIIA-C-melanoom (metastase in schildwachtklier  $\geq 1$  mm) komen in aanmerking voor aanvullende behandeling met pembrolizumab. Nivolumab is een aanvullende behandeloptie voor patiënten met stadium IIIB- of IIIC-melanoom. Patiënten met een stadium IIIA-C-melanoom en een BRAF-V600-mutatie komen eveneens in aanmerking voor doelgerichte therapie met dabrafenib en trametinib. Echter, voornamelijk is aanvullende behandeling met dabrafenib en trametinib door de minister voor Medische Zorg in de 'sluis voor dure geneesmiddelen' geplaatst met een uitblijvende vergoeding.

Om de indicatie voor aanvullende behandeling te stellen, is het van belang dat patiënten goed gestadiëerd worden en dienen de behandelaars geïnformeerd te zijn over de lymfeklierstatus. De Nederlandse richtlijn uit 2012 adviseerde alleen een schildwachtklierprocedure te verrichten bij patiënten met een melanoom vanaf stadium 1B (breslowdikte  $> 0,8$ mm of ulcererend melanoom) die beter geïnformeerd willen zijn over de prognose van hun ziekte (bron: [www.oncoline.nl/melanoom](http://www.oncoline.nl/melanoom)). Dit heeft ertoe geleid dat in de praktijk maar een minderheid van de Nederlandse melanoompatiënten een schildwachtklierprocedure ondergaat. [10] Echter, vanwege de beschikbaarheid van aanvullende behandelopties voor stadium III-melanoom komen patiënten met een melanoom met stadium 1B of hoger in aanmerking voor een schildwachtklierprocedure indien zij aanvullende behandeling wensen. Patiënten met histologisch bewezen lymfeklierbetrokkenheid naar aanleiding van lichamelijk of beeldvormend onderzoek komen onafhankelijk van de status van de schildwachtklier in aanmerking voor aanvullende behandeling (tabel 2). Derhalve is een schildwachtklierprocedure niet geïndiceerd bij deze patiëntencategorie. Dit geldt eveneens voor patiënten die geen aanvullende systemische behandeling wensen of kunnen krijgen.

De systemische behandeling van het vergevorderde melanoom is in Nederland momenteel gecentraliseerd in veertien ziekenhuizen (zeven academische centra en zeven STZ-ziekenhuizen) verspreid over Nederland. De keuze, timing en duur van de behandeling en de tijdige diagnostiek en behandeling van bijwerkingen vereisen specifieke kennis van de relatief zeldzame ziekte van het melanoom. Patiënten dienen binnen twaalf weken na (re-)resectie te starten met aanvullende behandeling. [9] De beschikbaarheid van aanvullende systemische behandeling voor stadium III-melanoom maakt het noodzakelijk om iedere patiënt met stadium III-melanoom tijdig te bespreken met een melanoomcentrum. Daarnaast zal in 2020 in een beperkt aantal melanoomcentra adjuvante behandeling voor stadium II in studieverband mogelijk zijn.

## CONCLUSIE

Aanvullende systemische behandelopties zijn beschikbaar gekomen voor het stadium III-melanoom na volledige resectie. Om te bepalen of patiënten hiervoor in aanmerking komen, is het van belang om adequaat te stadiëren en dient de lymfeklierstatus bekend te zijn. Iedere patiënt met een stadium T1B-melanoom of hoger met een wens tot aanvullende behandeling dient derhalve te worden gestadiëerd met een schildwacht-klierprocedure, mits er geen vergrote klieren gevonden zijn.

## LITERATUUR

1. Eggermont AM, Suci S, Rutkowski P, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIb-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer* 2016;55:111-21.
2. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Eng J Med* 2017; 377:1813-23.
3. NVMO-commissie BOM. Adjuvant dabrafenib in combinatie met trametinib bij stadium III melanoom. *Med Oncol* 2018;21:47-50.
4. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Eng J Med* 2018; 378:1789-801.
5. NVMO-commissie BOM. Adjuvant pembrolizumab bij stadium III melanoom. *Med Oncol* 2019;21:41-4.
6. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Eng J Med* 2017;377:1824-35.
7. NVMO-commissie BOM. Adjuvant nivolumab bij stadium IIIb, IIIc of IV melanoom na volledige chirurgische resectie. *Med Oncol* 2018;21:53-6.
8. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J Clin Oncol* 2018;36:9502.
9. WIN-O Werkgroep Melanoom. Adjuvante behandeling van het hoogrisicomelanoom. *Med Oncol* 2018;21:57.
10. Verstijnen J, Damude S, Hoekstra HJ, et al. Practice variation in sentinel lymph node biopsy for melanoma patients in different geographical region in the Netherlands. *Surg Oncol* 2017;26:431-37.

## SAMENVATTING

Patiënten met stadium III-melanoom hebben risico op een lokaal recidief en metastasen op afstand. In fase III-studies is de effectiviteit en veiligheid van aanvullende behandeling voor stadium III-melanoom na volledige resectie onderzocht. Op grond van deze onderzoeken is aanvullende behandeling voor stadium III-melanoom beschikbaar gesteld in Nederland. Om de indicatie voor aanvullende behandeling voor stadium III-melanoom te stellen, is het van belang dat melanoompatiënten adequaat gestadiëerd zijn. Behandelaars dienen met name geïnformeerd te zijn over de lymfeklierstatus. Een schildwachtklierprocedure werd ten tijde van de Nederlandse richtlijn *Melanoom* uit 2012 bij een minderheid van de melanoompatiënten verricht. Echter, vanwege de beschikbaarheid van aanvullende behandelopties dient iedere patiënt met een stadium T1b-melanoom of hoger met een wens tot aanvullende behandeling gestadiëerd te worden met een schildwacht-klierprocedure, mits er geen vergrote klieren gevonden zijn.

## SUMMARY

Patients with stadium III melanoma have a risk of local recurrence and distant metastases. In phase III studies, the effectiveness and safety of adjuvant therapies in patients with a resected stage III melanoma is analysed. Based on these studies, adjuvant therapies for stage III melanoma have become available in the Netherlands. To determine the appropriate indication for adjuvant therapy the melanoma must be adequately staged. Clinicians should be informed about the lymph node status in particular. A sentinel node procedure was performed in a minority of melanoma patients at time of the 2012 Dutch melanoma guideline. Now that adjuvant therapies are approved and available, every patient with stage T1b melanoma or higher and with the desire for adjuvant therapy should be staged with a sentinel node procedure, provided that no enlarged lymph nodes have been found.

## CORRESPONDENTIEADRES

Barend Sikkema

E-mail: bsikkema@amphia.nl



# Veiligheid zonnebrandmiddelen

N.A. Kukutsch | *Fotografie: Lucas Enschedé*

**Huidkanker is de meest voorkomende soort kanker in Nederland. In de periode van 2017 tot 2027 wordt er een stijging van ongeveer 35% van het aantal nieuwe patiënten verwacht waardoor de zorg onder grote druk komt te staan. [1] Overmatige expositie aan UV-straling is de belangrijkste oorzaak van huidkanker en het doel van primaire preventiestrategieën is de UV-expositie te verminderen en niet te verbranden. [2] Voor de met Nederland vergelijkbare situatie in België is berekend dat voor elke euro die in een brede zonprotectiecampagne en verbod op zonnebanken wordt geïnvesteerd op lange termijn 3,6 euro bespaard kan worden. [3]**

Het gebruik van zonnebrandmiddelen is onderdeel van de maatregelen om zich te beschermen tegen UV-straling, maar controversiële wetenschappelijke publicaties en negatieve beeldvorming over de veiligheid van zonnebrandmiddelen in de media heeft geleid tot onzekerheid bij de gebruiker en ook bij dermatologen. In dit artikel zullen enkele prominente vragen behandeld worden.

## VOORKOMT ZONNEBRANDMIDDEL HUIDKANKER?

Verschillende studies onderbouwen dat zonnebrandmiddel DNA-schade ten gevolge van UV-straling kan voorkomen. [4] Epidemiologische berekeningen (met data uit Australië en de VS) geven aan dat bij optimaal gebruik van zonnebrandmiddelen rond een derde van alle melanoomgevallen in een periode van twintig jaar zou kunnen worden voorkomen. [5] Maar een recente meta-analyse over het verband tussen het gebruik van zonnebrandmiddelen en het melanoom vond zwak en wisselend bewijs. [6] Het enige gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek, uitgevoerd in Australië, liet wel significant minder melanoomgevallen zien in de groep die dagelijks een zonnebrandmiddel smeerde vergeleken met de groep die het niet of onregelmatig gebruikte. [7] Een systematische review uit 2018 vond geen associatie tussen het gebruik van zonnebrandmiddelen en non-melanoma huidkanker, terwijl Waldman en Grant in hun analyse van vier prospectieve studies concludeerden dat zonnebrandmiddel effectief is in de preventie van actinische keratosen en plaveiselcelcarcinoom. Voor basaalcelcarcinoom werd in twee prospectieve studies een niet-significante positieve trend gevonden. [8,9]

## VITAMINE D-TEKORT DOOR ZONNEBRANDMIDDEL?

UVB is de belangrijkste bron voor de vitamine D-synthese in de huid, maar vitamine D wordt in mindere mate ook opgenomen via de voeding (bijvoorbeeld visolie). Zonnebrandmiddelen beschermen de huid tegen UVB-straling en zouden zo tot een vitamine D-tekort kunnen leiden, met systemische gevolgen. De conclusie van twee recente meta-analyses is dat de meeste studies, ook bij regelmatig gebruik van SPF>15, geen associatie konden aantonen tussen de applicatie van

zonnebrandmiddelen en vitamine D-tekort. Data ontbreken voor gebruik van zeer hoge beschermingsfactor. [10,11] Verder werd er als commentaar ingebracht dat dagelijks gebruik van een zonnebrandmiddel in regio's met minder intense UV-straling (zoals de wintermaanden in Nederland) wel degelijk tot een vitamine D-tekort zou kunnen leiden, maar betrouwbare studies voor deze omstandigheden ontbreken. [12]

## ZONNEBRANDMIDDELEN SCHADELIJK VOOR KORAAAL?

Zonnebrandfilters tegen UV-straling vallen in de EU onder de regelgeving van cosmetische producten (Regulation [EC] No 1223/2009) en moeten onder andere voldoen aan een bepaalde standaard betreffende de effectiviteit en veiligheid (<https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/legislation/>, <https://cosmeticseurope.eu/cosmetics-industry/understanding-cosmetics-regulation/>). Op dit moment zijn 23 UV-filters in de EU goedgekeurd waaronder oxybenzon (<https://data.europa.eu/euodp/data/dataset/cosmetic-ingredient-database-list-of-uv-filters-allowed-in-cosmetic-products>). Oxybenzon wordt al enkele decennia gebruikt als UV-filter in zonnebrandmiddelen en als fotostabilisator, onder andere in verzorgingsproducten, parfums en plastic. [13,14] De stof kan tot (foto-)allergische reacties leiden. Na cutane applicatie wordt een klein deel geresorbeerd (geschat wordt rond de 1-4%) en



Dermatoloog, afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden

voornamelijk door de urine weer geëlimineerd. [15] Hoewel hormonale effecten bij proeven met ratten aangetoond zijn, werd daartegen ingebracht dat ook bij gebruik van hoge concentraties oxybenzon de stof niet in het plasma accumuleert en dat de concentraties die in de dierproeven zijn onderzocht geen afspiegeling zijn van de humane situatie. [14] UV-filters worden teruggevonden in verschillende watersystemen op de hele wereld, waarbij oxybenzon het vaakst en in de hoogste concentraties wordt gedetecteerd. In maanden waarin meer zonnebrandmiddelen worden gebruikt en in gebieden met een zeer hoge bevolkingsdichtheid werden hogere concentraties UV-filters in het rioolwater gevonden. [13] Koraal is een verzamelnaam voor dieren die vaak in symbiose leven met een bepaald type algen (zooxanthellae). Laatstevóórzien het koraal door fotosynthese met energie, faciliteren onder andere de calcificatie van het koraal en dragen bij aan de kleur. Verschillende factoren zoals opwarming, vervuiling van het zeewater en oxidatieve stress kunnen ervoor zorgen dat het koraal de algen afstoot, vervolgens verbleekt en uiteindelijk afsterft. Danovaro schatte dat ca. 10%, van alle zonnebrandmiddelen die geproduceerd worden, in tropische gebieden wordt gebruikt en dat 25% van hun bestanddelen na twintig minuten zwemmen in het zeewater terecht komt. [16] In-vitro onderzoek liet zien dat oxybenzon verbleking en sterfte van koraal kan veroorzaken, echter liggen de concentraties oxybenzon die worden aangetroffen in de oceaan onder het toxisch niveau. Toch lijkt het dat larven van koraal en opstartende koraalkolonies bijzonder kwetsbaar zijn en in gebieden rond de Amerikaanse Maagdeneilanden en Hawaii zijn concentraties aangetroffen die potentieel schadelijk kunnen zijn. [17] Een recente review over de toxicologische effecten van oxybenzon concludeert dat bij stijgende concentraties in zeewater oxybenzon één van de schuldigen kan zijn die het maritieme ecosysteem verstoren door onder andere negatieve effecten op het koraal. [15]

## CONCLUSIE

Bij intense UV-straling (geografische regio's als Australië, hooggebergte, zonzakanties et cetera) lijken zonnebrandmiddelen bij optimaal gebruik huidkanker te kunnen voorkomen. In deze situatie lijkt ook geen vitamine D-tekort te ontstaan, omdat ondanks de UV-protectie nog steeds voldoende UVB de huid bereikt. In regio's met lage UV-stralingsintensiteit zouden aangepaste adviezen overwogen moeten worden om een vitamine D-tekort te voorkomen. Om de potentiële toxische gevolgen van organische filters zoals oxybenzon voor het (zee)milieu te beperken, zou de nadruk in preventiecampagnes op UV-werende kleding en het mijden van de zon tussen de middag moeten komen te liggen met name als men tropische zeegebieden bezoekt. Zonnebrandmiddelen zouden dan alleen op de aan de zon blootgestelde huid gebruikt moeten worden.

*De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl).*

## SAMENVATTING

Huidkanker is de meest voorkomende soort kanker in Nederland. De verwachting is dat de aantallen blijven stijgen met verdere druk op het zorgsysteem. Gebruik van zonnebrandmiddelen is één van de pijlers om huidkanker te voorkomen, maar negatieve beeldvorming over veiligheidsissues heeft tot onzekerheid bij gebruikers en professionals geleid. De associatie met huidkanker, vitamine D-tekort en gevaar voor het koraal waren prominente discussiepunten. In de literatuur is matig bewijs dat zonnebrandmiddelen huidkanker in gebieden met een intense UV-straling kunnen voorkomen. In deze situatie lijkt ook geen vitamine D-tekort te ontstaan. UV-filters zoals oxybenzon laten in vitro schadelijke effecten op koraal zien, maar in vivo zijn de data minder duidelijk. Bij stijgende concentraties in zeewater zou oxybenzon één van de (vele) schuldigen kunnen zijn die het ecosysteem verstoren. Bij bezoek aan tropische zeegebieden zou de nadruk in preventiecampagnes op UV-werende kleding en het mijden van de zon tussen de middag moeten liggen.

## TREFWOORDEN

zonnebrandmiddel – preventie – huidkanker – melanoom – plaveiselcelcarcinoom – basaalcelcarcinoom – vitamine D

## SUMMARY

Skin cancer is the most common sort of cancer in The Netherlands. Numbers are still expected to rise, therefore placing increased pressure on the health system. Use of sunscreen is part of the prevention strategy against skin cancer but negative publicity about safety issues has caused uncertainty amongst users and professionals. The association with skin cancer, vitamin D deficiency and coral bleaching are prominent topics of discussion. There is moderate evidence from the literature that sunscreen can prevent skin cancer in areas of high UV-intensity without compromising vitamin D levels. UV-filters like oxybenzone show toxic effects in vitro but the in vivo situation is less evident. However, rising concentrations of oxybenzone in seawater could make oxybenzone one of the (many) factors that disturb the marine ecosystem. Prevention campaigns should emphasize wearing UV-protecting swimwear and avoiding midday sun when visiting tropical reefs.

## KEYWORDS

sunscreen – prevention – skin cancer – melanoma – squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, vitamin D

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling  
Geen

## CORRESPONDENTIEADRES

Nicole Kukutsch

E-mail: [n.a.kukutsch@lumc.nl](mailto:n.a.kukutsch@lumc.nl)





# De hedgehog-signalroute in basaalcelcarcinoom

B.J.A. Verkouteren<sup>1</sup>, K. Mosterd<sup>2</sup>

Het gevorderd basaalcelcarcinoom (BCC) is een lokaal uitgebreid BCC dat in zeldzame gevallen ook kan metastaseren. Bij deze soms zeer destructieve tumor is lokale therapie niet meer mogelijk of wenselijk door verlies van functie van bepaalde organen. Ook voor patiënten met het basaalcelnaevussyndroom (BCNS) is lokale therapie niet altijd de beste optie vanwege de grote hoeveelheid BCC's. In dit artikel beschrijven wij de rol van de hedgehog-signalroute en het belang van genetisch onderzoek hiernaar voor de diagnostiek en behandeling van BCC's in beide patiëntengroepen.

## BCNS EN DE HEDGEHOG-SIGNALROUTE

BCNS, ook wel bekend als gorlinsyndroom, is een zeldzame autosomaal dominante aandoening, die zich onder andere kenmerkt door veel BCC's, waarvan de eerste zich vaak al voor de leeftijd van twintig jaar ontwikkelt, odontogene keratocysten van de kaak en palmoplantaire pits (tabel). [1] In circa 85% van de BCNS-patiënten is een kiembaanmutatie in het *patched-1* (*PTCH1*)-gen de oorzaak van het syndroom en minder vaak is er sprake van een kiembaanmutatie in suppressor van fused homologo (*SUFU*). [1] Het *PTCH1*-gen codeert voor een transmembraan glycoproteïne dat deel uitmaakt van de hedgehog-signalroute. De hedgehog-signalroute bestaat uit het

*PTCH1*-eiwit dat *smoothened* (SMO) remt. [2] Als SMO niet geremd wordt, valt de remming op *SUFU* weg en daardoor ook de remming op glijoomgeassocieerde oncogenen, die zorgen voor de transcriptie van target genen. [2] Daarnaast zijn er patiënten met kenmerken van BCNS waarbij geen kiembaanmutatie gevonden wordt. Een deel van deze patiënten heeft een postzygotische mutatie in het *PTCH1*-gen leidend tot een mozaïek BCNS, wat alleen kan worden aangetoond door genetisch onderzoek te doen op de tumoren. [3] Ook in 85% van de sporadische BCC's ligt een afwijking in de hedgehog-signalroute ten grondslag aan het ontstaan van het BCC. [4] De hedgehog-signalroute bracht dus mogelijkheden voor onderzoek naar nieuwe, doelgerichte therapieën.

Tabel. Diagnostische criteria BCNS.

Major criteria	Minor criteria
BCC voor het 20 <sup>e</sup> levensjaar of excessief aantal BCC's voor de hoeveelheid zonexpositie en/of leeftijd	Specifieke skeletmalformaties en radiologische afwijkingen (vertebrale afwijkingen, kyfoscoliose, korte 4 <sup>e</sup> metacarpalen, postaxiale polydactylie)
Odontogene kaakcysten voor het 20 <sup>e</sup> levensjaar	Ribanomalieën
Palmaire en/of plantaire pits	Macrocefalie
Lamellaire calcificatie van de falx cerebri	Cheilo(palato)schisis
Medulloblastoom (desmoplastische variant)	Ovariële fibromen en/of cardiale fibromen
Eerstegraadsfamilielid met BCNS	Lymfomesenteriale cysten Oogafwijkingen (strabismus, hypertelorisme, congenitaal cataract, glaucoom, coloboom)

De diagnose BCNS wordt gesteld op basis van: 1 major criterium en een bevestigde genetische mutatie (*PTCH1* of *SUFU*), 2 major criteria, of 1 major en 2 minor criteria.

## VISMODEGIB

Rond 2007 is vismodegib ontwikkeld, een orale antagonist van de SMO-receptor en daarmee het eerste medicament dat direct ingrijpt op de hedgehog-signalroute. [5] Doordat SMO zich downstream van *PTCH1* bevindt, zullen waarschijnlijk alleen tumoren op basis van een *PTCH1*-mutatie gevoelig zijn voor de SMO-inhibitie van vismodegib. Sinds 2012 is vismodegib geregistreerd voor de behandeling van lokaal uitgebreid en gemetastaseerd (gevorderd) BCC. Behandeling met vismodegib is geïndiceerd als ingeschat wordt dat chirurgie of radiotherapie onvoldoende effectief is of op bezwaren stuit. [6] Registratie is, door prioriteit als eerste molecuul in zijn klasse, enkel gebaseerd op de resultaten van de niet-gerandomiseerde fase 2-ERIVANCE-studie. [7] Na registratie is er een grote, niet-vergelijkende, open-labelstudie geweest naar de veiligheid en effectiviteit van vismodegib, de STEVIE-studie. De 1215 geïncludeerde patiënten toonden een responsratio van 69%. [8] Helaas blijkt vismodegib in de praktijk niet ideaal te zijn vanwege twee belangrijke nadelen: het bijwerkingenprofiel en de ontwikkeling van resistentie. Sinds de goedkeuring van vismodegib zijn er in Nederland circa 80 patiënten mee behandeld (ongepubliceerde data).

<sup>1</sup> Basisarts, afdeling Dermatologie, MUMC+, Maastricht

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC+, Maastricht



## BIJWERKINGEN EN SCHEMA'S

In de STEVIE-studie stopte 32% van de patiënten met vismodegib-behandeling in verband met bijwerkingen. [8] De meest voorkomende bijwerkingen zijn spierkrampen, smaakverlies, gewichtsverlies en haaruitval. [8] Van alle patiënten die behandeld zijn met vismodegib ervaart 98% ten minste één bijwerking. [8] De MIKIE-studie vergeleek daarom verschillende doseringsschema's. [9] In een populatie van patiënten met  $\geq$  zes BCC's werden respectievelijk acht en twaalf weken vismodegib-behandeling afgewisseld met acht weken placebo-behandeling. De effectiviteit was respectievelijk 54% en 63%, maar de ernst en hoeveelheid bijwerkingen verschilden niet van de STEVIE-studie. [8,9] Een doseringsschema is met name voor de levenslange behandeling van BCNS-patiënten van belang. In Nederland worden slechts enkele BCNS-patiënten met een alternatief behandelingschema behandeld, wat hen chirurgische behandeling van BCC's bespaart en de bijwerkingen acceptabel maakt. Voor de meeste BCNS-patiënten geeft een dergelijke behandeling overigens te veel bijwerkingen en zeker voor jonge patiënten is er een sterke behoefte aan nieuwe therapieën. Momenteel wordt de effectiviteit van een topicale *hedgehog*-signaalrouteremmer onderzocht in BCNS-patiënten, met de hoop op een goede balans tussen de effectiviteit en de tolerantie op lange termijn (NCT03703310).

## RESISTENTIE EN GENETISCH ONDERZOEK

Bij de meeste patiënten die vismodegib-therapie gebruiken ontstaat er een tweede probleem: resistentie voor vismodegib. Resistentie wordt vooral gezien bij gevorderde BCC's en minder bij BCNS-patiënten, omdat hun BCC's genomisch stabiel zijn. [10] In 50% van de gevallen veroorzaakt een activerende

SMO-mutatie resistentie voor vismodegib. [11] Genetische analyse naar zo'n resistentieveroorzakende mutatie wordt in sommige centra al verricht. [12] Deze analyse is met de komst van moleculaire inversieprobes relatief snel en goedkoop (circa € 150,-) uit te voeren, wat kan opwegen tegen een dure behandeling (1 maand vismodegib kost circa € 5000,-) met mogelijk onvoldoende respons. [12] De waarde hiervan is in de dagelijkse praktijk echter nog onvoldoende onderzocht. In de ERIVANCE-studie was de mediane duur van de respons 7,6 maanden. [7] Vaak is er dus alsnog andere therapie noodzakelijk. Verschillende combinaties worden momenteel onderzocht, waaronder vismodegib voorafgaand aan radiotherapie (NCT01835626) en immunotherapie in combinatie met of na progressie onder vismodegib (NCT0312636/NCT02690948).

## CONCLUSIES

De *hedgehog*-signaalroute heeft ons veel inzicht verschaft in de pathologie van BCC's en BCNS-patiënten. Klinische studies naar vismodegib lieten veelbelovende resultaten zien voor zowel gevorderde BCC's als BCNS-patiënten. Helaas wordt behandeling met vismodegib relatief snel gestaakt door bijwerkingen of resistentie van de tumor. Genetisch onderzoek kan mogelijk een rol gaan spelen als prognostische marker in de therapie. Echter, nieuwe ontwikkelingen zijn nodig om gevorderde BCC's en BCNS-patiënten met veel tumoren effectief te kunnen blijven behandelen.

## LITERATUUR

1. John AM, Schwartz RA. Basal cell naevus syndrome: an update on genetics and treatment. *Br J Dermatol* 2016;174(1):68-76.
2. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008;8(10):743-54.
3. Reinders M, Cosgun B, Gijzen LMC, et al. Genetic profiling of basal cell carcinomas detects postzygotic mosaicism in basal cell naevus syndrome. *Br J Dermatol* 2019;181(3):587-91.
4. Bonilla X, Parmentier L, King B, et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2016;48(4):398-406.
5. Axelson M, Liu K, Jiang X, et al. U.S. Food and Drug Administration approval: vismodegib for recurrent, locally advanced, or metastatic basal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(9):2289-93.
6. NVDV. Evidence-based richtlijn basaalcelcarcinoom. 2015.
7. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366(23):2171-9.
8. Basset-Seguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer* 2017;86:334-48.
9. Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):404-12.
10. Chiang A, Jaju PD, Batra P, et al. Genomic stability in syndromic basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2018;138(5):1044-51.
11. Atwood SX, Sarin KY, Whitson RJ, et al. Smoothed variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2015;27(3):342-53.
12. Verkouteren BJA, Wakkee M, van Geel M, et al. Molecular testing in metastatic basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2019.

## SAMENVATTING

De *hedgehog*-signaalroute, bestaande uit onder andere *patched 1* (PTCH1) en *smoothened* (SMO), speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van basaalcelcarcinomen (BCC's). Sinds 2012 is vismodegib, een *hedgehog*-signaalrouteremmer, geregistreerd voor behandeling van gevorderd BCC. Het wordt daarnaast ook off-label gebruikt voor behandeling van BCC's van patiënten met het basaalcelnaevussyndroom (BCNS). Dit syndroom wordt veroorzaakt door een kiembaan- of postzygotische mutatie in het *PTCH1*-gen, waardoor BCNS-patiënten al vanaf jonge leeftijd vele BCC's ontwikkelen. Hoewel de respons op vismodegib in klinische studies hoog was, werden er ook veel bijwerkingen gemeld. Hierdoor is vismodegib niet ideaal voor BCNS-patiënten, bij wie levenslange behandeling noodzakelijk is. Inmiddels is ook gebleken dat gevorderde BCC's van niet-BCNS-patiënten vaak resistent worden voor vismodegib. Deze resistentie wordt veroorzaakt door activerende mutaties in het *SMO*-gen. Genetisch onderzoek hiernaar kan relevant zijn voor (prognose van) de therapie. Desalniettemin zijn er nieuwe therapeutische ontwikkelingen nodig voor beide patiëntgroepen.

## TREFWOORDEN

*Hedgehog*-signaalroute – vismodegib – basaalcelcarcinoom – basaalcelnaevussyndroom

## SUMMARY

The hedgehog pathway, consisting partly of patched-1 (PTCH1) and smoothened (SMO), is essential in the development of basal cell carcinomas (BCCs). In 2012 vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, registered for the treatment of advanced BCCs (aBCCs). In daily practice, vismodegib is also used for patients with basal cell nevus syndrome (BCNS). This syndrome is caused by a germline or postzygotic mutation in PTCH1, and is therefore characterized by the early development of multiple BCCs. Although response rates to vismodegib is high, patients reported a many side effects. Due to these side effects, vismodegib is not ideal for the lifelong treatment of BCCs in BCNS-patients. Furthermore, a lot of aBCCs in non-BCNS patients develop resistance to vismodegib, which is caused by activating *SMO* mutations. Genetic analysis of the *SMO* gene can be relevant for the therapeutic prognosis. Nevertheless, new therapeutic developments are needed for aBCC and BCNS patients.

## KEYWORDS

hedgehog pathway – vismodegib – basal cell carcinoma – basal cell nevus syndrome

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling  
Klara Mosterd heeft geparticipeerd in een internationale adviesraadbijeenkomst over topicale *hedgehog*-inhibitie met patidegib (Leo Pharma) en ontvangt financiële vergoeding voor het uitvoeren van een internationale multicenter trial met patidegib bij BCNS-patiënten. In het verleden heeft zij geparticipeerd in adviesraden over vismodegib en sonidegib.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Klara Mosterd

**E-mail:** k.mosterd@mumc.nl



# Huidkankerzorg door de huisarts

M. Wakkee<sup>1</sup>, J. Eekhof<sup>2</sup>

**Terwijl het bordje van de huisarts al vol ligt, ervaart ook de huisarts een toegenomen vraag om moedervlekken en andere plekken te beoordelen. Daarnaast zijn er initiatieven om laag-complexe dermatologie als onderwerp voor substitutie naar voren te schuiven. Maar hoe haalbaar is dit voor de huisarts en wat kunnen we leren van initiatieven uit de afgelopen jaren waarmee is geprobeerd de huisarts een grotere rol in dermatologische diagnostiek en behandeling te geven?**

## HET HANDELEN VAN DE HUISARTS

Vragen over huidandoeningen maakt een belangrijk deel uit van het spreekuur van de huisarts, 14% van alle zorgvragen bij de huisarts betreft een huidandoening. De top drie van aandoeningen waarvoor mensen contact hebben met de huisartsenpraktijk zijn hypertensie, diabetes en urineweginfecties. De dermatologische aandoeningen waarvoor mensen het meest contact hebben met de huisartsenpraktijk zijn wratten en dermatomycosen (plek 10 en 11). Zoals bij de meeste klachten in de huisartsenpraktijk worden ook huidandoeningen voor verreweg het grootste gedeelte (86%) in de huisartspraktijk afgehandeld/behandeld. Een klein deel (14%) wordt verwezen. [1]

Als de huisarts verwijst naar een medisch specialist verwijst hij het vaakst naar de dermatoloog (30 per 1000 ingeschreven patiënten per jaar, zie tabel 1). [1] Als de huisarts naar de dermatoloog verwijst, is dat numeriek gezien het meest voor eczeem, knobbels op de huid, naevi, andere ziekten van de huid (onder andere actinische keratose en verruca seborrhoeica) en maligniteit van de huid. Op basis van een gestelde diagnose verwijst hij het meest: maligniteit van de huid (76%), alopecia (37%), lipoom (31%), ulcus cruris (30%) en andere ziekten van de huid (30%, onder andere actinische keratose en verruca seborrhoeica) (tabel 2 op pagina 18). [2]

De huisarts werkt voornamelijk vraaggericht, mensen komen met een klacht of vraag bij de huisarts en de huisarts is erop gericht om binnen het gewoonlijke consult van tien minuten een oplossing voor de gepresenteerde vraag of klacht te bieden. In die tien minuten doet de huisarts anamnese, lichamelijk onderzoek, het bespreken van diagnose en beleid, eventueel voorschrijven van medicatie of maken van een verwijzing en het maken van een kort verslag in het Huisarts Informatie Systeem. Alle diagnoses worden volgens een vast huisarts-systeem gecodeerd (ICPC). Naast de gewone consulten wordt in de huisartsenpraktijk gestructureerde zorg verleend aan patiënten met chronische aandoeningen zoals diabetes, (risico op) hart- en vaatziekten en astma en COPD. Deze zorg wordt grotendeels uitgevoerd door de praktijkondersteuner onder verantwoordelijkheid van de huisarts.

Een huisarts heeft in zijn dagelijks werk met alle geneeskundige specialismen te maken. Hij moet dus van alle specialismen over relevante kennis beschikken met als vanzelfsprekend gevolg dat hij weinig weet van elk specialisme op zich. Dit is zoals de Nederlandse geneeskunde werkt. In regionale nascholingsagenda's voor huisartsen wordt vaak in een periode van vijf jaar zoveel mogelijk aandacht besteed aan alle verschillende specialismen. Nascholingen zijn gericht op onderhoud en verbeteren van kennis en daarnaast ook op het inlichten over actuele ontwikkelingen in de verschillende specialismen.

## HUISARTS EN (VERDACHTE) HUIDAFWIJKINGEN

In de huisartsenpraktijk is er een toenemende vraag om naar moedervlekken en andere plekken te kijken waarbij de patiënt de vraag heeft of er wat mee moet, of gerustgesteld kan worden. Hiermee wordt de huisarts in zijn spreekuur meerdere keren per week geconfronteerd. Soms als reden van komst, maar vaak ook als extra (deurknop)vraag in het consult. Over het algemeen kijkt de huisarts alleen naar het gepresenteerde plekje. In enkele gevallen beoordeelt hij de hele huid. Wanneer hij naar een 'plekje' kijkt, krijgt hij een willekeur aan beelden voorgeschoteld: allerlei bobbeltjes, knobbeltjes, vlekjes, blauwe plekken etc. In korte tijd moet hij uitmaken of het (hoogstwaarschijnlijk) goed of (mogelijk) fout is.

Om de huisarts te ondersteunen heeft het Nederlands Huisartsen Genootschap in 2017 de NHG Standaard Verdachte huidafwijkingen uitgebracht. [3] Hierin wordt de huisarts handvatten geboden om hem te ondersteunen in de diagnostiek en behandeling. De diagnostiek van huidkanker blijkt voor de huisarts niet eenvoudig. In een onderzoek bleek de huisarts voor de diagnose 'huidmaligniteit' een sensitiviteit van 38 tot 42,7% en een specificiteit van 92 tot 98% te hebben. Van alle als benigne ingestuurde preparaten bleek bij histopathologisch onderzoek 3% maligne te zijn. [4,5] Omdat de diagnostiek van de huisarts duidelijk beter moet kunnen, is de verbetering van de diagnostiek van verdachte huidafwijkingen als uit te zoeken onderzoeksvraag opgenomen in de Nationale Onderzoeksagenda Huisartsgeneeskunde. [6]

<sup>1</sup> Dermatoloog, Erasmus MC Kankerinstituut, Rotterdam

<sup>2</sup> Huisarts, senior stafid-epidemioloog, afdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde, LUMC, Leiden

Tabel 1. Aantal verwijzingen van de huisarts naar de medisch specialist (per 1000 ingeschreven patiënten) per jaar, 2014-2018.

Specialisme	2014	2015	2016	2017	2018 <sup>†</sup>
Dermatologie	27,2	30,2	31,3	30,2	32,4
Oogheelkunde	33,3	33,0	33,0	31,8	32,4
KNO-heelkunde	28,7	31,7	31,4	30,8	31,0
Orthopedie	30,2	32,2	32,4	30,9	30,4
Heelkunde	23,2	24,9	25,6	25,1	25,8
Neurologie	22,3	22,6	23,6	23,1	22,9
Psychiatrie	14,1	13,1	14,6	17,1	20,2
Gynaecologie/verloskunde	17,1	17,1	17,8	18,8	19,4
Cardiologie	12,8	13,7	14,6	15,0	15,3
Interne geneeskunde	13,5	14,4	15,5	15,4	14,3
Urologie	11,4	11,6	12,0	11,6	11,8
Plastische chirurgie	8,2	7,6	8,3	9,6	9,7
Maag-darm-leverziekten	8,6	8,5	8,4	9,3	9,4
Kindergeneeskunde	7,6	8,9	9,3	8,6	9,0
Longziekten	6,9	7,3	8,0	7,7	7,8
Reumatologie	4,7	5,0	5,4	5,2	5,2
Geriatric	2,2	2,5	2,7	2,7	3,0
Anaesthesiologie	1,9	2,1	2,3	2,3	2,6
Revalidatiegeneeskunde	2,3	2,2	2,3	2,8	2,6
Mondziekten en kaakchirurgie	1,5	1,6	1,8	1,7	1,8
Sportgeneeskunde	0,9	0,9	1,5	1,6	1,3
Allergologie	0,4	0,7	0,8	0,9	1,0
Klinische genetica	0,8	0,7	0,8	0,9	0,9
Medische psychologie	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1
Multidisciplinaire en speciale poli	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
<b>Totaal</b>	<b>280,0</b>	<b>293,0</b>	<b>303,5</b>	<b>303,3</b>	<b>310,4</b>

<sup>†</sup> Percentages 2018 zijn gestandaardiseerd naar Nederland op leeftijd, geslacht en stedelijkheid

Uit: Meijer et al. Zorg door de huisarts Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn: Jaarcijfers 2018 en trendcijfers 2014-2018. Utrecht NIVEL 2019.

Ook het beleid door de huisarts is niet (altijd) volgens de NHG Standaard. Mogelijke redenen hiervoor zijn onder andere dat deze standaard relatief nieuw is en er geen systematische nascholing is om implementatie van deze NHG Standaard, naast de ruim honderd andere standaarden, in de dagelijkse praktijk te ondersteunen. Ten slotte is het voor huisartsen lastig alle standaarden (volgens de letter) te volgen, het blijven immers aanbevelingen die niet altijd precies overeenkomen met de situatie van de individuele patiënt waarbij anders handelen niet altijd persé fout is.

### HET VERGROTEN VAN DE ROL VAN DE HUISARTS

Een actueel probleem in het specialisme dermatologie is de toename van de zorg voor verdachte huidafwijkingen.

De voornaamste oorzaken hiervan zijn de UV-blootstelling (in het verleden), toegenomen bewustzijn van huidkanker en toename van het aantal ouderen door de dubbele vergrijzing. Vanuit het perspectief van de dermatoloog zou de huisarts kunnen helpen bij dit probleem door bij alle patiënten die hij op het spreekuur ziet gericht aandacht te hebben voor mogelijke verdachte huidafwijkingen (zoals actinische keratosen). Ook zou de huisarts de zorg voor laagrisico basaalcelcarcinomen van de dermatoloog over kunnen nemen. [7] Dit lijkt heel logisch. De werkelijkheid van de huisarts is echter dat dit niet het enige specialisme is dat vraagt om de zorg over te nemen. Als voorbeeld, in het kader van preventie van hart- en vaatziekten zou de huisarts ook een belangrijke bijdrage kunnen leveren om mensen die roken, adipeus zijn en/of weinig

bewegen hierop ongevraagd aan te spreken. Zoals bijna dagelijks in de krant is te lezen, is de dubbele vergrijzing en het opheffen van verzorgingshuizen, waardoor ouderen langer thuis blijven, een actueel probleem waar de meeste huisartsen hun handen meer dan vol aan hebben.

Daarnaast zijn er in de afgelopen jaren meerdere dermatologische initiatieven gestart om de huidkankerzorg in de eerste lijn te verbeteren. De meeste initiatieven vallen onder een vorm van anderhalvelijnszorg waarbij de dermatoloog met name ingezet wordt bij de diagnostiek en het opstellen van een behandelplan voor laag-complexe dermatologische vragen. Bij de meeste anderhalvelijnsprojecten wordt de patiënt niet gezamenlijk door de huisarts en de dermatoloog gezien. In veel gevallen blijkt de dermatoloog in een aparte kamer binnen de huisartsenpraktijk zijn spreekuur te draaien en is er dus helaas maar weinig sprake van overdracht van kennis. Deze projecten worden meestal bekostigd door zorgverzekeraars in het kader van zorgvernieuwing en vallen zo buiten het ziekenhuisbudget. Het betreft vaak projecten met een bepaalde duur. Na afloop van het project wordt er telkens niet voor gekozen om de in het project geleverde zorg met een structurele financiering voort te zetten. Een recent voorbeeld hiervan is het anderhalvelijnsproject in samenwerking met Ziekenhuis Bernhoven. [8]

Naast anderhalvelijnsprojecten is er ook een tweede groep initiatieven, gericht op een toename van de dermatologische kennis van de huisartsen. Door scholing gaat inderdaad de kennis van de huisarts omhoog, maar het is de vraag hoe lang de geleerde kennis paraat blijft als de huisarts toch relatief weinig huidkanker in zijn dagelijkse praktijk ziet. Een belangrijk punt is dat dit soort projecten steunen op het enthousiasme van de deelnemende huisartsen en dermatologen die er veel tijd en energie in steken terwijl er meestal geen financiële ondersteuning beschikbaar is.

De laatste groep betreft de teledermatologie al dan niet in combinatie met dermatoscopie. Op deze manier kan zowel worden overlegd met een dermatoloog uit de regio, als met een onbekende expert via een app en krijgt de huisarts binnen enkele uren of dagen een advies. Teledermatologie wordt inmiddels frequent toegepast in de huisartsenpraktijk, per 1000 ingeschreven patiënten werden er de afgelopen jaren tussen de 1,6 en 1,9 teledermatologische consulten gedeclareerd. [1] De kwaliteit van de doorgestuurde medische gegevens moet wel van voldoende niveau zijn om een goed advies te kunnen geven, niet alle aandoeningen (bijvoorbeeld melanomen) en vraagstellingen (zoals ten aanzien van een behandeladvies) zijn geschikt voor teledermatologie en ook een teledermatologisch

Tabel 2. Top 20 van diagnoses en aantallen patiënten per jaar.

ICPC	Omschrijving aandoening	Totaal verwezen		Totaal niet verwezen		Totaal aantal diagnosen
		abs.	%	abs.	%	
S88.00	Contact eczeem/ander eczeem	493	8%	5.471	92%	5.964
S74.00	Dermatomyose(n)	213	5%	3.810	95%	4.024
S03.00	Wratten	224	6%	3.655	94%	3.879
S82.00	Naevus/moedervlek	422	19%	1.838	81%	2.260
S87.00	Constitutioneel eczeem	200	10%	1.823	90%	2.023
S04.00	Lokale zwelling/papel/knobbel huid/subcutis	487	24%	1.511	76%	1.998
S06.00	Lokale roodheid/erytheem huid	196	13%	1.283	87%	1.479
S02.00	Pruritus/jeuk	162	12%	1.244	88%	1.406
S11.00	Andere lokale infectie(s) huid/subcutis	139	10%	1.251	90%	1.390
S93.00	Atheroomcyste/epitheelcyste	263	22%	953	78%	1.215
S99.00	Andere ziekte(n) huid/subcutis	340	29%	816	71%	1.156
S79.00	Ander benigne neoplasma huid/subcutis	137	12%	984	88%	1.121
S96.00	Acne	165	18%	737	82%	902
S78.00	Lipoom	217	31%	478	69%	695
S91.00	Psoriasis (met of zonder artropathie)	171	25%	510	75%	681
S29.00	Andere symptomen/klachten huid/subcutis	135	27%	374	73%	509
S77.00	Maligniteit huid/subcutis	295	76%	93	24%	389
S98.00	Urticaria	36	10%	330	90%	367
S23.00	Haaruitval/alopecia	105	37%	181	63%	285
S97.00	Ulcus cruris/decubitus/chronisch ulcus	28	30%	66	70%	94
<b>Totaal</b>		<b>4.429</b>	<b>14%</b>	<b>27.408</b>	<b>86%</b>	<b>31.837</b>

Uit: Hansen J, Schepman S. Op de huid. Inventarisatie zorgvraag en marktgebied huidtherapie. Utrecht: NIVEL, 2009.

consult kost tijd. [9] Ook teledermatologie werd tot 2015 vergoed vanuit een modernisatie- en innovatieverrichting, maar wordt inmiddels volledig bekostigd met een prestatie uit de tweede lijn. Kortom, het lijkt erop dat de bovengenoemde initiatieven uiteindelijk niet goed (verder) opschaalbaar zijn.

## CONCLUSIE

De huisartsenzorg wordt alleen maar veelomvattender en de werkdruk voor de huisarts neemt toe. Mogelijk kan praktijkverkleining deze druk voor de huisarts in de toekomst wat verlagen. Desondanks zijn de meeste huisartsen welwillend om mee te werken aan initiatieven om de kwaliteit van hun dermatologische zorg te verbeteren. De eerdere initiatieven waarbij gekeken werd of de huisarts een belangrijkere rol in dermatologische diagnostiek kan spelen, hebben ons geleerd dat vaak structurele financiering niet mogelijk blijkt. Ook blijkt bij pogingen om de dermatologische kennis van huisartsen te vergroten dat dit niet succesvol is, omdat het bijscholen tijdrovend is en de huisarts uiteindelijk veel dermatologische aandoeningen te weinig frequent ziet om zijn kennis op peil te houden.

Dit laatste zal bij eventuele praktijkverkleining nog relevanter worden. Het lijkt dus tijd om buiten de al gebaande paden te denken, waarbij mogelijk innovatieve technieken gebaseerd op *artificial intelligence* waarmee snelle, betrouwbare (dermatologische) diagnostiek mogelijk is, een belangrijke rol kunnen gaan spelen.

## LITERATUUR

1. Meijer WM, Verberne LDM, Weesie YM, et al. *Zorg door de huisarts. Uit: Zorg door de huisarts - Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn: Jaarcijfers 2018 en trendcijfers 2014-2018. Uit: Nivel Zorgregistraties eerste lijn. <https://www.nivel.nl/nl/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn/modernisering-innovatie-aantal-verrichtingen>.*
2. Hansen J, Schepman S. *Op de huid Inventarisatie zorgvraag en marktgebied huidtherapie. Utrecht NIVEL 2009.*
3. Baaten GG, Buis PA, Damen Z, et al. *NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen. Huisarts Wet 2017;60:276-90.*
4. Van Rijnsingen MC, Vossen R, Van Huystee BE, Gorgels WJ, Gerritsen MJ. *Skin tumour surgery in primary care: do general practitioners need to improve their surgical skills? Dermatology 2015;230:318-23.*
5. Buis PA, Chorus, RM, Van Diest PJ. *Value of histopathologic analysis of skin excisions by GPs. Br J Gen Pract 2005;55:458-60.*
6. *Nationale Onderzoeksagenda Huisartsgeneeskunde Utrecht: NHG, 2018.*
7. Noels EC, Wakkee M, Van den Bos RR, Bindels PJE, Nijsten T, Lugtenberg M. *Substitution of low-risk skin cancer hospital care towards primary care: a qualitative study on views of general practitioners and dermatologists. PLoS One 2019;14(3):e0213595.*
8. *Spreekuur dermatoloog bij huisarts stopt ondanks groot succes. Brabants Dagblad. 23-12-19 <https://www.bd.nl/uden-veghel-e-o/spreekuur-dermatoloog-bij-huisarts-stopt-ondanks-groot-succes~abdcaced/?referrer=https://www.google.com/>*
9. de Bruijn APC, Hegger I, Molto CP, et al. *Diagnostiek op afstand. Randvoorwaarden en belemmeringen. RIVM Briefrapport 2017-0171.*

## SAMENVATTING

Dermatologie is een significant onderdeel van de zorgvragen bij de huisarts en de meest voorkomende reden voor de huisarts om mensen te verwijzen. Verdachte plekjes maken een relevant deel uit van deze verwijzingen. De sensitiviteit van de huisarts voor het herkennen van huidkanker is relatief laag. Met de stijgende huidkankerincidentie zijn er de afgelopen jaren verschillende initiatieven geweest om de diagnostiek in de eerste lijn te verbeteren. In dit artikel beschrijven we de zorg vanuit het perspectief van de huisarts inclusief zorgvragen voor verdachte huidafwijkingen en hoe de verschillende dermatologische initiatieven de laatste jaren hierop van invloed zijn geweest.

## TREFWOORDEN

huisarts – substitutie – huidkanker – eerste lijn – teledermatologie

## SUMMARY

Dermatology forms a significant part of a GP's service and the most common reason for GP referral. Suspicious lesions make up a significant proportion of these referrals. The GP's ability to recognize skin cancer is relatively low. With the increasing incidence of skin cancer, there have been several initiatives in recent years to improve the diagnostics in primary care. In this article we describe the dermatologic care from the general practitioners perspective, including requests for evaluating suspicious skin lesions and how the various dermatological initiatives have influenced this service in recent years.

## KEYWORDS

general practitioner – substitution of care – skin cancer – primary care – teledermatology

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling  
Marlies Wakkee: unrestricted research grant Skinvision  
Just Eekhof: geen

## CORRESPONDENTIEADRES

Marlies Wakkee

E-mail: [m.wakkee@erasmusmc.nl](mailto:m.wakkee@erasmusmc.nl)



# Impact van biomedische hiv-interventies: naar nul nieuwe diagnoses in 2030?

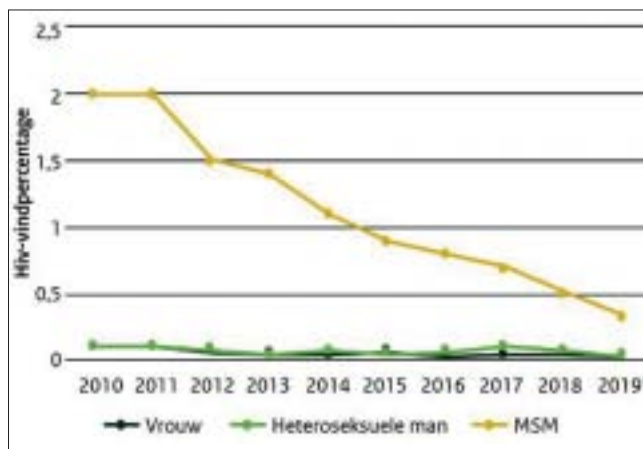
H.J.C. de Vries

Met de komst van de hiv/aidsepidemie in de jaren 1980 zijn mannen die seks hebben met mannen (MSM) een van de hardst getroffen groepen. In de eerste beschrijvingen van aids-patiënten wordt de rol van seksuele transmissie reeds benoemd. [1] Hiv-preventiecampagnes zijn sindsdien gericht op veilige seks, bestaande uit het reduceren van het aantal partners en het gebruik van condooms. Dit had een aanzienlijk effect op de incidentie van bacteriële soa. Vanaf de jaren 1980 tot aan medio 1990 dalen de incidentie van gonorrhoe en syfilis substantieel. [2,3]

Anno 2020 bevinden we ons wederom op een cruciaal punt in de hiv-epidemie. De komst van effectieve antiretrovirale combinatietherapie (ART) heeft er voor gezorgd, dat hiv van een regelrecht dodelijke diagnose is veranderd in een chronische aandoening met een bijna normale levensverwachting bij trouw gebruik van de medicatie. Naast de gezondheidswinst voor de patiënt is er in Nederland in de afgelopen tien jaar ook een dramatische daling te zien in het aantal nieuwe hiv-diagnosen. Bij de gezamenlijke centra voor seksuele gezondheid/soa-poli's daalde het vindpercentage van 2% in 2011 naar 0,3% over de eerste helft van 2019 (figuur). Dit is in belangrijke mate te danken aan de brede inzet van ART als biomedische interventies ter voorkomen van voortgaande hiv-transmissie.

## ANTIRETROVIRALE COMBINATIE THERAPIE (ART)

De eerste succesvolle ART kwam in het midden van de jaren negentig beschikbaar, en verbeterde de prognose van hiv-patiënten drastisch. Echter, met de introductie van ART wordt



Figuur. Hiv-vindpercentage naar geslacht en seksuele voorkeur, 2010-2019.\*  
\*januari t/m juni 2019.

In: *Thermometer seksuele gezondheid november 2019.*

rond 1999 een toename in de incidentie van syfilis gezien onder MSM die in grote Westerse steden wonen. [4-7] Het wegvallen van de dodelijke dreiging die uitging van hiv/aids leek geassocieerd met meer onbeschermd receptieve anale seks. Deze hypothese wordt bekend onder de term 'hiv-optimisme' en als reden genoemd voor de huidige bacteriële soa-incidentiestijging. [8]

De eerste ART-combinaties kenden veel bijwerkingen en onhandige doseringschema's met een grote impact op de kwaliteit van leven. Om die redenen werd aanvankelijk pas begonnen met behandeling bij een aantoonbare mate van door hiv veroorzaakte immuundeficiëntie (uitgedrukt in het CD4-getal). Met het gunstiger bijwerkingenprofiel van modernere ART-regimes werd het moment van ART-start telkens vervroegd. Voor de patiënt is het voordeel dat hiermee de integriteit van de cellulaire immuniteit kan worden behouden met een betere klinische uitkomst als gevolg. [9] Daarnaast is er het publieke gezondheidsvoordeel dat patiënten op ART met ondetecteerbaar virus in het bloed worden verondersteld niet besmettelijk te zijn voor hun partners. [10] Op basis van deze hypothese wordt *Treatment as Prevention* (TasP) gepropageerd. Het idee hierbij is dat ongeacht CD4-getal, alle patiënten met hiv zo snel als mogelijk starten met ART. TasP heeft een dramatisch effect op hiv-transmissie en een belangrijke bijdrage aan de huidige daling van het aantal nieuwe infecties.

Kort na de beschikbaarheid van ART ontstond het paradigma van *Post-ExpositieProfylaxe* (PEP). Hierbij wordt kortdurend (28 dagen) ART gegeven aan hiv-negatieve personen die zijn blootgesteld aan het virus om hiermee een daadwerkelijke infectie te voorkomen. [11] Hoewel PEP nuttig is voor incidentele onbedoelde blootstellingen, werkt het niet in het geval van continu anale seks zonder condoom. Om hier het hoofd aan te bieden, werd vanaf begin 2000 geëxperimenteerd met



Pre-ExpositieProfylaxe (PrEP). Hierbij wordt ART gegeven aan hiv-negatieve personen voorafgaand aan mogelijke blootstelling aan hiv. PrEP blijkt bij MSM zeer effectief ter voorkomen van hiv. [12]

Hierna gaan we dieper in op de twee meest effectieve biomedische interventies ter voorkomen van hiv: TasP en PrEP.

## TREATMENT AS PREVENTION

Afgezien van het individuele voordeel van vroegtijdige behandeling van hiv met ART, blijkt ook de bescherming van de gemeenschap groot te zijn. Hiv-positieve patiënten die ART trouw slikken, bereiken in de meeste gevallen ondetecteerbare virusconcentraties in hun perifere bloed. In 2000 vonden Quinn et al. dat transmissie naar seksuele partners zeldzaam is onder personen met een niveau onder de 1500 kopieën hiv-1 RNA per milliliter. [13] De mogelijkheid om TasP te implementeren als interventie om transmissie te voorkomen werd bewezen in de HPTN 052-studie in Rakai, een regio in Uganda, waar werd aangetoond dat vroege ART-start seksuele overdracht van hiv-1 verminderde naast de verbetering van de individuele gezondheid voor de deelnemers. [10,14] Dit werd later bevestigd in een studie in KwaZulu-Natal waarbij 17.000 hiv-seronegatieve deelnemers betrokken waren; elke 1%-punt verhoging van de ART-dekkingsgraad was geassocieerd met een 1,7% afname van het risico op hiv-acquisitie ( $p < 0,001$ ). [15]

## PRE-EXPOSUREPROFYLAXE (PREP)

Meerdere gerandomiseerde studies hebben bewezen dat PrEP (bestaande uit tenofovirdisoproxilfumarate/emtricitabine (TDF/FTC), hiv-transmissie onder MSM voorkomt. [16-18] Zowel dagelijks gebruik van TDF/FTC als intermitterend gebruik (dat wil zeggen twee tabletten tussen 24 en 2 uur voor de seks, gevolgd door tweemaal één tablet op 24 en 48 uur na de seks) zijn bijzonder effectief gebleken. Gevreesde toename van bacteriële soa bij het gebruik van PrEP is vooralsnog niet hard gemaakt. [19] Veilig PrEP-gebruik maakt regelmatige controles noodzakelijk; onder meer om onverhoopte hiv-infecties tijdig op te sporen alsook om de nierfunctie te bewaken. Deze controles maken het tevens mogelijk om overige soa's uit te sluiten en zonodig te behandelen, wat ook de verdere transmissie van deze infecties kan indammen. [20,21] Inmiddels is PrEP sinds vorig jaar september in Nederland beschikbaar gesteld aan 5000 MSM binnen een demonstratieproject. Voor een kleine vergoeding van € 7,50 per maand is PrEP te verkrijgen bij geïndiceerde personen via centra voor seksuele gezondheid/soa-poli's. Met de verwachte komst van langdurig werkzame PrEP-middelen, in de vorm van implantaten, zal de bescherming tegen hiv steeds meer op maat kunnen worden gegeven en beter aansluiten op de dagelijkse praktijk. [22]

## TOEKOMST

Zoals het zich nu laat aanzien, is het mogelijk om met TasP en PrEP het aantal nieuwe hiv-infecties verder te verminderen; mogelijk zelfs naar nul in 2030, zoals geformuleerd door Soa Aids Nederland (<https://aidsfonds.nl/nieuws/nederland-naar-nul-nieuwe-hiv-infecties/>). Hiervoor is brede en niet-aflatende inzet van TasP en PrEP echter van groot belang. Naast nieuwe infecties dienen de nog ongediagnosticeerde personen met

hiv zo snel mogelijk te worden opgespoord en te starten met behandeling om verdere verspreiding te voorkomen. Daarnaast moet PrEP laagdrempelig beschikbaar zijn voor iedereen met een verhoogd risico op hiv. Het is dan ook de vraag of het huidige aantal van 5000 PrEP-gebruikers voldoende is voor Nederland. Om hiv daadwerkelijk te eradiceren zal uiteindelijk vaccinatie beschikbaar moeten komen. Of dit in de komende 10 jaar al zal worden gerealiseerd is niet waarschijnlijk, maar met de huidige biomedische interventies kunnen we al een heel eind komen.

## LITERATUUR

1. Hymes KB, Cheung T, Greene JB, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men—a report of eight cases. *Lancet* 1981;2(8247):598-600.
2. Judson FN. Fear of AIDS and gonorrhea rates in homosexual men. *Lancet* 1983;2(8342):159-60.
3. Wilde G. *Target risk: dealing with the danger of death, disease, and damage in everyday decisions*. Toronto: PDE Publications, 1994.
4. From the centers for disease control and prevention. Increases in unsafe sex and rectal gonorrhea among men who have sex with men. San Francisco, California, 1994-1997. *JAMA* 1999;281(8):696-7.
5. Dodds JP, Nardone A, Mercey DE, Johnson AM. Increase in high risk sexual behaviour among homosexual men, London 1996-8: cross sectional, questionnaire study. *BMJ* 2000;320(7248):1510-1.
6. Fennema JS, Cairo I, Coutinho RA. [Substantial increase in gonorrhea and syphilis among clients of Amsterdam Sexually Transmitted Diseases Clinic]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(13):602-3.
7. Lert F. Advances in HIV treatment and prevention: should treatment optimism lead to prevention pessimism? *AIDS Care* 2000;12(6):745-55.
8. Van de Ven P, Kippax S, Knox S, Prestage G, Crawford J. HIV treatments optimism and sexual behaviour among gay men in Sydney and Melbourne. *AIDS* 1999;13(16):2289-94.
9. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010;363(3):257-65.
10. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365(6):493-505.
11. Katz MH, Gerberding JL. Postexposure treatment of people exposed to the human immunodeficiency virus through sexual contact or injection-drug use. *N Engl J Med* 1997;336(15):1097-100.
12. Announcement: Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(17):458.
13. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai project study group. *N Engl J Med* 2000;342(13):921-9.
14. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016;316(2):171-81.
15. Tanser F, Barnighausen T, Grapsa E, Zaidi J, Newell ML. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Science* 2013;339(6122):966-71.
16. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363(27):2587-99.
17. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis

laxis in men at high risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015;373(23):2237-46.

18. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016;387(10013):53-60.
19. Hoornenborg E, Coyer L, Achterbergh RCA, et al. Sexual behaviour and incidence of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using daily and event-driven pre-exposure prophylaxis in AMPREP: 2 year results from a demonstration study.

*Lancet HIV* 2019;6(7):e447-e55.

20. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, et al. Association of HIV pre-exposure prophylaxis with incidence of sexually transmitted infections among individuals at high risk of HIV infection. *JAMA* 2019;321(14):1380-90.
21. Scott HM, Buchbinder SP. STIs: an unintended consequence of improved sexual health? *Lancet HIV* 2019;6(7):e415-e6.
22. Andrews CD, Heneine W. Cabotegravir long-acting for HIV-1 prevention. *Curr Opin HIV AIDS* 2015;10(4):258-63.

## SAMENVATTING

Mannen die seks hebben met mannen vormen een van de hardst getroffen groepen in de hiv/aidsepidemie. Hiv-preventiecampagnes waren tot voor kort gericht op veilige seks, bestaande uit het reduceren van het aantal partners en het gebruik van condooms. In de laatste jaren zijn hier zeer effectieve biomedische interventies bijgekomen die gebruikmaken van antiretrovirale combinatietherapie (ART). Naast de gezondheidswinst voor de patiënt is er met de komst van ART in de afgelopen tien jaar ook een dramatische daling te zien in het aantal nieuwe hiv-diagnosen, van 2% in 2011 naar 0,3% over de eerste helft van 2019. Directe start van hiv-behandeling na het stellen van de diagnose, ongeacht de mate van immuunsuppressie (ook bekend als *Treatment as Prevention*), en de inzet van ART als Pre-ExpositieProfylaxe (PrEP) dragen hier in belangrijke mate aan bij. Mogelijk lukt het om in Nederland het aantal nieuwe hiv-infecties naar nul te brengen in 2030.

## TREFWOORDEN

hiv – homomannen – seksueel overdraagbare aandoeningen – pre-expositieprofylaxe

## SUMMARY

Men who have sex with men are one of the most severely affected groups in the HIV/AIDS epidemic. Until recently, HIV prevention campaigns focused on safe sex, reducing the number of partners and the use of condoms. In recent years, highly effective biomedical interventions that use antiretroviral combination therapy (ART) have become available. In addition to the health benefit for the patient, the use of ART in the last 10 years has shown a dramatic decrease in the number of new HIV diagnoses, from 2% in 2011 to 0.3% over the first half of 2019. Immediate start of HIV treatment after diagnosis, regardless of the degree of immune suppression (also known as *Treatment as Prevention*), and the use of ART as Pre-Exposition Prophylaxis (PrEP) significantly contributed to this decline. Reducing the number of new HIV infections in the Netherlands to zero in 2030 as formulated by SOA AIDS Netherlands and by the RIVM in the National Action Plan for HIV/STD seems feasible.

## KEYWORDS

HIV – homosexuality – male – sexually transmitted infections – pre-exposition prophylaxis

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling  
Gilead: financiële middelen en medicatie in het kader van een patiëntgebonden onderzoek naar pre-expositieprofylaxe voor homomannen, sinds 2019 tot nu.

## CORRESPONDENTIEADRES

Henry de Vries

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



# Condylomas inside and outside, to treat or not to treat

E. Prens

**Human papilloma virus (HPV) is a DNA virus of which more than 200 types have been detected. HPV is transmitted through human to human contact, especially sexual contact. The mean incubation period varies between three weeks to eight months, but HPV infection may become latent without any signs or symptoms. [1] The overall estimated prevalence of anogenital HPV infection ranges from 10 to 20 percent among unvaccinated persons. [2] A positive observation is that HPV infection rates show a clear downward trend in countries with a HPV vaccination program. [3]**

Anogenital HPV infection manifest as soft brown to grey-brown papules or plaques on the genitalia, perianal skin, perineum, or groin called condylomata accuminata (CA) whereby HPV types 6 and 11 are the most frequent. [4]

Risk factors for acquisition of HPV infection are immunosuppression, smoking and men that have sex with men (MSM). In these cases, HPV infection is associated with the development of larger and more treatment-resistant CA, higher rates of recurrence, and malignant transformation of CA. [5] The importance of an intact immune system in terms of preventing HPV infection, is clear in persons with immunodeficiency or in immunosuppressed patients. In organ transplant recipients, HPV-induced warts are the most common skin disorder. [6] An intact immune system, is crucial for elimination of viral infections. This occurs via cell-mediated immune mechanisms including NK, CD4+, CD8+ cells and Th1 cytokines. [7]

Genital HPV types and HPV-associated squamous proliferations may be divided into low-risk and high-risk types based upon the associated risk for cancer. The low-risk types HPV 6 and/or HPV 11 are detected in around 90% of CA. HPV types 16 and 18 are considered the high-risk types. Low-grade and high-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL and HSIL respectively), may be further classified to intraepithelial neoplasia (IN) of the cervix, vulva, vagina, penis, and anus, grade 1, 2, or 3. [4] For example, AIN 1 corresponds to anal LSIL, and AIN 2 and 3 to anal HSIL. The biologic consequences of anal SIL are considered analogous to those of cervical SIL. Anal HSIL, corresponding to AIN 3 is considered premalignant and may progress to anal cancer, similar to the progression of cervical HSIL to cervical cancer. Clinical features and histopathologic classification of anogenital intraepithelial lesions is not the focus of this article. A comprehensive article on this theme has been published in this journal in 2017, and since then this classification has not been changed (Henquet et al. 2017). [4]

## CURRENT TREATMENT OPTIONS

Current medical therapies can be broadly divided in two categories (table):

1. Destructive therapies, they directly destroy the wart tissue and
2. Immunomodulating therapies, that activate the patient's immune system to clear the wart. [8]

### Destructive therapies

*Podophyllotoxin* contains the biologically active compound from *podophyllum resin*, because it is in a cream of gel base, it is used at home as self-care. Both are not safe during pregnancy.

*Trichloroacetic acid (TCA)* is a caustic acid that coagulates the wart tissue chemically. It is safe during pregnancy.

*Fluorouracil (FU)* is an antimetabolite blocking DNA synthesis leading to cell death.

Table. Current medical therapies for CA.

Destructive therapies	Immunomodulating therapies
Podophyllotoxin and Podophyllum resin	Imiquimod
Trichloroacetic acid (TCA)	Sinecatechins
Fluorouracil (5FU)	Interferons
	Bacillus Calmette-Guerin
	MMR vaccine
	HPV vaccines
	Anti-viral: Cidofovir*

\*It must be stated that no treatment is significantly superior to the other.

Dermatologist-Immunologist, Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam



Figure A,B. Warts before HPV vaccinations (A) and clinical result 3 months after 2<sup>nd</sup> nonavalent HPV vaccination (B).

### Immunomodulating therapies

Both *imiquimod* and *interferon* start an immune response at the site of the CA that may clear the lesions. Interferons have antiviral, antiproliferative, and immune-activating effects. Interferons are in use as systemic therapy (intramuscular injection), topically, and as intralesional injections. Imiquimod is a toll-like receptor 7 agonist, acting as an immune response enhancer, and stimulates local cytokine induction.

*Sinecatechins* like e.g. Veregen, represent a plant-derived product for self-administration on CA. They contain catechins and other components of green tea. The exact mechanism of action of catechins is unknown.

*Bacillus Calmette-Guerin* comprises topical /intralesional administration of bacillus Calmette-Guerin (BCG). *MMR vaccines* are used in recalcitrant warts and work via non-specific local immune activation.

*HPV vaccines* are effective in the primary prevention of HPV infection. Their use in CA or prevention of recurrent disease is experimental. [9]

A recent study investigated intramuscular versus intralesional bivalent HPV vaccine for treatment of recalcitrant common warts. They found that intralesional therapy worked the better. Twenty-two adult patients with multiple recalcitrant warts received intramuscular bivalent HPV vaccine at zero, one, and six months. Another 22 patients were given an intralesional injection of bivalent HPV into the largest wart at two-week intervals until clearance, or for a maximum of six

injections. Complete clearance was seen in 18 patients (82%) from the intralesional group and in 14 patients (63%) from the intramuscular group, which was not statistically significant. The clearance rate of the warts was significantly faster in the intralesional group. [10]

Surgical treatment options comprise laser- or electro-surgical ablative, cryotherapy and excisional procedures. In daily practice, ablative, excisional and medical modalities are frequently combined. It is recommended to take biopsies in cases of giant, recalcitrant or atypical CA or warts, to exclude malignancy. Laser ablation is the preferred modality for extensive lesions especially in vulvar and anal lesions, because vulvar or anal anatomy are better preserved. It is recommended that the dermatologist / surgeon and assisting personnel should wear protective masks when performing laser ablation of CA, because HPV DNA has been demonstrated in the laser smoke.

For high-risk cases of CA, with risk of further deterioration into malignancy, we modified the procedure reported by Daayana et al. combining CO<sub>2</sub> laser ablation, local/regional vaccination with the quadrivalent Gardasil vaccine, followed by 6 weeks of imiquimod treatment. With this combination treatment we obtained high cure rates, even in patients with long-standing recurrent AIN, PIN and VIN. [11] The availability of a nonavalent HPV vaccine has even enhanced the outcome in patients with recalcitrant warts, resulting in rapid clearance of distant warts after vaccination (figure A,B). [12] With the use of the nonavalent vaccine, we expect even better outcomes, resulting in faster clearance, reduction in pain and morbidity in patients undergoing this combination treatment.

## REFERENCES

1. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17.
2. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013;13:39.
3. Marty R, Roze S, Bresse X, et al. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer* 2013;13:10.
4. Henquet CJM. Pareltjes van de S.V.P. (SOA-vulva-proctologie) poli. *Ned Tijdschr voor Dermatologie en Venereologie* 2017;27:543.
5. Kaderli R, Schnüriger B, Brügger LE. The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:899.
6. Gormley RH, Kovarik CL. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host: Part I. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:867.e1.
7. Martin MP, Carrington M. Immunogenetics of viral infections. *Curr Opin Immunol* 2005;17:510-6.
8. Scheinfeld N. Update on the treatment of genital warts. *Dermatol Online J* 2013;19:18559.
9. McCormack PL, Joura EA. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): a review of its use in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer and genital warts in women. *Drugs* 2010;70(18):2449-74.
10. Nofal A et al. Intralesional versus intramuscular bivalent human papillomavirus vaccine in the treatment of recalcitrant common warts. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:94-100.
11. Daayana S, Elkord E, Winters U, et al. Phase II trial of imiquimod and HPV therapeutic vaccination in patients with vulval intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2010;102:1129-36.
12. Ferguson SB, Gallo ES. Nonavalent human papillomavirus vaccination as a treatment for warts in an immunosuppressed adult. *JAAD Case Reports* 2017;3:367-9.

## SAMENVATTING

De titel doet vermoeden dat het niet-behandelen van condylomata een optie is. Gezien de langetermijnrisico's en consequenties van chronisch persisterende HPV-infecties, is niet-behandelen uiteraard geen reële optie. De kans op de ontwikkeling van (pre)maligniteiten zoals M. Bowen en plaveiselcelcarcinomen is bij oncogene HPV ca. 10%. Dat percentage kan bij immunosuppressie en bij MSM en hiv+ oplopen tot boven de 50%. De klassieke en meer experimentele therapeutische opties zullen besproken worden. Het is de verwachting dat de huidige experimentele therapieën in de toekomst de standaard zullen worden.

## TREFWOORDEN

anogenitale wratten – LSIL – HSIL – CO<sub>2</sub>-laser – elektrochirurgie – imiquimod – HPV-vaccinatie

## SUMMARY

The title suggests that not treating condylomata is an option. In view of the long-term consequences of chronically persistent HPV infections, not to treat is of course not a realistic option. The chance of developing (pre) malignancies such as M. Bowen and squamous cell carcinomas is approximately 10% in oncogenic HPV infections. In immunosuppressed patients and in the MSM and HIV +populations, that percentage can even increase to over 50%. The classic and more experimental treatment options will be discussed. It is expected that current experimental therapies will become the standard treatment in the future.

## KEYWORDS

anogenital warts – LSIL – HSIL – CO<sub>2</sub> laser – electro surgery – Imiquimod – HPV vaccination

Gemelde (financiële) belangenverstengeling  
Geen

## CORRESPONDENCE

Errol Prens

E-mail: e.prens@erasmusmc.nl



# Preventieve HPV-vaccinatie:

## toelichting rapport Gezondheidsraad 2019

G.G. Kenter



Sinds 2010 krijgen meisjes in het jaar waarin ze 13 worden vanuit het Rijksvaccinatieprogramma een vaccinatie aangeboden tegen het humaan papillomavirus (HPV), het virus dat onder andere baarmoederhalskanker veroorzaakt. Inmiddels is duidelijk dat HPV ook een rol speelt bij andere aandoeningen, zowel bij mannen als vrouwen. Bovendien is nu bijna tien jaar ervaring opgedaan met deze vaccinatie en is er een derde vaccin beschikbaar gekomen. Daarom heeft de minister van VWS opnieuw advies gevraagd aan de Gezondheidsraad (GR) over vaccinatie tegen HPV. De vragen van de minister waren de volgende:

1. Moet de vaccinatie doorgang vinden?
2. Moet het programma worden aangepast om deelname te bevorderen?
3. Is het aan te bevelen om ook jongens te vaccineren?
4. Is er reden om over te stappen op een ander vaccin?

Na introductie in 2010 waren van verschillende kanten kritische geluiden te horen, met name over de ziektelast, de effectiviteit en de veiligheid van de vaccins. Mede hierdoor is de deelnamegraad beneden verwachting gebleven. De commissie HPV van de GR heeft zich gebogen over de vragen van de minister en de genoemde kritiekpunten.

### ZIEKTELAST (TABEL)

De ziektelast is aanzienlijk. HPV-infecties komen vaak voor: ongeveer 80% van de bevolking maakt ooit een infectie door. In de meeste gevallen herkent het immuunsysteem de infectie en gaat deze vanzelf over. Soms leidt een infectie tot (voorstadia van) kanker en dat zorgt voor een aanzienlijke ziektelast. Baarmoederhalskanker wordt vrijwel altijd veroorzaakt door

een HPV-infectie. Ook bij anus­kanker en vaginakanker is er in een groot deel van de gevallen sprake van een HPV-infectie. Verder is er een verband tussen HPV en vulvakanker, peniskanker en kanker in de mond- en keelholte, maar bij deze ziekten spelen naast HPV ook andere factoren zoals roken en alcoholgebruik een rol. Tot slot kan HPV leiden tot genitale wratten, die wel vaak voorkomen, maar niet gevaarlijk zijn en larynxpapillomen, die zeldzaam zijn.

### EFFECTIVITEIT

Er zijn drie vaccins beschikbaar tegen HPV die alle zeer effectief zijn. Ze beschermen tegen respectievelijk twee, vier en negen HPV-types. Uit veel onderzoek blijkt dat alle vaccins een langdurige immunorespons opwekken. Ze verminderen het optreden van persistentere HPV-infecties en voorstadia van

Tabel. Aantal nieuwe ziekte- en sterfgevallen per jaar aan kankersoorten waarbij HPV een rol speelt.

Aandoening	Aantal nieuwe patiënten per jaar (bij benadering)	Aantal sterfgevallen per jaar (bij benadering)
Baarmoederhalskanker	800	200
Anuskanker	200-300	60
Vaginakanker	60	20
Vulvakanker	300-400	100
Peniskanker	160	30
Kanker in mond- en keelholte	1600-1800	600

Gynaecoloog, Centrum Gynaecologische Oncologie Amsterdam (CGOA)

baarmoederhalskanker met 80 tot 100% en, hoewel nog vroeg, het lijkt erop dat gevaccineerde vrouwen minder vaak baarmoederhalskanker krijgen. Er zijn bovendien sterke aanwijzingen dat vaccinatie leidt tot groepsbescherming, waardoor HPV-infecties ook minder voorkomen onder niet-gevacineerden.

## VEILIGHEID

HPV-vaccinatie is veilig voor zowel meisjes als jongens. HPV-vaccinatie kan leiden tot pijn en roodheid op de plek van vaccinatie, maar deze gaan vanzelf over. Uit onderzoek blijkt dat er geen verband bestaat tussen vaccinatie tegen HPV en aandoeningen als chronische vermoeidheid, migraine en auto-immuunziekten. De GR vindt HPV-vaccinatie aanvaardbaar, omdat de gezondheidswinst die erdoor bereikt wordt, opweegt tegen de last die de gevaccineerde ervan ondervindt: de vaccinatie werkt goed en geeft weinig bijwerkingen.

## KOSTENEFFECTIVITEIT

De kosteneffectiviteit is gunstig. Vaccinatie van alleen meisjes of van zowel meisjes als jongens (sekseneutrale vaccinatie) heeft een kosteneffectiviteitsratio die onder de € 20.000 per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY) ligt. Dit is de maat die vaak wordt gebruikt om te beoordelen of preventieve maatregelen kosteneffectief zijn. Ook vaccinatie van meisjes en vrouwen tot 25 jaar heeft een kosteneffectiviteitsratio die onder de € 20.000 per QALY ligt. Over de kosteneffectiviteit van vaccinatie van jongens en mannen in de leeftijd tot 25 jaar valt door gebrek aan gegevens nog niet veel te zeggen.

## ADVIES

De GR adviseert de vaccinatie tegen HPV in het Rijksvaccinatieprogramma te behouden. Naast meisjes moeten ook jongens de vaccinatie krijgen. Ook bij hen biedt vaccinatie bescherming tegen verschillende vormen van kanker. En bovendien biedt sekseneutrale vaccinatie groepsbescherming: ook niet-gevacineerden profiteren mee.

## LEEFTIJD

De GR adviseert de vaccinatie te geven op een leeftijd die zo dicht mogelijk tegen 9 jaar aanligt, zodat kinderen in een zo vroeg mogelijk stadium beschermd worden en de effectiviteit het grootst is. De huidige vaccinatieleeftijd van 13 jaar is destijds gekozen, omdat onzekerheid bestond over de duur van de bescherming. Inmiddels is duidelijk dat die lang genoeg is. Daarnaast adviseert de GR een aanvullend vaccinatieprogramma op te zetten voor mensen tot en met 26 jaar. Dit geldt voor jongens en mannen die tot nog toe buiten het programma vielen en voor meisjes en vrouwen die eerder afzagen van vaccinatie. Er is veel gezondheidswinst te halen als zij zich alsnog laten vaccineren en ook voor deze groep is vaccinatie veilig.

## OPKOMST

De GR beveelt aan maatregelen te nemen om de lage opkomst bij de HPV-vaccinatie in Nederland te verbeteren. In het buitenland zijn goede resultaten geboekt met verschillende maatregelen zoals vaccineren op scholen, betrekken van huisartsen

en informatiepakketten voor biologie leraren. Onderzocht zou moeten worden wat in Nederland het beste werkt. De GR beveelt aan dit aanvullende programma na vijf jaar te evalueren.

## VACCIN

Vooralsnog kan geen voorkeur worden uitgesproken voor een van de drie vaccins. Daarvoor is modelleringsonderzoek nodig. Dit moet in gang worden gezet.

## LITERATUUR

1. [www.GR.HPVvaccinatie](http://www.GR.HPVvaccinatie).



## SAMENVATTING

De GR adviseert om vaccinatie tegen HPV te behouden binnen het RVP en om die aan te bieden aan zowel meisjes als jongens, zo dicht mogelijk bij de leeftijd van 9 jaar. De GR adviseert tevens een aanvullend vaccinatieprogramma op te zetten voor mensen tot en met 26 jaar. In aanvulling hierop adviseert de GR onderzoek te doen naar manieren om de vaccinatiegraad te verhogen.

## SUMMARY

The Dutch Health Council advises keeping the preventive HPV vaccination in the National Vaccination Program and offer it to girls and boys at the age of 9. Besides, the council advises an extra program with HPV vaccination for people until the age of 26. In addition the council advises research on methods to increase the vaccination participation rate.

## CORRESPONDENTIEADRES

Gemma Kenter

E-mail: [ggkenter@amsterdamumc.nl](mailto:ggkenter@amsterdamumc.nl) / [g.kenter@nki.nl](mailto:g.kenter@nki.nl)



# Genitale ulcera in Nederland en de rest van de wereld

A.A. Hogewoning<sup>1</sup>, C.J. Sanders<sup>2</sup>, H.J.C. de Vries<sup>3</sup>

Genitale ulcera worden vaak veroorzaakt door seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's). Het risico op een hiv-besmetting bij een bestaand genitaal ulcus is met name in ontwikkelingslanden sterk verhoogd. Anti-soa- en -hiv-programma's zijn in deze landen daarom dan ook vaak gecombineerd. De geografische verspreiding van de verschillende verwekkers is sterk verschillend en een dynamisch proces. Genitale herpes en syfilis blijven in alle landen de grootste oorzaken van genitale ulcera. Andere oorzaken zijn chancroïd, lymfogranuloma venereum (LGV), donovanosis en scabiës. Chancroïd is de afgelopen decennia sterk afgenomen terwijl syfilis en LGV met name onder mannen die seks hebben met mannen (MSM) in de westerse wereld flink is toegenomen.

Genitale ulcera of *Genital Ulcer Disease* (GUD) is een verzamelnaam voor welomschreven mucosale of cutane ulcera van de genitaliën, het perineum of omliggend weefsel, die veelal veroorzaakt worden door soa's. Ze kunnen op zichzelf of met meerdere voorkomen, pijnlijk of niet pijnlijk zijn en eenmalig voorkomen of recidiveren. Hoewel genitale ulcera over de gehele wereld voorkomen, is de geografische verspreiding van de verschillende verwekkers zeer verschillend. [1,2] Het risico op een hiv-besmetting bij een bestaand genitaal ulcus (waarbij geen van de partners ART gebruikt) is ongeveer 25% verhoogd (figuur 1). [3]

De meest voorkomende oorzaken van genitale ulcera zijn genitale herpes en syfilis. Andere oorzaken zijn chancroïd, LGV, donovanosis en scabiës. [4] Naast de genitale ulcera die veroorzaakt worden door seksueel overdraagbare infecties moet in de differentiële diagnose ook gedacht worden aan ulcera die niet door soa's veroorzaakt worden. Voorbeelden hiervan zijn: ziekte van Crohn, trauma, ziekte van Behçet [5], maligniteit, *fixed drug eruption*, stevens-johnsonsyndroom of een banale bacteriële infectie. In dit artikel zullen vooral de ulcera veroorzaakt door soa's besproken worden.

## HERPES GENITALIS

Herpes genitalis kan zich manifesteren door kleine oppervlakkige ronde pijnlijke genitale, anale of perianale ulcera (figuur 2). De eerste infectie (primaire) wordt veroorzaakt door virus type 1 (HSV-1), de gebruikelijke veroorzaker van oro-labiale herpes, of type 2 (HSV-2). De infectie blijft levenslang aanwezig, is vaak asymptomatisch, maar kan ook dan door *viral shedding* de partner(s) besmetten. Het virus blijft na infectie latent aanwezig in de lokale sensorische ganglia en kan periodiek recidiveren aan huid of slijmvliezen. De frequentie van recidieven



Figuur 1. Herpesulcus bij een hiv-patiënt.



Figuur 2. Herpes genitalis multipole oppervlakkige ulcera.

<sup>1</sup> Dermato-venereoloog, arts internationale gezondheid en tropische geneeskunde, department of Dermatovenereology, Bahir Dar Medical University, Bahir Dar, Ethiopië

<sup>2</sup> Dermato-venereoloog, afdeling Dermato-venereologie, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Dermato-venereoloog, afdeling Dermatologie, UMC Amsterdam, locatie AMC, Soa-polikliniek GGD, Amsterdam



en de mate van subklinische *shedding* zijn minder bij een HSV-1-besmetting. [6] De gouden standaard om het virus aan te tonen is door middel van PCR.

Het is zowel in de westerse wereld als in Sub-Sahara Afrika en in Azië de meest voorkomende oorzaak van genitale ulcera. [7] In een recente studie van de WHO werd geschat dat 417 miljoen mensen tussen de 15-49 jaar besmet zijn met HSV-2 met een globale prevalentie van 11,3%. In Afrika ligt dit percentage rond de 30%. [8] Naast deze morbiditeit is het ook belangrijk te realiseren dat HSV-2 een grote risicofactor is voor een besmetting met hiv. [9,10] Voor de behandeling wordt verwezen naar de Europese richtlijn. [6]

## SYFILIS

Bij genitale ulcera is vooral primaire syfilis van belang. De primaire syfilislaesie begint (na een gemiddelde incubatietijd van drie weken) als een pijnloze papel die necrotiseert en vervolgens tot een typisch vast aanvoelend ulcus met gladde randen evolueert (figuur 3). Als er geen behandeling plaatsvindt kan secundaire, latente en uiteindelijk tertiaire syfilis ontstaan. Hoewel syfilis in de meeste gevallen door seksueel contact wordt opgelopen, kan het ook voor de geboorte worden overgedragen (congenitale syfilis). Het wordt veroorzaakt door *Treponema pallidum*, een bacterie die bij donkerveldmicroscopie vaak prachtig te zien is. De meest gebruikte laboratoriumtesten zijn de non-treponemale testen (VDRL en RPR) en de treponemale testen (TPHA en TPPA), terwijl PCR en de *rapid point of care*-testen steeds meer toegepast worden. Syfilis heeft in de loop van de eeuwen miljoenen slachtoffers geëist, vooral tijdens oorlogen en sociaal economische veranderingen (industriële revolutie). Na de introductie van penicilline is de prevalentie van syfilis in de westerse wereld dramatisch gedaald. In West-Europa en de Verenigde Staten is sinds 1996 (na de introductie van ART) weer sprake van een toename onder MSM. [11]



Figuur 3. Syfyliusulcus vast aanvoelende pijnloze rand.

In ontwikkelingslanden blijft syfilis een van de belangrijkste oorzaken van genitale ulcera. [7,12] Het risico op een co-infectie met hiv is bij syfilis patiënten vaak drie tot vijf keer zo hoog. Voor de behandeling van syfilis wordt verwezen naar de Europese richtlijn en die van de CDC. [13,14]

## CHANCRÖID

Chancroïd of *ulcus molle* wordt gekenmerkt door multipole pijnlijke ulcera in het genitaal gebied of pijnlijke inguinale lymfadenopathie. Kenmerkend zijn de rafelige randen van de ulcera en de bodem met beslag ('spekkige bodem'). Het wordt veroorzaakt door de gramnegatieve bacterie *Haemophilus ducreyi* en was tot voor enige decennia een veel voorkomende oorzaak van genitale ulcera in Afrika en Azië. [15] In de westerse landen wordt chancroïd nauwelijks meer gezien en bij recente onderzoeken in Zambia en Zimbabwe lijkt *Haemophilus ducreyi* zo goed als verdwenen. [7,12] Totale eradicatie van chancroïd lijkt volgens de Wereldgezondheidsorganisatie dan ook tot de mogelijkheden te behoren. [16] Recent wordt de bacterie in toenemende mate aangetroffen in chronische ulcera in Indonesië. [17,18] Voor de behandeling: zie de Europese richtlijn. [19]

## DONOVANOSIS (INGUÏNAAL GRANULOOM)

Donovanosis wordt gekenmerkt door pijnloze, langzaam progressief groeiende ulcera op de genitaliën of het perineum. De primaire laesie begint met een kleine cutane papel of nodule en er vindt langzame uitbreiding plaats. De ulcera zijn goed gevasculariseerd en vertonen een kenmerkende biefstukrode (*beefy red*) kleur. Extragenitale laesies van de huid, mondholte en in de botten zijn beschreven. Het is een bacteriële ziekte die veroorzaakt wordt door *Klebsiella* (voorheen *Calymmatobacterium granulomatis*). De ziekte komt nauwelijks voor in de westerse landen en is endemisch in sommige tropische gebieden zoals India, Papoea-Nieuw-Guinea, in de Caribische gebieden en in Kwazulu Natal, [20,11] Zuid Afrika. Van hieruit heeft vermoedelijk verspreiding plaatsgevonden naar Zimbabwe en Zambia. [22] De diagnose kan gesteld worden door het aantonen van donovanlichaampjes in weefsel verkregen door een smear of biopsie. Voor behandeling zie de richtlijn van de CDC. [23]

## LYMPHOGRANULOMA VENEREUM

LGV begint in het primaire stadium met een kleine pijnloze papulopustel die meestal na een week verdwijnt. Het tweede stadium wordt gekarakteriseerd door het inguïnaal syndroom waarbij er sprake is van een unilaterale lymfadenopathie met overliggend erytheem, bubo genoemd. Deze bubo kan zich ontwikkelen tot een abces. Deze manifestatie van LGV wordt voornamelijk gezien in West- en Oost-Afrika, Zuidoost-Azië en Zuid-Amerika. [11] Sinds 2003 is LGV in Europa endemisch onder MSM. [23] Bij deze groep staan vooral proctitisklachten centraal. In 70% van de gevallen betreft het hiv+MSM. [24] De verwekker is *Chlamydia trachomatis*-genovar type L1, L2 of L3. Deze kunnen in een gespecialiseerd laboratorium aangetoond worden met een LGV-specifieke nucleïnezuur-amplificatietest.

Voor behandeling: zie de Europese richtlijn. [25]

## LITERATUUR

1. Goeman J, Piot P. The epidemiology of sexually transmitted diseases in Africa and Latin America. *Semin Dermatol* 1990;9(2):105-8.
2. Lewis DA, Muller E, Steele L, et al. Prevalence and associations of genital ulcer and urethral pathogens in men presenting with genital ulcer syndrome to primary health care clinics in South Africa. *Sex Transm Dis* 2012;39(11):880-5.
3. Kularatne RS, Muller EE, Maseko DV, et al. Trends in the relative prevalence of genital ulcer disease pathogens and association with HIV infection in Johannesburg, South Africa, 2007-2015. *PLoS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194125> April 4, 2018.
4. Hope-Rapp E, Anyfantakis V, Fouéré S, et al. Etiology of genital ulcer disease. A prospective study of 278 cases seen in an STD clinic in Paris. *Sex Transm Dis* 2010;37(3):153-8.
5. Guedes-Barbosa LS. Oral and genital ulcers in Behçet's Disease. *N Engl J Med* 2019;380(6):e7.
6. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 0(0):1-14.
7. Mungati M, Machiha A, Mugurungi O, et al. the etiology of genital ulcer disease and coinfections with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Zimbabwe: results from the Zimbabwe STI etiology study. *Sex Transm Dis* 2018;45(1):61-8.
8. Looker KJ, Margaret AS, May MT, et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One* 2015;10:e0140765.
9. Hagan H, Jenness SM, Wendel T, et al. Herpes simplex virus type 2 associated with HIV infection among New York heterosexuals living in high-risk areas. *Int J STD AIDS* 2010;21(8):580-3.
10. Looker KJ, Elmes JAR, Gottlieb SL, et al. Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17(12):1303-16.
11. Sary A. Sexually transmitted infections. In: Bologna JL, red. *Dermatology*, 2e ed. Mosby Elsevier, Volume 1, 2008:1239-61.
12. Makasa M, Buve A, Sandøy IF. Etiologic pattern of genital ulcers in Lusaka, Zambia: has chancroid been eliminated? *Sex Transm Dis* 2012;39(10):787-91.
13. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(12):1581-93.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2015;64:34-43.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2015;64:26-7.
16. Steen R. Eradicating chancroid, bulletin of the World Health Organization 2001;79:818-26.
17. Mitja O, Lukehart SA, Pokowas G, et al. *Haemophilus ducreyi* as a cause of skin ulcers in children from a yaws endemic area of Papua New Guinea: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health* 2014;2:e235-e241.
18. van Hattem JM, Langeveld TJC, Bruisten SM, et al. *Haemophilus ducreyi* cutaneous ulcer contracted at Seram Island, Indonesia, presented in the Netherlands. *PLoS Neg Trop Dis* 2018;12(4):e0006273.
19. Lautenschlager S, Kemp M, Christensen JJ, Vall Mayans M, Moi H. 2017 European guideline for the management of chancroid. *Int J STD AIDS* 0(0):1-6.
20. Bowden F. In: *Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS, fourth edition*, 2010.

## SAMENVATTING

Genitale ulcera worden vaak veroorzaakt door seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's). De geografische verspreiding van de verschillende verwekkers is verschillend en een dynamisch proces. Het risico op een hiv-besmetting bij een bestaand genitaal ulcus is sterk verhoogd. Anti-soa- en -hiv-programma's zijn in vele landen daarom vaak gecombineerd.

Veel voorkomende oorzaken van genitale ulcera zijn genitale herpes en syfilis. Herpes is in de westerse wereld, Sub-Sahara Afrika en in Azië de meest voorkomende oorzaak van genitale ulcera. Syfilis neemt in westerse landen met name onder mannen die seks hebben met mannen (MSM) weer toe. Echter, ook in ontwikkelingslanden blijft syfilis een belangrijke oorzaak van genitale ulcera. Andere oorzaken zijn chancroïd, lymfogranuloma venereum (LGV), donovanosis en scabiës. In de differentiële diagnose moet ook gedacht worden aan ulcera die niet door soa's veroorzaakt worden zoals: ziekte van Crohn, trauma, ziekte van Behçet, maligniteit, *fixed drug eruption*, stevens-johnson-syndroom of een banale bacteriële infectie.

## TREFWOORDEN

genitale ulcera – geografische verspreiding – hiv-besmetting

## SUMMARY

Genital ulcer disease (GUD) is often caused by sexual transmitted infections (STI's). The geographical distribution of the different causative agents shows a lot of variation. The risk of Hiv transmission is much higher in the presence of GUD. This is the reason that anti STI and Hiv programmes are often combined. Frequent causes of GUD are genital herpes and syphilis of which herpes is the most frequent causative agent in the Western World, Sub Sahara Africa and Asia. The prevalence of syphilis is on the rise again in the western world, especially among men who have sex with men (MSM). Also in developing countries syphilis remains an important cause of GUD. Other causes of GUD are chancroid, lymphogranuloma venereum (LGV), donovanosis and scabies. Of these infections chancroid has declined dramatically in the last decades.

Non STI related GUD can be: Crohn's disease, Behçet disease, malignancy, fixed drug eruption, Stevens-Johnson syndrome or a bacterial infection.

## KEYWORDS

genital ulcer disease – geographical distribution – HIV transmission

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling  
Geen

## CORRESPONDENTIEADRES

Arjan Hogewoning

E-mail: aahogewoning@gmail.com



# Microbioom van de huid

P.L.J.M. Zeeuwen<sup>1</sup>, T.H.A. Ederveen<sup>2</sup>, D.A. van der Krieken<sup>3</sup>, G. Rikken<sup>4</sup>, J. Schalkwijk<sup>5</sup>, E.H. van den Bogaard<sup>6</sup>

**Atopisch eczeem is geassocieerd met een verstoorde samenstelling van het huidmicrobioom, gekenmerkt door een verminderde diversiteit aan micro-organismen en een overgroei van *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)-bacteriën. Ons recente onderzoek heeft aangetoond dat mutaties in het *filaggrine*-gen (FLG) van invloed zijn op de microbiotacompositie van de huid en de cutane afweerreactie van de gastheer. Om causale verbanden tussen genetische varianten, een verstoorde huidbarrière, microbiotadysbiose en ziektepathogenese te kunnen vinden, zijn uitgebreide en technisch uitdagende in-vitrostudies nodig die uiteindelijk zouden kunnen leiden tot nieuwe therapeutische (microbioom)-interventies voor behandeling van deze huidaandoening.**

Onze huid wordt bevolkt door miljoenen bacteriën, schimmels en virussen die de huidmicrobiota vormen. Micro-organismen hebben een belangrijke rol in de bescherming tegen binnendringende ziekteverwekkers, de vorming en het onderhoud van ons immuunsysteem, de productie van vitamines en voedingsstoffen via biosynthese en de afbraak van natuurlijke producten. [1] De eerste studies, die gebruikmaakten van de nieuwste sequentieanalyse-technologieën, meldden dat het huidmicrobioom van gezonde vrijwilligers grofweg kan worden ingedeeld in vier verschillende fyta, namelijk Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria en Bacteroidetes. Ook bleek dat specifieke bacteriën geassocieerd zijn met vochtige, droge en talgrijke delen van de huid. [2,3] Omdat microben zo belangrijk zijn voor het menselijk leven, zijn veranderingen in de samenstelling van microbiomen betrokken bij gezondheid en ziekte. [4] Ook dysbiose van cutane microbiota wordt in verband gebracht met het ontstaan van verschillende huidziekten zoals atopisch eczeem, psoriasis, acne, rosacea, primaire immunodeficiënties, seborroïsch eczeem en roos. [5,6] Bij atopisch eczeem wordt sinds lange tijd een verband gezien tussen de aanwezigheid van *S. aureus* en ziekteactiviteit. [7] Dit werd bevestigd in een longitudinale microbiomstudie van de lesionale huid van patiënten met atopisch eczeem tijdens behandeling met medicijnen. Er werd gesuggereerd dat behandeling van de ziekte microbiële diversiteit promoot, die dan leidt tot een klinische verbetering van de ziekte. [8] Aan de andere kant is het ook mogelijk dat het veranderende milieu van de lesionale atopische

huid van eczeempatiënten misschien wel een goed micro-milieu en substraat is voor specifieke *Staphylococcus*-soorten. Atopisch eczeem is gerelateerd aan een verstoorde huidbarrière, een defect immuunsysteem, en *S. aureus*-kolonisatie en -infecties. [9] Dus de vraag is of veranderingen in een huidmicrobioom kunnen leiden tot deze ontstekingsziekte van de huid, of dat kolonisatie door *Staphylococcus*-species mogelijk is ten gevolge van de veranderde huidomstandigheden bij eczeem? Ofwel, het verhaal van de kip of het ei.

Dit brengt ons bij het microbiomonderzoek dat de afgelopen jaren in Nijmegen is uitgevoerd. Omdat de buitenste laag van de opperhuid een vitale barrière voor het milieu is, hebben we ons de vraag gesteld of mutaties in huidbarrièregenen de microbiotasamenstelling van de menselijke huid en de cutane afweerreactie van de gastheer kunnen beïnvloeden. Filaggrine-nul allelen veroorzaken de huidziekte *ichthyosis vulgaris* en predisponeren voor het ontwikkelen van atopisch eczeem. [10] Wanneer filaggrine wordt afgebroken in de bovenste epidermale laag, dient het als de belangrijkste bron van zogenaamde natuurlijke hydraterende factoren (*Natural Moisturizing Factors*), die ervoor zorgen dat de buitenste lagen van het stratum corneum gehydrateerd blijven. [11] We hebben onderzocht of filaggrinedeficiëntie de microbiotasamenstelling van niet-eczemateuze huid van *ichthyosis-vulgaris*-patiënten beïnvloedt. Met behulp van 16S *amplicon sequencing* en specifieke bio-informatica werd een significant effect van filaggrinedeficiëntie

<sup>1</sup> Senior Onderzoeker, afdeling Dermatologie, Laboratorium voor Experimentele Dermatologie, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboudumc, Nijmegen

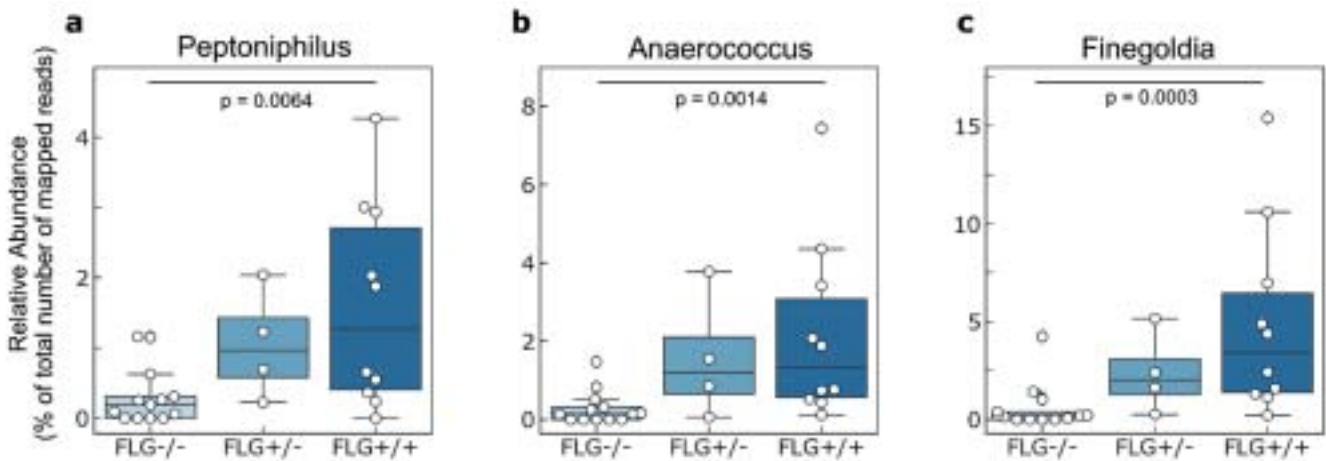
<sup>2</sup> Bioinformaticus, Center for Molecular and Biomolecular Informatics (CMBI), Radboudumc, Nijmegen

<sup>3</sup> PhD-student, afdeling Dermatologie, Laboratorium voor Experimentele Dermatologie, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboudumc, Nijmegen

<sup>4</sup> PhD-student, afdeling Dermatologie, Laboratorium voor Experimentele Dermatologie, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboudumc, Nijmegen

<sup>5</sup> Emeritus Hoogleraar, afdeling Dermatologie, Laboratorium voor Experimentele Dermatologie, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboudumc, Nijmegen

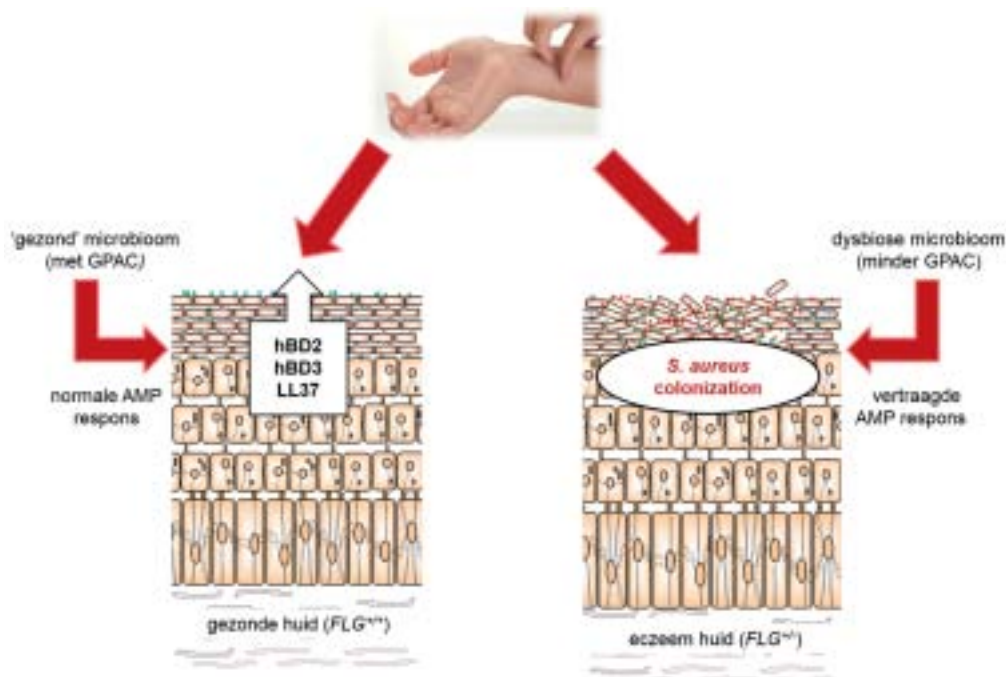
<sup>6</sup> Hoofd Laboratorium, afdeling Dermatologie, Laboratorium voor Experimentele Dermatologie, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboudumc, Nijmegen



Figuur 1. Lagere relatieve hoeveelheid proteolytische GPAC op filaggrinedeficiënte huid. Verschillen in relatieve abundantie tussen 'FLG+/+' (n=10) en 'FLG-/-' (n=13) genotypen voor (a) *Peptoniphilus*-, (b) *Anaerococcus*-, en (c) *Finegoldia*-bacteriën. Horizontale lijnen geven significante verschillen aan (mann-whitney-U-test). 'FLG+/-' individuen (n=4) laten een dosiseffect zien (een trend maar niet significant door de te kleine groep). Afbeelding gemaakt met Instant Clue Software. [15]

op de samenstelling van de aanwezige microbiota gevonden, met name een lagere relatieve hoeveelheid proteolytische grampositieve anaerobe kokken (bekend als GPAC) (figuur 1). [12] Deze bacteriën omvatten de geslachten *Finegoldia*, *Anaerococcus* en *Peptoniphilus* en zijn peptinofiele microben. Peptonen zijn afbraakproducten die vrijkomen bij de hydrolyse van eiwitten en we veronderstelden daarom dat de afbraakproducten van filaggrine voedsel zou kunnen zijn voor deze bacteriën. Met behulp van een recent ontwikkeld in-vitro-stratum corneum-model, waarin callus (eelt van de voet) als voedingsbron wordt gebruikt, is de groei van de GPAC-stam *Finegoldia magna* onderzocht. [13] We hebben vastgesteld dat callus afkomstig van filaggrinedeficiënte patiënten een minder gunstig substraat is voor deze bacteriën, in vergelijking met callus van gezonde personen die een normale filaggrine-eiwitex-

pressie lieten zien. [12] Door deze associatie van verminderde GPAC-aanwezigheid op de huid in relatie tot filaggrine-expressie is er nieuw onderzoek gestart naar de mogelijke (causale) rol van GPAC in de pathogenese van eczeem. Er is onderzocht wat de effecten zijn van deze bacteriën op de immuunafweermechanismen van de gastheer en de samenstelling van het huidmicrobioom. Humane primaire keratinocytmonolaagkweken, 3D-epidermale constructen en mononucleaire cellen uit perifeer bloed (PBMCs) zijn gestimuleerd met een breed panel van levende en hittegedode huidbacteriën. Zo is er experimenteel vastgesteld dat GPACs als een alarmsignaal kunnen fungeren en ook betrokken zijn bij de afweer van de gastheer. GPACs kunnen immuuncellen stimuleren om cytokines af te scheiden die op hun beurt keratinocyten kunnen triggeren om antimicrobiële peptiden uit te scheiden. GPACs kunnen ook



Figuur 2. Biologische consequenties voor atopisch eczeem. Snelle inductie van antimicrobiële peptiden (AMP) door GPAC kan een belangrijk signaalmechanisme voor de keratinocyten zijn wanneer de huidbarrière wordt doorbroken (door bijvoorbeeld krabben) en deze commensale bacteriën in close contact komen met de epidermale keratinocyten. Volledige of gedeeltelijke afwezigheid van GPAC kan dan leiden tot een verminderde of vertraagde AMP-respons bij personen met filaggrinemutaties.

direct keratinocyten stimuleren om antimicrobiële peptiden te produceren. Als gevolg hiervan kunnen deze gastheereigen antimicrobiële moleculen de kolonisatie en infectie van *S. aureus* remmen (van der Krieken et al. manuscript in voorbereiding). Concluderend kunnen we stellen dat we nieuwe en potentieel belangrijke biologische aspecten van een veel voorkomend genetisch polymorfisme hebben ontdekt. Deze gegevens kunnen biologische gevolgen hebben voor atopisch eczeem. De waargenomen snelle inductie van antimicrobiële peptiden door GPAC suggereert dat dit een belangrijk signaalmechanisme voor de keratinocyten kan zijn wanneer de huidbarrière wordt doorbroken en een commensale bacterie in nauw contact komt met de epidermale keratinocyten. Volledige of gedeeltelijke afwezigheid van GPACs kan dan vermindert of vertraagd gevaar signaleren voor de keratinocyten bij personen met filaggrinmutaties waardoor deze eerder vatbaar zijn voor *S. aureus*-kolonisatie en -infectie (figuur 2).

Voor dit onderzoek is tevens een in-vitro-3D infectie/kolonisatiemodel ontwikkeld waarop enkele bacteriestammen of hele huidmicrobiomen kunnen worden aangebracht, (Rikken et al. manuscript in voorbereiding). In toekomstige experimenten zal dit model gebruikt worden om nieuwe antibiotica te testen. Bijvoorbeeld nieuwe stoffen die alleen de ziekteverwekker aanvallen en de goede commensalen niet doden, om te zien of we prebiotica kunnen gebruiken om 'goede' bacteriën te promoten en daarmee 'slechte' micro-organismen te verdrijven, of op probiotische wijze door levende 'goede' organismen toe te voegen aan een 'ziek' microbiom. [14]

## LITERATUUR

1. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16:143-55.
2. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JJ, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009;326:1694-7.
3. Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009;324:1190-2.
4. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;13:260-70.
5. Zeeuwen PLJM, Schalkwijk J. The skin microbiota. In Nibali I, Henderson B (Ed.) *The human microbiota and chronic disease - dysbioses as a cause of human pathology*. Wiley Blackwell, 2016: 81-94.
6. Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM, Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:514-20.
7. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974;90:525-30.
8. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-9.
9. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:1.
10. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
11. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012;132:751-62.
12. Zeeuwen PL, Ederveen TH, van der Krieken DA, et al. Gram-positive anaerobe cocci are underrepresented in the microbiome of filaggrin-deficient human skin. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1368-71.
13. van der Krieken DA, Ederveen TH, van Hijum SA, et al. An in vitro model for bacterial growth on human stratum corneum. *Acta Derm Venereol* 2016;96:873-9.
14. Maguire M, Maguire G. The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health. *Arch Dermatol Res* 2017;309:411-21.
15. Nolte H, MacVicar TD, Tellkamp F, Kruger M. Instant clue: a software suite for interactive data visualization and analysis. *Sci Rep* 2018; 8:12648.

## SAMENVATTING

Een decennium geleden startten wetenschappers het onderzoek naar de microbiële gemeenschappen in en op ons lichaam, ook wel het humane microbiom genoemd. Men dacht dat een beter zicht op de microbiële compositie en functie van die micro-organismen zou kunnen leiden tot een betere ziektediagnostiek, behandeling en preventie. Ook bij veelvoorkomende huidziekten zijn huidmicrobiota, en dan met name veranderingen in de samenstelling hiervan (ofwel: dysbiose), in verband gebracht met de pathogenese van deze aandoeningen. Microbiomstudies vinden echter in principe alleen correlaties en associaties, terwijl causale relaties hiermee niet rechtstreeks kunnen worden opgehelderd. In dit artikel wordt een studie aanpak gegeven hoe van associatie naar causaliteit te gaan, met een specifieke focus op huid (micro)biologie.

## TREFWOORDEN

huidmicrobiota – atopisch eczeem – ichthyosis – filaggrine – grampositieve anaerobe kokken

## SUMMARY

A decade ago, scientists started researching human microbial communities that are present at specific body sites, also known as the human microbiome. It was presumed that more knowledge of our microbiome would lead to more effective ways to diagnose, treat and eventually prevent diseases. Skin microbiota, and in particular changes in its composition (called dysbiosis), have also been associated with the pathogenesis of common skin diseases. It should be pointed out that microbiome studies can in principle only find correlations and associations, and cannot directly elucidate causal relations. In this article, a study approach is given to potentially move from association to causality, with specific focus to skin (micro)biology.

## KEYWORDS

skin microbiota – atopic dermatitis – ichthyosis – filaggrin – gram-positive anaerobe cocci

## CORRESPONDENTIEADRES

Patrick Zeeuwen

E-mail: patrick.zeeuwen@radboudumc.nl



# Het microbioom als target voor behandeling

J. de Wit<sup>1</sup>, J.E.E. Totté<sup>2</sup>, S.G.M.A. Pasmans<sup>3</sup>

Het menselijk lichaam is gekoloniseerd met een diversiteit aan micro-organismen, waaronder bacteriën, virussen, schimmels en gisten. Het microbioom bevindt zich op verschillende plekken van het lichaam, waarbij de samenstelling aan micro-organismen uniek is per locatie. De micro-organismen bevinden zich niet alleen aan de oppervlakte, maar ook in het lichaam waar ze interacties aangaan met humane cellen en een belangrijke rol in fysiologische processen hebben. De afgelopen jaren is er toenemende interesse in het humane microbioom in relatie tot verschillende ziektes, waaronder constitutioneel eczeem (CE).

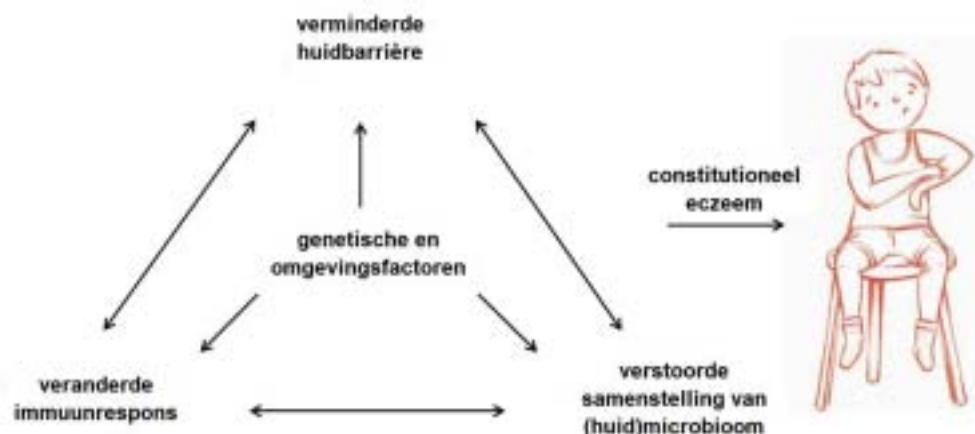
CE is een chronische inflammatoire ziekte gekarakteriseerd door eczematuze laesies en intense jeuk. De klinische presentatie en locatie van de laesies zijn onder andere gerelateerd aan de leeftijd van de patiënt. Ernstig CE is tevens vaak geassocieerd met andere atopische manifestaties, zoals voedselallergie, astma en hooikoorts. Het brede spectrum aan manifestaties en het wisselend beloop maken van CE een heterogene ziekte, waarbij de inflammatie niet is beperkt tot de huid.

De pathofysiologie van CE wordt gekarakteriseerd door drie belangrijke componenten: een verminderde huidbarrière, een veranderde immuunrespons en wijzigingen in het microbioom (figuur). De huidbarrière en immuunrespons in CE zijn al uitgebreid bestudeerd. [1,2] Tegenwoordig wordt overgroei van *Staphylococcus (S.) aureus* op zowel de lesionale (70%) als niet-lesionale (39%) huid tezamen met een verminderde diversiteit van de commensale huidmicrobiota ook als belangrijk kenmerk van CE beschreven. [3,4] Ondanks dat deze associatie niet direct

op een oorzakelijk verband wijst, suggereert het dat dysbiose in het huidmicrobioom mogelijk een rol speelt bij verergering van inflammatie. Zowel het genotype van de bacteriesoort als onderliggende genetische en omgevingsfactoren van de gastheer zouden hier een rol in kunnen spelen. [5,6] Hoewel minder beschreven, lijken ook veranderingen in andere stafylokokken, genera (*Cutibacterium*) en schimmels (*Malassezia*) onderdeel van de dysbiose zoals aanwezig in CE. [7]

Ondanks dat de rol van het microbioom in CE nog niet volledig ontrafeld is, wordt het steeds evidenter dat alle drie de componenten; huidbarrière, immuunsysteem en microbioom, betrokken zijn bij het gebalanceerde ecosysteem zoals aanwezig in de gezonde huid.

Inflammatie is mogelijk een gevolg van een disbalans in dit ecosysteem, waarbij de initiële trigger elk van de pijlers kan omvatten en leidt tot een vicieuze cirkel met uiteindelijk chronische inflammatie.



Figuur. Ziektemodel van constitutioneel eczeem.

Overgenomen uit Totté JEE. "Het microbioom en de humane immuunrespons bij constitutioneel eczeem: op zoek naar aangrijpingspunten voor geïndividualiseerde behandelstrategieën." Illustratie door Marloes van Loon.

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>2</sup> Aios medische microbiologie, afdeling Medische Microbiologie, UMC Utrecht

<sup>3</sup> (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie-Centrum voor Kinderdermatologie, Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

De neus is eveneens een belangrijke niche voor micro-organismen in CE en wordt beschouwd als reservoir voor zelfbesmetting en bacteriële verspreiding naar de huid. 62% van de patiënten met CE is gekoloniseerd met *S. aureus* in de neus en nasale kolonisatie met *S. aureus* op jonge leeftijd is geassocieerd met het ontstaan van CE op latere leeftijd. [4,8] Daarnaast is bekend dat de samenstelling van zowel het neus- als huidmicrobioom is geassocieerd met de ernst van CE. [9] Echter, meer onderzoek is nodig om te bepalen of de neus ook een relevant target voor behandeling kan zijn.

*S. aureus* lijkt een rol te spelen in de verergering van CE, ook in niet-geïnfecteerd CE. Informatie over de aan- of afwezigheid van *S. aureus* kan helpen in de overweging om met behandeling aan te grijpen op het huidmicrobioom, in aanvulling op de huidbarrière (emolliëns) en anti-inflammatoire behandeling. Op dit moment vermeldt de Nederlandse CE-richtlijn dat antimicrobiële behandeling alleen dient te worden gestart in het geval van koorts, hoge stafylokokkenload of klinisch geïnfecteerd CE, aangezien klinische studies met korte interventieperioden geen toegevoegde waarde van anti-stafylokokkenbehandeling op niet-geïnfecteerd eczeem toonden. [10] Deze antimicrobiële behandelingen kunnen bestaan uit antibiotica, povidonjodiumscrubs, chloorhexidine of chloorbaden. Desalniettemin kunnen behandelingen toegespitst op het microbioom nog steeds veelbelovend zijn aangezien een

langdurige interventie mogelijk nodig is om het ecosysteem van de huid te herstellen. [11] Echter, antibiotica staat langdurige behandeling niet toe gezien het risico op resistentie en invloed op de commensale microbiota.

Verskillende nieuwe (niet-antibiotische) behandelstrategieën die aangrijpen op het microbioom zijn in ontwikkeling. Deze strategieën richten zich enerzijds op verbetering van de microbiële dysbiose met behulp van nuttige micro-organismen (probiotica) en anderzijds op het doelgericht aangrijpen van één pathogene soort. [12,13] Als voorbeeld hiervan zijn momenteel vaccins en monoclonale antistoffen in ontwikkeling die *S. aureus*-toxinen, zoals  $\alpha$ -toxin, neutraliseren. [14] Ook is er toenemende interesse in het gebruik van bacteriofagen of bacteriofaag endolysinen als antimicrobiële behandeling.

Vele vraagstukken omtrent de pathogenese van CE zijn nog onbeantwoord. Mogelijk wijst toekomstig onderzoek uit welke micro-organismen betrokken zijn bij CE, wat het mechanisme is waarop het microbioom interactie heeft met de huidbarrière en het immuunsysteem en op welke manier microben inflammatie kunnen veroorzaken.

*De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op [www.nvfv.nl](http://www.nvfv.nl).*

## SAMENVATTING

Constitutioneel eczeem (CE) is een chronische inflammatoire ziekte, waarbij de pathogenese wordt gekarakteriseerd door een verminderde huidbarrière, een veranderde immuunrespons en een verstoorde samenstelling van het huidmicrobioom (dysbiose). Ondanks dat de rol van het microbioom in CE nog niet volledig ontrafeld is, lijkt een disbalans tussen de drie componenten betrokken te zijn bij het ontstaan van CE. Hierin kan de initiële trigger elk van de pijlers omvatten. Informatie over de bacteriële samenstelling op de huid kan bijdragen aan de overweging om met behandeling hierop aan te grijpen, in aanvulling op de huidbarrière (emolliëns) en anti-inflammatoire behandeling. Echter, antibiotica staat langdurige behandeling niet toe gezien het risico op resistentie en invloed op de commensale microbiota. Er zijn verschillende nieuwe (niet-antibiotische) behandelstrategieën in ontwikkeling die aangrijpen op het huidmicrobioom. Deze strategieën richten zich enerzijds op herstel van de microbiële dysbiose met behulp van nuttige micro-organismen en anderzijds op het doelgericht aangrijpen van één pathogene soort.

## TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – microbioom – *Staphylococcus aureus* – doelgerichte therapie

## SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory disease, of which the pathogenesis is characterized by a reduced skin barrier, an altered immune response and dysbiosis of the skin microbiome. Although the role of the microbiome in AD is not fully unraveled, an imbalance between the three components seems to be involved in development of AD, in which the initial trigger could include any of the factors. Information about the bacterial composition of the skin may contribute to deciding on antimicrobial treatment, in addition to skin barrier (emollient) and anti-inflammatory treatment. Nonetheless, long-term treatment with antibiotics can induce resistance and can influence the commensal microbiota. Therefore, several new (non-antibiotic) treatment strategies that target the skin microbiome are being developed. These strategies include recovery of microbial dysbiosis using beneficial microorganisms and, on the other hand, targeting single pathogenic species.

## KEYWORDS

atopic dermatitis – microbiome – *Staphylococcus aureus* – targeted therapy

## CORRESPONDENTIEADRES

Jill de Wit

E-mail: [j.dewit.1@erasmusmc.nl](mailto:j.dewit.1@erasmusmc.nl)



# What's new in scabies?

O. Chosidow

---

*Scabies is truly a disease moving to the highlight.*

## EPIDEMIOLOGY

The number of publications containing the term “scabies” on PubMed 2011-2019 increased dramatically. Several important reports, studies and clinical pictures came up in the top five journals.

Good epidemiological studies are scarce. A recent one performed in Norway showed that the number of mite infestation consultations increased between 2006 and 2018. [1] Global burden of diseases studies evaluated the number of scabies-infested people to 100-200 million people yearly. All regions except Europe and the Middle East have an infested-population prevalence greater than 10%. Among the homeless population, the prevalence of scabies was found to be 6.5% in the street and 0.4% in the centers. [2] The risk factor for having scabies was sleeping in a squat in the 12 months prior to the survey while having an own sleeping bag was protective. In low-income countries, prevalence is generally around/above 10%. As a note, scabies was the most prominent disease in a cross-sectional study performed in migrants of Lampedusa, Italy.

In nursing homes, dementia was the only risk factor for scabies diagnosis in the UK. [3] A strong correlation was found between scabies and impetigo in the Pacific. Indeed, the burden of scabies includes not only severe itch, psycho-social stigma, sleep disturbances and economic impact, but also bacterial infections. [4] *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*-related impetigo may lead to severe skin and soft tissue infections on one hand and immune-mediated diseases including acute rheumatic fever and glomerulonephritis on the other hand. Mites itself interfere early in the complement cascade making the superinfection of scabies after scratching a more complex process than initially thought. [5] Finally, the global burden of scabies is important with a significant DALY (Disability-Adjusted Life-Years). As a consequence, the IACS (International Alliance for the Control of Scabies) was established in 2013 [6] and convinced the WHO to add scabies as the 17<sup>th</sup> neglected tropical disease.

## PARASITOLOGY-CLINICAL FEATURES-DIAGNOSIS

Scabies mite life-cycle is restricted to the host epidermis. Direct transmission is very frequent while indirect transmission is quite infrequent. Well-known signs and symptoms of

scabies are detailed elsewhere. [7] Several atypical clinical manifestations may occur like scabies herpeticum, crusted scabies, scabies-related bullous pemphigoid, scabies in infants and children.

Scabies itch may strongly impact quality of life. It was demonstrated that non-histaminergic itch mediators were elevated in the skin of porcine model of scabies and of human scabies patients. [8]

Diagnosis is based on clinical features. Parasitological examination is valuable for showing mites, eggs or dropping. Dermoscopy is key on several situations to confirm scabies, including in poor-resource countries. Confocal microscopy, although spectacular, is not used on a daily basis as well as PCR.

Consensus criteria for the diagnostic of scabies has been achieved after a Delphi study with international experts. It should be very useful in epidemiological studies.

## TREATMENT

Parasitology was in the highlight as Dr Omura and Dr Campbell won Nobel prizes for their ivermectin discovery in 2015. Two Cochrane systematic reviews have been published, in 2010 and 2018 respectively, and although no new Randomized Controlled Trial (RCT) was provided, the conclusions were different! The highest level of evidence for the efficacy of ivermectin in scabies came from a RCT performed in the Fiji using mass drug administration (MDA) for scabies control. In that study, it was demonstrated that ivermectin was superior to permethrin and standard treatment, showing a decrease of scabies prevalence from 35% to 1.9% at 12 months and to 3.7% at 24 months. [9,10] In the Pacific, several studies nicely showed that ivermectin alone was able to control both scabies and impetigo in the long-term. [11-13] Ivermectin was added to the list of essential medicines in 2018. Ivermectin MDA was also effective in asylum seekers, as shown in the Netherlands. [14] An ex-vivo experimental study showed that in temperate climate countries, temperature of 50°C should be used for eliminating mites from sheets, clothes and fomites, or put all these stuff in plastic bags during 3 days. [15] Ivermectin seems safe in infants but pediatric formulation is missing as well as a robust pharmacovigilance study in that population.

---

Department of Dermatology, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, UPEC University Paris-Est Créteil, Creteil, France



## CONCLUSIONS

There is an unmet need for the public-health control of scabies. An article published in a recent issue of the Lancet listed priorities for research and actions in scabies. The future includes the use of moxidectin, a macrocyclic lactone with a very long plasma half-life. [16] In the porcine model of scabies, moxidectin single dose was shown to be superior to 2 doses ivermectin in a small RCT. [17] A phase 2, randomized, double blind, parallel group dose ranging study of single oral dose of moxidectin in adults with scabies will begin soon.

## REFERENCES

1. Amato E, Dansie L, Groneng G, et al. Increase of scabies infestations, Norway, 2006 to 2018. *Euro Surveill* 2019;24(23):pii=190020.
2. Arnaud A, Chosidow O, Détrez MA, et al. Prevalences of scabies and pediculosis corporis among homeless people in the Paris region: results from two randomized cross-sectional surveys (HYTPEAC study). *Br J Dermatol* 2016;174:104-12.
3. Cassel JA, Middleton J, Nalabanda A, et al. Scabies outbreaks in ten care homes for elderly people. A prospective study of clinical features, epidemiology, and treatment outcomes. *Lancet Infect Dis* 2019;18:894-902.
4. Engelman D, Cantey PT, Marks M, et al. The public health control of scabies: priorities for research and action. *Lancet* 2019;394:81-92.
5. Swe PM, Christian LD, Lu HC, Sriprakash KS, Fischer K. Complement inhibition by *Sarcoptes scabiei* protects *Streptococcus pyogenes* – An in vitro study to unravel the molecular mechanisms behind the poorly understood predilection of *S. pyogenes* to infect mite-induced skin lesions. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005437.
6. Chosidow O. Clinical practice: Scabies. *N Engl J Med* 2006;354:1718-27.
7. Engelman D, Kiang K, Chosidow O, et al. Members of the International Alliance for the Control of Scabies. Towards the global control of human scabies: introducing the international alliance for the control of scabies. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2167.
8. Sanders KM, Nattkemper LA, Rosen JD. Non-histaminergic itch mediators elevated in the skin of a porcine model of scabies and of human scabies patients. *J Invest Dermatol* 2019;139:971-3.
9. Romani L, Whitfeld MJ, Koroivueta J, et al. Mass drug administration for scabies control in a population with endemic disease. *N Engl J Med* 2015;373:2305-13.
10. Romani L, Whitfeld MJ, Koroivueta J, et al. Mass Drug Administration for scabies - 2 years of follow-up. *N Engl J Med* 2019;38:186-7.
11. Romani L, Marks M, Sokana O, et al. Efficacy of mass drug co-administration of ivermectin and azithromycin for control of scabies and

*impetigo: a single-arm, community intervention trial. Lancet Infect Dis* 2019;19:510-8.

12. Marks M, Toloka H, Baker C, et al. Randomized trial of community treatment with azithromycin and ivermectin mass drug administration for control of scabies and impetigo. *Clin Infect Dis* 2019 pii:ciz444.
13. Chosidow O, Hay RH. Control of scabies and secondary impetigo: optimising treatment effectiveness in endemic settings. *Lancet Infect Dis* 2019;19:454-6.
14. Beeres DT, Ravensbergen SJ, Heidema A, et al. Efficacy of ivermectin mass-drug administration to control scabies in asylum seekers in the Netherlands: A retrospective cohort study between January 2014 - March 2016. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006401.
15. Bernigaud C, Fernando DD, Lu H, et al. How to eliminate scabies parasites from fomites – a high throughput ex vivo experimental study. *J Am Acad Dermatol* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.11.069>.
16. Mounsey KE, Bernigaud C, Chosidow O, McCarthy JS. prospects for moxidectin as a new oral treatment for human scabies. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0004389.
17. Bernigaud C, Fang F, Fischer K, et al. Preclinical study of single-dose moxidectin, a new oral treatment for scabies: efficacy, safety and pharmacokinetics compared to two-doses ivermectin in a porcine model. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0005030.

## ABSTRACT

The burden of scabies has been established, including itch, psycho-social stigma, superinfection of the skin and acute rheumatic fever/nephritis in low-income countries. Scabies has been added to the list of neglected tropical diseases by the World Health Organisation (WHO). Control of scabies is key. Oral ivermectin mass drug administration is effective. Moxidectin, a macrocyclic lactone with a longer half-life allowing thus a single dose, is a potential candidate in the future.

## KEYWORDS

scabies – impetigo – ivermectin – moxidectin

## CORRESPONDENCE

Olivier Chosidow

Email: [olivier.chosidow@aphp.fr](mailto:olivier.chosidow@aphp.fr)



# Update eczeem - ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen

M.L.A. Schuttelaar

Kennis van de pathogenese is de basis voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van constitutioneel eczeem. De oorzaak van constitutioneel eczeem is een combinatie van een genetisch defect in de epidermale huidbarrière en een disregulatie van het immuunsysteem. De verschillende cellen en mediators die betrokken zijn bij constitutioneel eczeem vormen de basis voor mogelijke aangrijpingspunten voor nieuwe behandelingen. Sinds een aantal jaren wordt veel onderzoek gedaan naar nieuwe behandelopties voor constitutioneel eczeem, zoals biologics en zogenoemde *small molecules*, waaronder de Janus kinase (JAK)-remmers.

## BIOLOGICS

Dupilumab is de eerste, en op dit moment de enige, biologic die geregistreerd is voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem vanaf de leeftijd van twaalf jaar. Voor volwassenen vindt in Nederland alleen vergoeding plaats als sprake is van onvoldoende effect van topische therapie en na falen op een ander systemisch middel (ciclosporine, methotrexaat, azathioprine, mycofenolaatmofetyl, mycofenolzuur) in een adequate dosis na een behandelduur van minimaal vier maanden. Dupilumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine (IL)-4 receptor alfa en blokkeert de binding van IL-4 en IL-13, wat *key drivers* zijn van type 2-inflammatie in ziekten, zoals constitutioneel eczeem, astma, allergische rhinitis en voedselallergieën. [1] Er worden op dit moment vele nieuwe biologics onderzocht voor de behandeling van constitutioneel eczeem. Sommige onderzoeksprogramma's zijn ook alweer gestopt omdat het middel onvoldoende effectiviteit bij constitutioneel eczeem liet zien, zoals mepolizumab (anti IL-5). [2] Er zijn op dit moment drie biologics die in een fase III-onderzoeksprogramma zitten voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem; tralokinumab, lebrikizumab en nemolizumab. [3-5] Tralokinumab en lebrikizumab blokkeren uitsluitend IL-13. Studies laten zien dat IL-13 significant meer tot expressie komt dan IL-4 in lesionale huid. Bovendien heeft IL-13 een grotere impact op de epidermale barrièrefunctie en de lokale immunerespons dan IL-4. Of blokkade van IL-13 net zo effectief is als blokkade van IL-4/IL-13 zullen studies moeten uitwijzen. Met tralokinumab loopt momenteel een langetermijnextensiestudie bij volwassenen en adolescenten. De resultaten van de fase III-studies kunnen op korte termijn worden verwacht. Fase III-studies met lebrikizumab zijn recent gestart. Nemolizumab is een monoklonaal antilichaam dat de IL-31-receptor A blokkeert en momenteel wordt onderzocht in een fase III-programma bij de behandeling van constitutioneel eczeem en

prurigo nodularis. Nemolizumab lijkt vooral effectief op de jeuk te zijn bij CE en ook bij prurigo nodularis. [5,6]

## JAK-REMMERS

De intracellulaire eiwitten JAK en signaaltransductie en activator van transcriptie (STAT) zijn betrokken bij veel immunemedieerde ziekten. Er worden geneesmiddelen ontwikkeld die op de JAK-STAT-sigitaaltransductieroute aangrijpen, de zogenoemde JAK-remmers. Voor de behandeling van CE zijn op dit moment verschillende JAK-remmers in onderzoek. JAK's zijn gebonden aan de intracellulaire cytokinereceptor. Na binding van de ligand op de receptor zijn de JAK's de eerste enzymen die voor signaaltransductie zorgen. De JAK-familie bestaat uit vier onderdelen: JAK1, JAK2, JAK3 en tyrosinekinase (TYK)2. Minimaal twee en soms drie van deze JAK's bevinden zich aan het intracellulaire deel van de receptor. Activatie van JAK's leidt tot fosforylering en daarmee activatie van STAT, hetgeen resulteert in hun dimerisatie en translocatie naar de nucleus, waar zij transcriptie van STAT-afhankelijke genen reguleren. JAK-remmers remmen bovengenoemde cytokine-cytokinereceptor geïnduceerde signaaltransductie waardoor de effecten van verhoogde pro-inflammatoire cytokineproductie worden geremd. [7] De JAK-remmers worden oraal gegeven. Baricitinib, upadacitinib en abrocitinib worden op dit moment onderzocht voor de behandeling van constitutioneel eczeem in een fase III-programma. [8-10] Baricitinib is een JAK1,2-remmer. Dit middel is in Nederland al geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige reumatoïde artritis. De belangrijkste bijwerkingen in recent gepubliceerde fase III-studies bij constitutioneel eczeem waren nasofaryngitis en hoofdpijn. [8] De registratie van baricitinib voor de behandeling van constitutioneel eczeem wordt in 2020 verwacht. Upadacitinib en abrocitinib zijn beide selectieve JAK1-remmers. De resultaten van de fase III-studies moeten nog beschikbaar komen en er moet meer informatie komen over de

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Groningen

veiligheid van deze middelen. De vraag is of selectieve JAK1-remming voldoende effectiviteit laat zien. We zullen de studie-resultaten van de selectieve JAK1-remmers moeten vergelijken met de niet selectieve JAK-remmers ten aanzien van effectiviteit en bijwerkingen.

Na de introductie van nieuwe middelen zal het de vraag zijn welk middel we gaan kiezen voor de behandeling van constitutioneel eczeem na falen van orale, klassieke immunosuppressiva. Vergelijkende studies lopen deels al en zullen op korte termijn opgestart worden. Dupilumab wordt in verschillende studies vergeleken met upadacitinib en abrocitinib. Mogelijk dat we in de toekomst inzicht krijgen in wat het beste behandelalgoritme is voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem. Onderzoek laat echter ook zien dat constitutioneel eczeem kan worden ingedeeld in verschillende endofenotypes, gebaseerd op klinische of moleculaire parameters. Deze verschillende varianten zouden een verschillende therapeutische benadering nodig kunnen hebben, afhankelijk van de dominante immuunrespons in elke patiëntengroep. [11]

## LITERATUUR

1. Deleuran M, Thaci D, Beck LA, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:377-88.
2. Kang EG, Narayana PK, Pouliquen JJ, et al. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis. *Allergy* 2019;Sept.
3. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:135-41.
4. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol* 2018;78:863,871.e11.
5. Silverberg JJ, Pinter A, Pulka G, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:173-82.
6. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1121,1130.e7.
7. He H, Guttman-Yassky E. JAK inhibitors for atopic dermatitis: an update. *Am J Clin Dermatol* 2019;20:181-92.
8. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomised monotherapy phase 3 trials. *Br J Dermatol* 2020.
9. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2019 Nov.
10. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, et al. Efficacy and safety of oral Janus kinase 1 inhibitor Abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2019;155:1371-9.
11. Thijs JL, Strickland I, Bruijnzeel-Koomen CAFM, et al. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: Identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:730-7.

## SAMENVATTING

Dupilumab is de eerste, en op dit moment de enige, biologische die geregistreerd is voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem. Verschillende nieuwe orale en injecteerbare behandelingen voor constitutioneel eczeem, zoals biologische en zogenaemde *small molecules*, waaronder de Janus-kinaseremmers, zijn in ontwikkeling. Na de introductie van nieuwe middelen zal het de vraag zijn welk middel we gaan kiezen voor de behandeling van constitutioneel eczeem na falen van orale klassieke immunosuppressiva. Toekomstige resultaten van vergelijkende studies kunnen daar mogelijk bij helpen. Onderzoek laat echter ook zien dat constitutioneel eczeem kan worden ingedeeld in verschillende endofenotypes, gebaseerd op klinische of moleculaire parameters. Deze verschillende varianten zouden een verschillende therapeutische benadering nodig kunnen hebben, afhankelijk van de dominante immuunrespons in elke patiëntengroep.

## TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem

## SUMMARY

Dupilumab is the first and presently the only biologic agent licensed for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. Several new oral and injectable therapies for atopic dermatitis are being developed, such as biologicals and small molecules, including Janus kinases inhibitors. After the introduction of new therapeutics, the question will be which therapeutic agent to choose for treatment of atopic dermatitis after failure of conventional immunosuppressive drugs. Future results of head-to-head studies can probably help. However, atopic dermatitis can be classified in different endo-phenotypes, based on clinical or molecular parameters. These variants could lead to a different therapeutic approach, depending on the dominant immune response in each patient group.

## KEYWORDS

atopic dermatitis

## CORRESPONDENTIEADRES

Marie-Louise Schuttelaar

E-mail: m.l.a.schuttelaar@umcg.nl



# Lichen planopilaris. Kliniek en histologie

M.V. Starink

**“Lichen planopilaris is lichen planus, maar dan 90 graden gedraaid”, wordt soms gezegd. Histologisch klopt dit grotendeels, met een bandvormig infiltraat overgrijpend op het follikelepitheel. Echter, klinisch bestaat er slechts in een deel van de patiënten overlap met klassieke lichen planus. Lichen planopilaris (LPP) geeft verschillende ziektebeelden waarbij permanent haarverlies het belangrijkste symptoom vormt. Het is zeldzaam en lastig te behandelen, maar tijdige herkenning en behandeling kan leiden tot een lagere morbiditeit.**

LPP is een chronische ziekte die wordt gekenmerkt door pleksgewijs, permanent haarverlies. Klassieke kenmerken van LPP zijn een zone van roodheid rond de follikels ('perifolliculair erytheem'), met (peri)folliculaire, keratotische schilfering en soms folliculaire plugjes. Uiteindelijk valt de haar uit en verdwijnt het folliculaire ostium. Vaak blijven enkele haren gespaard, wat het beeld geeft van *lonely hairs* (figuur 1). Zeker in de actieve stadia worden vaak jeuk, pijn, branden en lokale hyperhidrosis ervaren [1], zowel in de aangedane gebieden als op niet zichtbaar aangedane hoofdhuid. Dit in tegenstelling tot andere vormen van (verlittekenende) alopecia, waarbij meestal nauwelijks subjectieve klachten worden ervaren.

Er zijn 3 (klinische) varianten:

- Klassieke lichen planopilaris: pleksgewijze alopecia met name centraal en pariëtaal op de scalp, soms ook folliculaire papels verspreid over andere delen van het lichaam
- Frontaal fibroserende alopecie (FFA): alopecia, vaak beginnend bij de wenkbrouwen en dan progressief langs de voorste haarlijn (figuur 2), soms ook met papels op het voorhoofd
- Syndroom van Graham-Little: pleksgewijze alopecia over de scalp, axillair en inguinaal, geassocieerd met keratosis pilaris

LPP treedt met name op bij vrouwen van Kaukasische afkomst, met een leeftijd tussen 30 en 70 jaar. Het kan echter ook bij kinderen, mannen en mensen met donkerder huidtype voorkomen.

LPP is één van de vormen van verlittekenende of cicatriciële alopecia. Per definitie is hierbij sprake van permanente destructie van de aangedane haarfollikels, inclusief de stamcellen. Het follikelepitheel wordt uiteindelijk vervangen door bindweefsel. Cicatriciële alopecia kan het gevolg zijn van ziekten die de haarfollikel *primair* aantasten of van *secundaire* aantasting van de follikels, bijvoorbeeld als gevolg van infecties (tinea capitis), trauma (brandwonden) of chemische

behandelingen. De verschillende varianten van primaire cicatriciële alopecia vertonen regelmatig overlap, zowel klinisch als histologisch. Dit maakt classificatie lastig.



Figuur 1. Karakteristiek perifolliculair erytheem, folliculaire schilfering, folliculaire plugjes en enkele 'lonely hairs'.



Figuur 2. Frontaal fibroserende alopecie met het typische patroon van een terugtrekkende voorste haargrens. De wenkbrouwen zijn reeds volledig uitgevallen.

Dermatoloog, Amsterdam UMC en Huid Medisch Centrum, Amsterdam

## OORZAAK, ZONNEBRANDCRÈME?

De oorzaak van LPP is onbekend. Waarschijnlijk is er sprake van een haarspecifieke auto-immuun aandoening waarbij T-lymfocyten folliculaire antigenen aanvallen, met als gevolg destructie van de stamcellen ter plaatse van de folliculaire bulge. Uiteindelijk resteert er een dunne fibreuze 'streng'. Normaliter zijn follikels beschermd tegen het immuunsysteem, dat haren/keratine in principe als lichaamsvreemd ziet. Bij LPP is er sprake van doorbreken van dit 'immunoprivilege'. In het geval van FFA gebeurt dit alleen in de voorste haargrens/wenkbrauwen, in het geval van klassieke LPP gedissemineerd over de scalp. Er zijn meerdere theorieën over de oorzaak van het doorbreken van immunoprivileges. Gedacht wordt aan onder andere genetische, endocrinologische/hormonale oorzaken (postmenopauzaal, regelmatig hypothyreoïdie), neurogene inflammatie, immunodisfunctie, *peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$* -disfunctie en externe factoren. In deze context is met name over FFA recent veel gepubliceerd. Gedacht wordt aan een relatie tussen gebruik van zonnebrandcrèmes en het ontstaan van FFA. Deze theorie is gebaseerd op een retrospectieve vragenlijst waarin aangedane vrouwen meer zonnebrandcrème (of dagcrèmes met SPF) bleken te gebruiken dan de controlegroep. De hypothese is dat bij het insmeren van het voorhoofd, ook de voorste haarlijn en de wenkbrauwen worden ingesmeerd. Zonnebrandcrème zou het infundibulum binnen dringen en daar een ontstekingsreactie geven die leidt tot afbraak van het folliculaire immunoprivilege en ontwikkeling van een auto-immuunreactie. De initiële inflammatoire respons kan het gevolg zijn van een T-celgemedeerde allergische reactie, of van weefselbeschadiging door oxidatieve stress als titaniumdioxide (UV-filter) geëxposeerd wordt aan UV-licht. Verminderde klaring van exogene substanties uit het folliculaire infundibulum als gevolg van leeftijdsgebonden vermindering van talgproductie zou verklaren waarom met name postmenopauzale vrouwen zijn aangedaan. Een recente review concludeerde dat er momenteel (nog) te weinig bewijs is voor een relatie tussen gebruik van zonnebrandcrème en FFA. Wel wordt geadviseerd om dit met patiënten te bespreken, de kans is immers groot dat patiënten deze informatie zelf tegen komen en dan wellicht stoppen met het gebruik van zonnebrandcrème, zonder alternatieve zonprotectiemogelijkheden te starten. [2]

## HISTOPATHOLOGIE

Zelfs als het klinisch beeld typisch is, blijft histologische bevestiging gewenst om een patiënt(e) gefundeerde informatie te geven over prognose en behandelmogelijkheden.

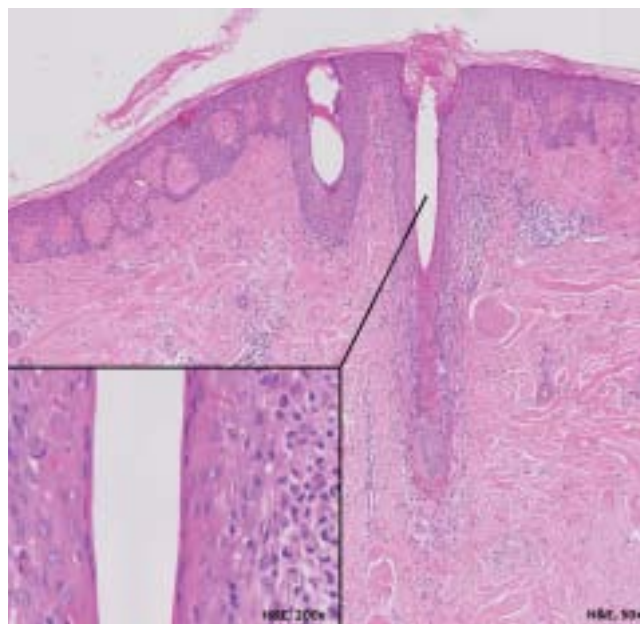
Het nemen van een goed biopt is essentieel. De optimale locatie is een gebied waar sprake is van een rode hof en schilfering rond de follikel. Eventueel kan dit met de dermatoscoop worden gevisualiseerd. Het biopt kan het beste in de richting van de haar worden genomen. Het biopt moet tot in de subcutis reiken om op die manier de gehele follikel te kunnen onderzoeken. In de meeste publicaties worden één of twee 4 mm biopten genomen, waarbij idealiter zowel verticale als horizontale coupes worden gesneden. Histologisch wordt in actieve stadia net als bij lichen planus

een bandvormig lymfocytair infiltraat rond het bovenste deel van de follikel (isthmus en infundibulum) gevonden, met overgrijpen op het follikelepitheel, apoptose en vacuolisatie rond het grensvlak (figuur 3).

Latere stadia worden gekenmerkt door perifolliculaire fibrose rond isthmus en infundibulum. Uiteindelijk worden de follikels vervangen door bindweefselstrengen (*fibrous tracts*) en is er sprake van duidelijke vermindering van de hoeveelheid talgklieren.

## BEHANDELING

De behandeling van LPP is moeizaam en meer gebaseerd op ervaring dan op bewijs. Er bestaat geen gouden standaard, in de literatuur worden in casereports en overwegend kleine caseseries zeer variabele en soms tegenstrijdige behandelresultaten gerapporteerd. Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken en richtlijnen ontbreken. Het risico op bijwerkingen dient te worden afgewogen tegen de (veelal geringe en slechts tijdelijke) effectiviteit. In het algemeen wordt geadviseerd om te starten met potente corticosteroiden, topisch of intralesionaal. Bij onvoldoende effect wordt geadviseerd te starten met hydroxychloroquine 200-400 mg, idealiter in combinatie met topische corticosteroiden. Bij onvoldoende effect kan behandeling met methotrexaat worden overwogen. Overigens bleek methotrexaat (gebruikte dosering 15 mg/week, 6 maanden) in de enige RCT die er over LPP is verschenen duidelijk effectiever dan hydroxychloroquine (200 mg 2dd gedurende 6 maanden). Mycophenolaat mofetil/mycophenolzuur, ciclosporine en systemisch prednison zijn andere opties. Ciclosporine en prednison zijn bij een groot deel van de patiënten effectief maar hebben een hoog risico op recidief na staken, geadviseerd wordt om dit alleen kortdurend te gebruiken bij fors progressieve en ernstige gevallen. [3] Tofacitinib, een JAK-remmer, is wellicht een optie voor in de toekomst.



Figuur 3. Histologie lichen planopilaris, met perifolliculair infiltraat, overgrijpend op het follikelepitheel. In de inzet (200x vergroting) meerdere apoptotische keratinocyten.

## HAARTRANSPLANTATIE

Veel patiënten vragen zich af of haartransplantatie een optie is. Een recente review concludeert dat het merendeel van de haartransplantaties bij klassieke LPP mogelijk slaagt (echter kleine series en korte follow-up periode) en het merendeel bij FFA faalt. Veelal overleven de getransplanteerde haren de eerste paar jaar, maar binnen ongeveer vier jaar recidiveert FFA. Geadviseerd wordt om met transplantatie in ieder geval te wachten tot de ziekte gedurende langere periode (twee tot vijf jaar) inactief is, dit ook histologisch aan te tonen en voor, tijdens en na de transplantatie anti-inflammatoir te behandelen. Waarmee en hoe lang is niet onderzocht. Langdurige follow-up daarna is essentieel. [4]

### SAMENVATTING

Lichen planopilaris (LPP) is een zeldzame, chronische, meestal langzaam progressieve ziekte die met name voorkomt bij postmenopauzale vrouwen met een licht huidtype. Het is één van de vormen van verlittekenende alopecia. Kenmerkend zijn jeuk/pijn, perifolliculair erytheem en (peri)folliculaire schilfering, later gevolgd door permanent haarverlies. Er zijn meerdere klinische varianten. Meest voorkomend zijn klassieke LPP, waarbij de scalp en soms de rest van het lichaam pleksgewijs is aangedaan – en frontaal fibroserende alopecie, waarbij wenkbrauwen en voorste haargrens worden getroffen. Histopathologisch zijn de ziekten identiek. De oorzaak is onbekend. Behandeling is vaak teleurstellend en meer gebaseerd op ervaring dan op bewijs.

### TREFWOORDEN

lichen planopilaris – frontaal fibroserende alopecie – verlittekenende alopecia – alopecia - histopathologie

## LITERATUUR

1. Kanti V, Constantinou A, Reygagne P, et al. Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases. *JEADV* 2019;33:1976-83.
2. Robinson G, McMichael A, Wang SQ, et al. Sunscreen and frontal fibrosing alopecia. A review. *J Am Acad Dermatol* 2019 Oct 22 [Epub ahead of print]
3. Errichetti E, Figini M, Croatto M, et al. Therapeutic management of classic lichen planopilaris: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2018;11:91-102.
4. Ekelem C, Pham C, Mesinkovska NA. A systematic review of the outcome of hair transplantation in primary scarring alopecia. *Skin Appendage Disord* 2019;5:65-71.

### SUMMARY

Lichen planopilaris (LPP) is a rare, chronic, usually slowly progressive disease, predominantly occurring in postmenopausal women with a fair skin type. It is one of the variants of cicatricial alopecia. Characteristic features are itch/pain, perifollicular erythema and (peri)follicular hyperkeratosis, later followed by permanent hair loss. There are several clinical variants. Most prevalent are classical LPP, in which the scalp and sometimes the rest of the body is focally affected, and frontal fibrosing alopecia, in which eyebrows and frontal hairline are affected. Histopathologically the diseases are identical. The cause is unknown. Treatment is usually disappointing and more experience than evidence based.

### KEYWORDS

lichen planopilaris – frontal fibrosing alopecia – cicatricial alopecia – alopecia - histopathology

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling  
Geen

### CORRESPONDENTIEADRES

Markus Starink

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



# What's new in lupus?

C.J.G. Sanders

**Cutane lupus erythematosus (LE) kan op zichzelf staan of deel zijn van het complex van diverse symptomen van systemische LE. Cutane LE heeft verschillende subtypes, maar soms overlappen meerdere subtypes elkaar bij één patiënt. Het is belangrijk voor de behandelend arts om omgevingsfactoren die als trigger kunnen functioneren op te sporen en indien mogelijk te vermijden. Het gebruik van geneesmiddelen speelt hierbij een belangrijke rol. De laatste ontwikkelingen in *drug-induced* LE worden besproken evenals huidige therapieadviezen.**

LE is een auto-immuunziekte die zich met een breed spectrum aan huidafwijkingen kan manifesteren. De huidafwijkingen van LE kunnen op zichzelf staan of een onderdeel vormen van de complexe problemen en manifestaties van patiënten met systemische LE (SLE). 70-80% van de patiënten met SLE zullen in de loop van hun ziekte huidafwijkingen krijgen en anderzijds hebben patiënten met cutane LE een risico op het ontwikkelen van SLE en dit is mede afhankelijk van het subtype. Zo hebben patiënten met acute cutane LE (ACLE) meer dan 90% kans op het ontwikkelen van SLE, patiënten met subacute cutane LE (SCLE) ongeveer 20-40% en patiënten met chronische cutane LE (CCLE) ongeveer 5%. [1]

Acute LE kan zich manifesteren als een geïndureerd erytheem over beide wangen, het vlindererytheem, of als een gedissemineerde maculo-papuleuze dermatitis die soms met blaarvorming gepaard kan gaan. Een groot deel van deze patiënten heeft antinucleaire antilichamen (ANA) en dat past bij de associatie van ACLE met SLE. [1,2]

SCLE kan zich op twee manieren uiten, enerzijds als papulo-squameuze dermatitis en anderzijds als een annulaire of polycyclische dermatitis, vooral op zon blootgestelde huidarealen zoals nek, schouders en armen, maar minder in het gezicht. Er zijn autoantilichamen tegen SSA/Ro in 70-80% en tegen SSB/La in 30-40% van de patiënten zoals we vaker zien bij gevoeligheid voor ultraviolette (UV)-straling. [1,2]

De meest voorkomende vorm van CCLE is chronisch discoïde LE (CDLE) met erythematosquameuze plaques die kunnen verlittekenen en óf gelokaliseerd zijn aan het hoofd óf gedissemineerd kunnen voorkomen als ze ook onder de nekregio aanwezig zijn (figuur 1). Ander klinische varianten van CCLE zijn lupus erythematosus profundus/panniculitis en chilblain lupus die vaak aanwezig is aan de vingers en tenen. [1,2]

LE is een ziekte met een sterke genetische predispositie. De aanwezigheid van specifieke humaan leukocytenantigenen (HLA) haplotypes bepaalt mede de aanwezigheid van autoantilichamen en ziekteprevalentie. [3]

Er zijn duidelijk aanwijzingen dat SLE vaker voorkomt en een hogere mortaliteit heeft in patiënten met een meer donkere huidskleur. Een recente studie verricht in Zimbabwe onder patiënten met SLE toonde aan dat er een groep was met de typische autoantilichamen tegen dubbelstrengs DNA met vooral gewrichtsklachten en dat er daarnaast een grotere groep was met autoantilichamen tegen *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA) en dat deze patiënten vooral huidafwijkingen hadden. De huidige classificatiesystemen maken geen gebruik van anti-PCNA-antilichamen en daarom lijkt het zinvol om meer diverse patiëntengroepen te analyseren en ook te onderzoeken of anti-PCNA-antilichamen mogelijk een marker zijn voor cutane LE. [4]



Figuur 1. Erythematosquameuze plaques met dyschromie en atrofie in het gelaat.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

Er zijn ook omgevingsfactoren die bij genetisch gepredisponerde individuen een bepaalde systemische of huidreactie kunnen uitlokken. De belangrijkste triggers van cutane LE zijn provocatie door UV-stralen, roken en geneesmiddelgebruik. UV-straling veroorzaakt celdood, productie van reactieve zuurstofradicalen en veranderingen in DNA die kunnen leiden tot een pro-inflammatoire respons. UV-geprovoceerde huid van patiënten met cutane LE toont vermeerderde eiwitafbraak en antigeenpresentatie mogelijk veroorzaakt door een toename in interferonen. [5]

In een recente studie van *drug-induced* LE (DILE) die gebruikmaakt van de WHO pharmacovigilance database worden 118 geneesmiddelen beschreven die ooit zijn geassocieerd met DILE, maar het is duidelijk dat een dergelijke lijst nooit volledig kan zijn en dat er nieuwe geneesmiddelen zullen volgen die LE kunnen induceren of verslechteren. De DILE-geassocieerde geneesmiddelen kunnen in 5 klassen worden onderverdeeld, (1) antiarrhythmica, bijvoorbeeld procainamide, (2) antihypertensiva, bijvoorbeeld hydralazine en diltiazem, (3) antimicrobiële middelen, bijvoorbeeld minocycline en terbinafine, (4) anticonvulsiva, bijvoorbeeld carbamazepine en fenytoïne, (5) immunomodulatoren, bijvoorbeeld interferon-alfa en anti-tumornecrosefactor (anti-TNF)-middelen. [6]

Het is belangrijk om DILE te onderscheiden van idiopathische LE want als het veroorzakende geneesmiddel wordt gestopt of vervangen dan bestaat er een reële kans dat de ziekteactiviteit duidelijk zal afnemen, ook al kan dit weken tot maanden duren. De meest voorkomende huidmanifestatie die is geassocieerd met geneesmiddelen is het SCLC-subtype (figuur 2) maar ook CCLE-vormen zijn beschreven. Daarnaast hebben patiënten met DILE regelmatig last van artralgie, artritis, spierpijn, serositis en koorts terwijl ze veel minder neurologische of nierafwijkingen hebben dan patiënten met idiopathische LE. [6] De man-vrouwverhouding in DILE is ongeveer gelijk en dit is in tegenstelling tot idiopathische LE waar vrouwen een duidelijke meerderheid vormen. De mediane duur van geneesmiddelgebruik tot het ontstaan van symptomen van DILE was 172 dagen en dat kan het leggen van de associatie tussen geneesmiddel en symptomen van DILE bij patiënten bemoeilijken. [6]

De pathofysiologie van DILE is complex en een van de mogelijke mechanismen is via een toename van de fotosensitiviteit van patiënten, bijvoorbeeld door het gebruik van hydrochloorthiazide. Geneesmiddelen kunnen een cytotoxische reactie induceren door activatie van myeloperoxidase, een geneesmiddel-eiwitverbinding vormen die een immuunrespons uitlokt of disregulatie dan wel hypomethylatie van T-cellen induceren en zo het immuunsysteem activeren. [7] Een recente review beschreef geneesmiddelen geassocieerd met DILE waarvan meer dan tien casus in de literatuur zijn beschreven en dit zijn hydrochloorthiazide, diltiazem, lasanoprazole en terbinafine. [7]

Er zijn meerdere kenmerken die DI-SCLC kunnen differentiëren van idiopathische SCLC zoals het ontstaan van blaren,



*Figuur 2. Licht erythemateuze en gehyperpigmenteerde plaques met schilfering en postinflammatoire hyperpigmentatie op de rug.*

erythema multiforme huidafwijkingen, oudere leeftijd bij initiatie van cutane LE, iets vaker de aanwezigheid van ANA en SSA/Ro-antilichamen. Histologisch onderzoek van de huid van DI-CLE toont ook vaker een interface dermatitis met superficiael dermaal oedeem zoals bij erythema multiforme en soms ook een begeleidende leucocytoclastische vasculitis. In de idiopathische vorm van SCLC worden daarentegen vaker mucine deposities gezien en is er een positief immunofluorescentiepatroon met depositie van IgM en C3 bij de basaalmembranen. [8] Een recent casereport illustreert dat onder andere ook checkpointremmer-immunotherapie waaronder ipilimumab (CTLA-4-remmer) en nivolumab (PD-1-remmer) in toenemende mate zullen leiden tot DI-SCLC. Gezien de indicatie voor deze geneesmiddelen is staken niet altijd de beste optie en kunnen de huidafwijkingen soms succesvol worden behandeld met een kuur orale corticosteroiden en een onderhoudsbehandeling met hydroxychloroquine en topicale corticosteroiden. [9]

De behandeling van cutane LE begint met een inventarisatie van mogelijke triggers van de ziekte en hun invloed beperken of vermijden. Het verdient aanbeveling om, gezien de fotoprotectiemaatregelen, sporadisch de vitamine D-spiegel te bepalen en eventueel suppletie te adviseren. De topicale therapie bestaat uit corticosteroiden en calcineurineremmers en dit kan worden aangevuld met (hydroxy)chloroquine. De tweede-lijntherapie bestaat uit MTX, acitretine, dapson en in verder therapieresistente cutane LE wordt mycofenolzuur of fumaarzuur overwogen.



## LITERATUUR

1. Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:519-32.
2. Kuhn A, Wenzel J, Bijl M. Lupus erythematosus revisited. *Semin Immunopathol* 2016;38:97-112.
3. Graham RR, Ortmann W, Rodine P, et al. Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. *Eur J Hum Genet* 2007;15:823-30.
4. Sibanda EN, Chase-Topping M, Pfvayi LT, Woolhouse MEJ, Mutapi F. Evidence of a distinct group of black African patients with systemic lupus erythematosus. *BMJ Global Health* 2018;3:e000697. doi:10.1136/bmjgh-2017-000697.
5. Katayama S, Panelius J, Koskenmies S, et al. Delineating the healthy human skin uv response and early induction of interferon pathway in cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 2019;139:2058-61.
6. Arnaud L, Mertz P, Gavand P-E, et al. Drug-induced systemic lupus: revisiting the everchanging spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis* 2019;78:504-8.
7. Borucki R, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus induced by drugs - novel insights. *Expert Rev Clinical Pharmacol* 2019. DOI:10.1080/17512433.2020.1698290.
8. Guicciardi D, Atzori L, Marzano AV, et al. Are there distinct clinical and pathological features distinguishing idiopathic from drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus? A European retrospective multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:403-11.
9. Kosche C, Owen JL, Choi JN. Widespread subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient receiving checkpoint inhibitor immunotherapy with ipilimumab and nivolumab. *Dermatol Online J* 2019;15:25.

## SAMENVATTING

Cutane lupus erythematosus (LE) kent verschillende subtypes zoals acute en chronische cutane LE en elk heeft zijn eigen risico op de associatie met systemische LE. De pathofysiologie van LE is complex en mensen met een genetische predispositie kunnen door omgevingsfactoren manifeste ziekteverschijnselen ontwikkelen. Een belangrijke trigger van zowel cutane LE als systemische LE is het gebruik van geneesmiddelen. Een belangrijke taak voor de behandelend arts is het identificeren en zo mogelijk vermijden of beperken van de invloed van deze omgevingsfactoren op de ziekte. Nieuwe inzichten in de pathofysiologie van onder andere de interferon pathway kunnen bijdragen aan een toekomstige verbreding van onze therapiekeuzes.

## TREFWOORDEN

cutane lupus erythematosus – classificatie – drug-induced LE – preventie en behandeling

## SUMMARY

Cutaneous LE has several subtypes such as acute and chronic LE, both of which having their own risk of being associated with systemic LE. The pathophysiology of LE is complex and people with a genetic predisposition can develop clinical signs of disease by being exposed to environmental triggers. An important trigger of both cutaneous and systemic LE is drug use. An important task of the treating physician is to identify and avoid or reduce the effect of these environmental triggers. Current research is being conducted into the pathophysiology of LE, one example being the interferon pathway, and this may contribute to a broadening of our therapeutic options in the future.

## KEYWORDS

cutaneous lupus erythematosus – classification – drug-induced LE – prevention and treatment

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling  
De auteur is lid van de medische adviesraad van de Nationale vereniging voor LUPUS, APS, Sclerodermie en MCTD.

## CORRESPONDENTIEADRES

Koos Sanders

E-mail: c.sanders@umcutrecht.nl



# Nieuwe ontwikkelingen in psoriasis

E.M.G.J. de Jong

Het huidige behandelarsenaal van psoriasis is zeer uitgebreid. Met de komst van de nieuwste generatie biologics zou bij de meeste patiënten met psoriasis een goede verbetering bereikbaar moeten zijn. De vraag werpt zich op of we nu voldoende bereikt hebben voor de patiënten met psoriasis.

## VERSCHIL TUSSEN TRIALS EN PRAKTIJK VERKLEINEN

De effectiviteit van biologics in gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) is groot en laat zien dat een verbetering van de *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) van 75-100% mogelijk is bij een aanzienlijk deel van de patiënten. Een recente publicatie van Egeberg et al. toonde echter aan dat bij patiënten in de Deense *DERMBio registry* over biologics (2161 patiënten met 3495 behandelingen), de effectiviteit veel lager lag en enorm varieerde tussen de middelen. [1] Nederlandse data uit de *BioCAPTURE registry* laten een vergelijkbaar beeld zien. [2] Deze gap moet nog worden verminderd waarvoor meer kennis nodig is van de redenen voor dit verschil tussen trials en praktijk.

Ook patiënten met psoriasis rapporteren deze gap wereldwijd. Zij geven bovendien aan dat het bereiken van een huid die langdurig vrij/bijna vrij is van psoriasis voor hen belangrijk is om de grote impact van hun ziekte op hun kwaliteit van leven en levensloop te verminderen. [3]

## MEDICATIE AFBOWEN?

Patiënten waarbij goede ziektecontrole is bereikt kunnen mogelijk de dosis van hun medicatie verlagen. Formele afbouwstudies zijn echter beperkt aanwezig in dermatologie. Recent toonden we in Nederland aan door middel van een gerandomiseerde pragmatische studie, dat dosisvermindering van adalimumab, etanercept en ustekinumab niet non-inferieur was ten opzichte van behandeling met de normale dosis, maar wel non-inferieur was wat betreft kwaliteit van leven. [4] Bij 53% van de patiënten kon de dosis succesvol worden afgebouwd. Er zijn nog weinig tot geen data van gerandomiseerde studies beschikbaar voor andere psoriasismedicatie, zoals conventionele systemische middelen en de nieuwste generatie biologics (IL17- en IL23-remmers).

## ARTRITIS PSORIATICA VOORKOMEN

Artritis psoriatica (PsA) ontstaat bij ongeveer 25% van de patiënten met matig-ernstige tot ernstige psoriasis. In het overgrote deel van de patiënten gaat psoriasis vooraf aan het ontstaan van PsA. Vroege detectie van PsA geeft de mogelijkheid om tijdig te behandelen en schade aan gewrichten te voorkomen. De dermatoloog kan derhalve een rol spelen bij de vroege detectie en behandeling van patiënten die at risk

zijn voor PsA, samen met de reumatoloog. Hoe dit het beste vorm kan worden gegeven en welke patiëntkarakteristieken dan wel biomarkers hierbij behulpzaam zijn, zijn onderwerp van onderzoek.

## DE STAP NAAR GEPERSONALISEERDE BEHANDELING

We streven ernaar om de juiste behandeling voor de juiste patiënt op het juiste moment te geven. Het voorspellen van de juiste behandeling van een patiënt is nog onvoldoende mogelijk. Uit meta-analyses van *Real World Evidence* (RWE)-studies is gebleken dat gewicht, geslacht en PsA op groepsniveau voorspellers zijn voor therapie succes met biologics. [5] Op individueel niveau kunnen we echter nog niet voorspellen welke behandeling voor een patiënt op een zeker moment het beste zal zijn wat betreft effectiviteit, veiligheid en langdurige ziektecontrole. Ook weten we nog niet of vroegtijdige behandeling een effect heeft op het beloop van psoriasis, en bij welke patiënt we de medicatie zouden kunnen afbouwen. Gezocht wordt naar individuele voorspellende factoren zoals patiëntkenmerken, maar ook met behulp van immune-profiling, farmacogenetica, en proteomics wordt getracht predictieve modellen te maken die toepasbaar moeten worden in de praktijk.

Concluderend is nog steeds verbetering mogelijk en nodig in onze zorg voor patiënten met psoriasis. Wat de optimale behandeldoelen zullen zijn, is in ontwikkeling. [6] Psoriasis is geëvolueerd van een geïsoleerde ziekte naar onderdeel van *Psoriatic disease*, waarbij de dermatoloog mogelijkheden heeft voor vroege juiste interventies.

*De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl).*

## CORRESPONDENTIEADRES

Elke de Jong

E-mail: [elke.dejong@radboudumc.nl](mailto:elke.dejong@radboudumc.nl)

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



# The genetics of skin ageing

D. Gunn

**Genes are encoded within DNA and are activated by cells when their products (proteins) are required. For example, greater activity of keratin genes, which make up the structure of the hair fibre, in scalp skin is associated with increased hair fibre production. DNA sequence variants mainly influence genes (herein termed gene variants) by affecting how a gene is regulated (how and when its activity is changed) or through changing the sequence of amino acids of the protein produced from the gene. The effect of gene variants on protein function can be quite marked, such as ablating most of its function, or quite subtle, such as reducing by a small percent the degree to which a gene can be activated under specific conditions. The extent to which a particular gene variant can affect a feature of skin ageing is determined by the size of effect that variant has on a gene's function along with the degree to which the gene function itself influences that particular feature.**

One of the most important advances in genomic research is the huge increase in the number of DNA variants that can be screened at any one time – variations in all human genes can now be screened in a study compared with only a handful of genes twenty years ago. Twin studies have discovered that skin ageing is influenced more or less equally by genetic and environmental factors (aka 'nature versus nurture') highlighting the potential for GWASs to revolutionise the understanding of skin ageing by identifying the genes that influence the ageing process in skin. [1] However, GWASs also bring challenges to study design including the handling of large numbers of human samples and huge datasets.

## GWASs OF SKIN AND FACIAL AGEING

Whilst gene variant links with skin wrinkling are mainly lacking, bar a tentative link to a gene expressed in the nervous system [2], a number of gene variants have been found to link with pigmented age spots on the face. [3] Most of these variants have also been linked to skin colour, suggesting the protective effects of melanin are reducing the damage in skin that precedes pigmented age spot development. However, the key triggers that induce age spots, once enough damage has accumulated, remains elusive - larger genetic studies might start uncovering these subsequent biological mechanisms.

To determine the impact of gene variants on facial ageing, we conducted the first GWAS study to examine the association between gene variants and perceived age (aka youthful looks - a measure that is also predictive of mortality). [4] In 2,693 participants of the Rotterdam Study and 599 participants of the Leiden Longevity Study we found that variants in the *MC1R* gene had the strongest association with how old the subjects looked for their age (Figure); homozygote minor allele carriers looked almost two years older than homozygote wild-type allele carriers. Although *MC1R* is a key pigmentation gene, the association was unlikely due to variation in sun-exposure as

its association was independent of skin wrinkling, skin colour, and pigmented spots (which are strongly linked to skin sun-damage), and persisted through different levels of sun-bed use and summer sun-exposure. [5] Further research to better understand how *MC1R* variants are influencing facial ageing, such as identifying the specific facial ageing features impacted by the *MC1R* variants, is now required.



*Figure. Enface average image of 20 women (mean chronological age 69) who looked young for their chronological age (average perceived age after adjusting for wrinkles was 60) (C) and 20 women (mean chronological age 69) who looked old for their chronological age (mean perceived age after adjusting for wrinkles was 78) (D); differences in face shape changes and skin colour are evident. Originally published in Current Biology, 2016 May 9;26(9):1213-20. doi: 10.1016/j.cub.2016.03.008 – republished with permission ©Unilever.*

Unilever R&D, Sharnbrook, Bedfordshire, United Kingdom

To determine whether some skin ageing traits are driven by common underlying biological mechanisms, we investigated which skin ageing specific traits/phenotypes coappear to a similar extent within people. We found 3 primary correlative features of skin ageing which explained 73% of the total variance of the different ageing phenotypes: an hypertrophic/wrinkling component (linked to global wrinkling, perceived age and Griffiths photodamage grading), an atrophic/skin colour component (linked to pigmented spots and telangiectasia) and a cancerous component (linked to actinic Keratosis and keratinocyte cancers). The strength of gene variant associations differed per component with the strongest genetic associations, primarily skin pigmentation genes, found with the atrophic component. This data indicates there are three main sets of biological mechanisms driving skin ageing, highlighting that future genetic studies should focus on these three features separately rather than treat skin ageing as one phenotype.

## THE FUTURE

Finally, as huge advancements have occurred over the last ten years in DNA sequencing technology; [6,7] now the whole DNA sequence within a human sample (some 3 billion pieces of code) can be read within a day. As a consequence, sequencing technology will make larger experiments more practical and enable gene variants to be measured quickly and at low cost. Indeed, the UK biobank is radically changing the availability of GWAS data, identifying increased numbers of gene variant associations with skin pigmentation and ageing; for example, variation in skin pigmentation associates with nearly 200 gene variants within the UK biobank data.

As GWAS findings continue to grow, further research into the molecular mechanisms that drive the link between gene variants and features of skin ageing is required, particularly why some pigmentation genes link to skin ageing much more strongly than others. To facilitate such research, a new exciting technology is rapidly being adopted - the ability to measure gene variants, mRNA levels and epigenetic modifications in single cells. For example, single cell analysis of inflamed versus normal skin highlights the role of epidermal cell signaling to immune cells in driving an inflamed state. [8] The understanding of gene function at the single cell level will help drive innovations to mimic how genetic mechanisms can slow ageing and drive new anti-ageing products. Hence, sequencing and single cell technologies together will lead to rapid advancements in the understanding of how biological mechanisms drive skin ageing - the future of skin ageing research is very bright indeed.

## REFERENCES

1. Gunn DA, Rexbye H, Griffiths CE, et al. Why some women look young for their age. *PLoS One* 2009;4(12):e8021.
2. Hamer MA, Pardo LM, Jacobs LC, et al. Facial wrinkles in Europeans: a genome-wide association study. *J Invest Dermatol* 2018;138(8):1877-80.
3. Jacobs LC, Hamer MA, Gunn DA, et al. A genome-wide association study identifies the skin color genes *IRF4*, *MC1R*, *ASIP*, and *BNC2* influencing facial pigmented spots. *J Invest Dermatol* 2015;135(7):1735-42.
4. Gunn DA, Larsen LA, Lall JS, Rexbye H, Christensen K. Mortality is written on the face. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(1):72-7.
5. Liu F, Hamer MA, Deelen J, et al. The *MC1R* gene and youthful looks. *Curr Biol* 2016;26(9):1213-20.
6. Consortium GP. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010;467(7319):1061-73.
7. Lieberman KR, Cherf GM, Doody MJ, Olasagasti F, Kolodji Y, Akeson M. Processive replication of single DNA molecules in a nanopore catalyzed by *phi29* DNA polymerase. *J Am Chem Soc* 2010;132(50):17961-72.
8. Cheng JB, Sedgewick AJ, Finnegan AI, et al. Transcriptional programming of normal and inflamed human epidermis at single-cell resolution. *Cell Rep* 2018;25(4):871-83.

## ABSTRACT

Nature or Nurture? – One of the oldest debated questions in human biology. DNA sequence variants (Nature) effect the function and regulation of genes and, as a result, affect how cells and tissues age. Twin studies indicate half of the variation in the appearance of skin ageing features are attributable to DNA sequence variants, indicating they have a substantial influence on skin ageing. Genome Wide Association Studies (GWASs) are employed to identify which DNA sequence variants across the whole human genome most strongly associate with a specific ageing trait. As DNA sequence variants do not change over time, GWASs are more likely to identify biological processes that cause ageing rather than are a consequence of ageing. In effect, GWAS findings identify proteins and biological pathways that can slow the ageing process. Herein, I review progress to-date in GWASs that have identified DNA sequence variants that influence skin and facial ageing.

## KEYWORDS

genetics – GWAS – skin ageing – perceived age

## CORRESPONDENCE

David Gunn

Email: david.gunn@unilever.com



# Facial rejuvenation: een praktische benadering

J. Kadouch

Behandelingen ter verfraaiing van het gezicht, ofwel *facial rejuvenation*, vormen 69% van alle uitgevoerde cosmetische ingrepen en hiermee blijft het gelaat vooralsnog het belangrijkste esthetische behandelgebied. [1] Om een idee te kunnen krijgen over welke behandelingen geschikt zijn voor *facial rejuvenation*, is het belangrijk het proces van veroudering goed te begrijpen.

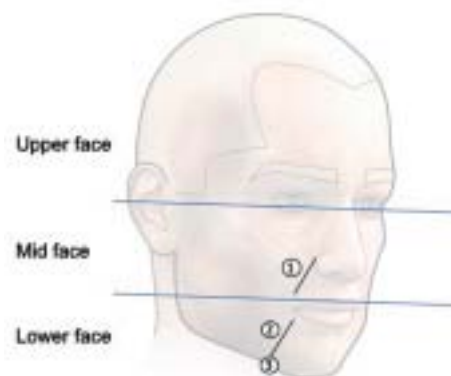


Figuur 1. Uitbeelding van het verouderingsproces, met zichtbaar volumeverlies ter plaatse van de slaap, de orbita, het jukbeen, de wangen, perioraal, kaakhoek en kin. Met toegenomen volume van de 'jowl'.

Veroudering van het gelaat is een proces dat driedimensionaal plaatsvindt, in alle bestaande weefsellagen (figuur 1). [2-4] Als dermatologen begrijpen wij de multifactoriële etiologie van huidveroudering goed. [5] Maar ook de onderhuidse vetlaag, musculatuur, ligamenten en skelet lijden onder de tand des tijds. Volumeverlies en toename van laxiteit in de *midface* accentueert de diepte van de traangoot en nasolabiaalploi, en draagt bij aan afvlakking van het jukbeen. Tevens ontstaat verplaatsing van weefsel richting caudaal, met een relatief weefseloverschot in de *lower face* als gevolg (figuur 1,2). Wekedenoptosis wordt hier geblokkeerd door het *mandibular cutaneous ligament* die de onderkaak met de huid verbindt en de laterale begrenzing van de kin vormt (figuur 2). Ter plaatse van dit ligament ontstaat een groeve, de *prejowl sulcus* genoemd, dorsaal hiervan kan het weefsel zich naar caudaal verplaatsen en de *jowl* vormen. Tot slot ontwikkelt zich in het gelaat ook een hypertonie en hypertrofie van bepaalde musculatuur (figuur 3). [6] Door dit samenspel van musculaire hypertonie, volumeverlies en weefselverplaatsing (ptosis) verandert niet alleen de contour van het gezicht, maar ook de mimiek en de emoties van het gelaat.

## ANALYSE GELAAT EN OPSTELLEN BEHANDELPLAN

Een adequate analyse van het gelaat vormt de basis van een goed behandelplan. [7] Hoewel er meerdere wegen naar Rome leiden, wordt een gezicht in de regel bekeken van craniaal naar caudaal, en een behandelplan opgesteld van driedimensionaal (volumeveranderingen en laxiteit) naar tweedimensionaal (huidveroudering) (tabel). De *upper face* is met name het gebied waar met de jaren veel spiercontractiegeïnduceerde, dynamische rimpels ontstaan (figuur 3), goed te behandelen met botulinetoxine. [8] In sommige gevallen behandelt men deze dynamische rimpels met fillers. [6] Volumeverlies treedt ook op in de *upper face*. Echter, meestal betreft dit het temporale gebied (figuur 1). Wanneer deze verzonken raakt, maakt het een oude en magere indruk. Dit volumeverlies is goed te behandelen met fillers of eigen vet (lipofilling). Laxiteit, volumeverlies, huidsurplus en spierhypertonie kan ook leiden tot ptosis van de wenkbrauwen en blefarochalasis. [9] Klachten hiervan, in milde gevallen, kunnen verholpen worden met botulinetoxine, *threads*, of *energy-based devices* (EBDs). EBDs zijn apparaten die, zoals de naam aangeeft, hun werking ontlenen aan een vorm van energieoverdracht. Radiofrequente golven



Figuur 2. Verdeling van gelaat in 'upper face', 'midface' en 'lower face'. 1) 'Nasolabial fold'. 2) 'Marionetlijn'. 3) 'Prejowl sulcus' (aanhechting van de 'mandibular cutaneous ligament').

Dermatoloog, ReSculpt Clinic, Mohs Klinieken, Amsterdam



Figuur 3. In het rood een greep uit de behandelgebieden voor botulinetoxine en de onderliggende spieren.

- 1) *M. frontalis*. 2) *M. procerus* en *corrugator*. 3) *M. orbicularis oris*.  
4) *M. masseter*. 5) *M. depressor anguli oris*.

of ultrasoon geluid geven energie, c.q. hitte af aan de gewenste weefsellaag, met als gevolg coagulatie en contractie, collageen- en elastinevorming. [10,11] Vooral de contractie en neocollagenese zijn gewenste effecten in verjongingsbehandeling en geschikt bij (beperkte) laxiteit. Is de mate van ptosis of huidsurplus significant, dan ligt de oplossing voor wenkbrauwptosis, dan wel blefarochalasis in respectievelijk een wenkbrauwlift en ooglidcorrectie. [9]

De *midface* is een complex gebied door een grotere rol voor volumeverlies en wekedelenptosis in dit gedeelte van het gelaat. Bij mild volumeverlies en ptosis in de *midface* is, in de regel, de eerstekeusbehandeling met fillers. Lipofilling kan ook een goede optie zijn voor een natuurlijk herstel. [12] Indien laxiteit meer op de voorgrond staat dan wordt gekeken naar producten of ingrepen die contractie of neocollagenese stimuleren, zoals biostimulatoire fillers op basis van calciumhydroxylapatiet en polymelkzuur. [13,14] *Threads* zijn ook een optie hiervoor. Dit zijn biologisch afbreekbare dunne 'draden' opgebouwd uit polymeren van bijvoorbeeld polymelkzuur of polydioxanone, vaak met weerhaakjes, die gebruikt worden om het verzakte weefsel hoger 'op te hangen'. [15] Behandelingen met EBDs, waarbij het *superficial musculoaponeurotic system* (SMAS) getarget wordt om op dit niveau contractie te bewerkstelligen, worden ook voor dit doeleind ingezet. [10,11] Indien de laxiteit significant is, en vooral in combinatie met een evident huidsurplus, dan zijn invasieve behandelingen nodig. Denk hierbij aan invasieve EBD behandeling (effectiever dan non-invasief) of een facelift. [10]

De *lower face* wordt esthetisch gezien het meest ondergewaardeerd en onderschat, maar kan in de regel ook pas goed behandeld worden ná adequate behandeling van de *midface*. [20,21] Op spierniveau zien we dat laxiteit en volumeverlies in de *midface*, in combinatie met hypertonie van de *m. depressor*

Tabel. Behandelstrategieën bij 'facial rejuvenation'.

EBDs = Energy-Based Devices; MACS-lift = Minimal Access Cranial Suspension-lift.

Behandelstrategie voor facial rejuvenation		
Deel 1 – Driedimensionale analyse en behandelstrategie	I) Behandeling spierhypertonie in <i>upper face</i> , <i>midface</i> en <i>lower face</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Botulinetoxine</li> <li>• Fillers (Myomodulation)</li> </ul>
	II) Herstel volumeverlies en laxiteit/weefselverzakking in <i>upper face</i> , <i>midface</i> en <i>lower face</i>	<p>a) Mild beeld:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fillers</li> <li>• <i>Threads</i></li> <li>• Non-invasieve EBDs</li> <li>• Lipofilling</li> </ul> <p>b) Ernstig beeld:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasieve EBDs</li> <li>• Wenkbrauwlift</li> <li>• Ooglidcorrectie</li> <li>• Chirurgische facelift (S-lift, MACS-lift, deep-plane facelift)</li> </ul>
	III) Herstel volumeoverschot in <i>lower face</i>	<p>a) Mild beeld:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deoxycholinezuur</li> <li>• Non-invasieve EBDs</li> </ul> <p>b) Ernstig beeld:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasieve EBDs</li> <li>• Liposuctie</li> <li>• Chirurgische halslift</li> </ul>
Deel 2 – Tweedimensionale analyse en behandelstrategie	IV) Behandeling cutane tekenen van veroudering in <i>upper face</i> , <i>midface</i> en <i>lower face</i>	<p>a) Maculeuze afwijkingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cosmeceuticals</li> <li>• Peelings</li> <li>• Lasers</li> </ul> <p>b) Papels en nodi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cryotherapie</li> <li>• Coagulatie</li> <li>• (Shave-)excisie</li> </ul>

anguli oris (DAO), een hangend aspect van de mondhoeken kan geven. In de hals kunnen platysmabanden ook atrofie en volumeverlies van de hals accentueren en het beeld van een 'oude nek' geven. Tot slot komt knarsen (bruxisme) en hypertrofie van de m. masseter met enige regelmaat voor en kan bij vrouwen een hoekige 'mannelijke' kaaklijn ontwikkelen. Al deze 'klachten' zijn goed te behandelen met botuline-toxine. [10]

## Behandeling van tekenen van veroudering is tegenwoordig veelal maatschappelijk geaccepteerd en geneeskundig erkend.

In de *lower face* vindt ook volumeverlies plaats door botresorptie (kin, kaakhoeken) en reductie in vetmassa. In tegenstelling tot de *midface* heeft de *lower face* ook een probleem van volumetoename. Dit treedt op als wekedelenptosis op niveau van de *jowl* (hetgeen ook de *prejowl sulcus* en de marionetlijnen accentueert), en toename van volume aan de onderkin (figuur 1). [2-4,16] Bij milde volumeverschuivingen op niveau van de onderkaak is dit nog goed te behandelen met fillers. [16,17] Hiermee tracht men de volumetoename aan de *jowl* te maskeren door volume aan te brengen aan de kaakhoek en aan de *prejowl sulcus*. Indien beginnende laxiteit aanwezig is, zouden *threads* of EBDs ook effectief kunnen zijn. Bij milde volumetoename aan de onderkin (*submental fullness*, SMF) is behandeling met deoxycholinezuur een optie. [18] Dit is een synthetisch molecuul dat de integriteit van de cellmembraan aantast en lysis van adipocyten (en secundair volumeverlies) veroorzaakt. Alternatieven hierop zijn cryoadipocytolyseapparaten die in staat zijn de vetlaag dusdanig te verkoelen dat apoptose van vetcellen optreedt, of andere EBDs die energie, c.q. hitte in de subcutane vetlaag plaatsen waardoor de vetcellen 'gedoseerd' afsterven. [19,20] Bij een significant volume van de *jowl* of onderkin is liposuctie de beste optie, waarmee tevens een verstrakking van de weefsels wordt bereikt. Bij een significante laxiteit, c.q. wekedelenptosis en huidsurplus is men aangewezen op een chirurgische hals/facelift.

Tot slot, als de driedimensionale problematiek behandeld is, dan kan men beoordelen hoezeer dit ook het aspect van de huid verbeterd heeft (minder plooiën, minder rimpels, minder laxiteit, minder huidsurplus). De logische volgende stap is aanpak van de huidkwaliteit (tabel).

### CONCLUSIE

Behandeling van tekenen van veroudering is tegenwoordig veelal maatschappelijk geaccepteerd en geneeskundig erkend. Ook al is er (meestal) geen sprake van somatische pathologie, de beschikbare en gebruikte ingrepen zijn geneeskundig van aard en wetenschappelijk getoetst. Voor *facial rejuvenation* zijn de meeste behandelingen non- tot minimaal invasief, en passen uitstekend in het repertoire van de dermatoloog.

### LITERATUUR

1. American Society for Aesthetic Plastic Surgery (ASAPS). 2018 cosmetic surgery national data bank statistics. Available at: <https://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPStats2018.pdf>
2. Mendelson B, Wong C-H. Changes in the facial skeleton with aging: implications and clinical applications in facial rejuvenation. *Aesth Plast Surg* 2012;36:753-60.
3. Cotofana S, Fratila AAM, Schenck T, et al. The anatomy of the aging face: a review. *Facial Plast Surg* 2016;32:253-60.
4. Wollina U, Wetzker R, Abdel-Naser MB, et al. Role of adipose tissue in facial aging. *Clin Inter Aging* 2017;12:2069-76.
5. Addor FAS. Beyond photoaging: additional factors involved in the process of skin aging. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2018;11:437-43.
6. DeMaio M. Myomodulation with injectable fillers: an innovative approach to addressing facial muscle movement. *Aesth Plast Surg* 2018;42:798-814.
7. Fitzgerald R, Gravier MH, Kane M, et al. facial aesthetic analysis. *Aesthet. Surg J* 2010;30(Suppl 1):25S-27S.
8. Satriyasa BK. Botulinum toxin (Botox) A for reducing the appearance of facial wrinkles: a literature review of clinical use and pharmacological aspect. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2019;12:223-8.
9. Love LP, Farrior EH. Periocular anatomy and aging. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2010;18:411-7.
10. Dayan E, Chia C, Burns AJ, et al. Adjustable depth fractional radiofrequency combined with bipolar radiofrequency: a minimally invasive combination treatment for skin laxity. *Aesth Surg J* 2019;39(S3): S112-S119.
11. Fabi SG. Noninvasive skin tightening: focus on new ultrasound techniques. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015 Feb 5;8:47-52.
12. Krastev TK, Beugels J, Hommes J, et al. Efficacy and safety of autologous fat transfer in facial reconstructive surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Facial Plast Surg* 2018;20(5):351-60.
13. Kadouch JA. Calcium hydroxylapatite: a review on safety and complications. *J Cosmet Dermatol* 2017;1-10.
14. Van Rozelaar L, Kadouch JA, Duynham DA, et al. Semipermanent filler treatment of HIV-positive patients with facial lipoatrophy: long-term follow-up evaluating MR Imaging and quality of life. *Aesthet Surg J* 2014;34(1):118-32.
15. Tavares JP, Oliveira CACP, Torres RP, et al. Facial thread lifting with suture suspension. *Braz J Otorhinolaryngol* 2017;83(6):712-9.
16. Reece EM, Rohrich RJ. The aesthetic jaw line: management of the aging jowl. *Aesthetic Surg J* 2008;28:668-74.
17. Basparyas M, Dellara JM, Cartier H, et al. Restoring jawline contour with calcium hydroxylapatite: a prospective, observational study. *J Cosmet Dermatol* 2017;16(3):342-7.
18. Shridharani SM, Behr KL. ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection) treatment in men: insights from our clinical experience. *Dermatol Surg* 2017;43 Suppl 2:S225-S230.
19. Kilmer SL, Burns AJ, Zelickson BD. Safety and efficacy of cryolipolysis for non-invasive reduction of submental fat. *Lasers Surg Med* 2016;48(1):3-13.
20. Rzepecki AK, Farberg AS, Hashim PW, et al. Update on noninvasive body contouring techniques. *Cutis* 2018;101(4):285-8.

### CORRESPONDENTIEADRES

Jonathan Kadouch

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



# Lipofilling: achtergrond en praktische tips

L. Habbema

---

**Onder lipofilling verstaan we het toevoegen van volume met autoloog vetweefsel.**

**Vetweefsel lijkt een bijna ideaal opvulmateriaal: het heeft een zachte structuur, is plooibaar (vervormbaar), is autoloog, en is in overmaat aanwezig en goed bereikbaar. De overlevingskans van vetweefsel na transplantatie is van vele factoren afhankelijk. Zowel de wijze van werving van het donorvet, het bewerken van het materiaal als het terugplaatsen in het receptorgebied beïnvloedt het resultaat. Ook kan toevoeging van bijvoorbeeld shockwavetherapie (SWT) of stamcellen afkomstig uit het donorgebied bijdragen aan het resultaat.**

**Het is een procedure die kan worden toegepast bij plaatselijk volumetekort door ziekte, trauma, congenitale aanleg of veroudering.**

Vet dat makkelijk bereikbaar is voor lipofilling bevindt zich in de (sub)cutis. Vetweefsel bestaat met name uit vetcellen, bindweefsel en bloedvaten. Ook zijn er structuren aanwezig die zenuwprikkels doorgeven en ruimtes die (lymf)vocht verzamelen en kunnen afvoeren. Uit vet kan de *Stromal Vascular Fraction* (SVF) worden geïsoleerd die onder andere bestaat uit preadipocyten, pericyten, en hematopoëtische en mesenchymale stamcellen, de zogenoemde *Adipose Derived Stem Cells* (ASC). De concentratie ASC's is hoog. Het vetweefsel aan de dermale zijde van de oppervlakkige vetfascie bestaat uit kleinere vetlobuli, is witter van kleur en de SVF lijkt een hogere proliferatie- en metabole activiteit te vertonen in vergelijking met het diepe subcutane vet. Behalve voor energieopslag blijkt vetweefsel van belang bij meerdere fysiologische processen. Al sinds het einde van de negentiende eeuw zijn er publicaties over lipofilling. Er werd gerapporteerd over opvullen van defecten bij oorlogsslachtoffers, vetatrofie of na borstoperaties middels vrije vetgraft. Het betrof veelal casereports, succesvol in de publicatie, doch gezien de onvoorspelbaarheid van de overleving van het vetweefsel werd het geen populaire behandeling. Toen de ontwikkeling van de liposuctietechniek in de jaren tachtig van de twintigste eeuw een vlucht nam, kwam de lipofilling opnieuw in de belangstelling. Sindsdien zijn er talloze publicaties geweest en is vet als graft niet meer weg te denken uit het chirurgisch armamentarium. Echter, de wisselende resultaten en overlevingsduur van de grafts blijven de toepassing parten spelen. Inmiddels zijn er vele publicaties die zoeken naar verklaringen voor deze verschillende resultaten. Er is echter nog geen communis opinio over de beste techniek van lipofilling. Dit stuk is bedoeld als handvat voor het kunnen begrijpen van de discussies en voor het toepassen van lipofilling in de praktijk. Het proces van lipofilling bestaat uit de werving van het donorvet, de bewerking van het vet en het terugplaatsen van het vet. Voor elk van deze fasen worden verschillende technieken gehanteerd.

## WERVEN VAN VET

Subcutaan vet is gemakkelijk toegankelijk. In het donorgebied wordt tumescente lokale anesthesie gebruikt. Als anestheticum dient uitsluitend lidocaïne te worden gebruikt, dat geen invloed lijkt te hebben op de overlevingskans van de vetcellen, in tegenstelling tot andere lokale anesthetica. Na lokale verdoving kan vetweefsel worden geaspireerd middels een canule. Er wordt geadviseerd om een te hoge negatieve druk te voorkomen (max 0,5 atmosfeer), teneinde onnodige beschadiging van de vetcellen te voorkomen. De openingen in de canule bepalen de grootte van de individuele vetgraft (pearl), niet de doorsnee van de canule. Openingen van 1 tot 1,5 mm doorsnee lijken adequaat te zijn. Bij pearls van 3 mm of groter treedt centrale necrose op en daarmee een verlaagd overlevingspercentage van de vetcellen. Hoewel het werven van zeer kleine grafts aantrekkelijk lijkt gezien de makkelijke bereikbaarheid voor de bloedtoevoer, gaat dit proces ook gepaard met het meeste trauma's. In dit zogenoemde nanovet blijkt het percentage vitale vetcellen aanzienlijk gereduceerd. Wel lijkt het aantal ASC's hoog.

De locatie van het donorvet bestaat in theorie uit vet afkomstig van gebieden die niet of gering wisselen tijdens gewichtschommelingen. In de praktijk zijn de heupen, trochantergebied, binnenzijde knie en bovenbeen en buik veel gebruikte donorgebieden.

## BEWERKING VAN VET

Vervolgens moet het vet worden ontdaan van bloed en verdovingsvloeistof, omdat ongewassen vet meer dode vetcellen lijkt te bevatten dan gewassen vet. Dit kan door een 'open' methode waarbij het aspiraats (het opgezogen weefsel met vloeistof) wordt gezeefd en vervolgens wordt gedroogd op gazen. Hierna wordt een spuit gevuld, klaar voor injectie. Ook kan een gesloten methode worden gebruikt waarbij het aspiraats wordt gescheiden in vloeistof en een supranatant.

---

Dermatoloog, Bergman Clinics, Hilversum



## Het gebruik van autoloog vetweefsel als opvulmateriaal is algemeen geaccepteerd. Ten aanzien van de optimale techniek bestaat er geen eenduidigheid.

Het centrifugeren van het aspiraat, gepropageerd door Coleman, wordt niet meer geadviseerd gezien de verlaagde overlevingskans van het vet. Wel kan dit worden gebruikt voor het isoleren van de SVF.

### INJECTIE VAN VET (FIGUUR 1)

Het terugplaatsen dient zo snel mogelijk te gebeuren, omdat reeds na een uur een verlaagde viabiliteit van de vetcellen wordt gevonden. Gecentrifugeerd of gedroogd vet bevat per mm<sup>3</sup> aanzienlijk meer vetcellen dan vet dat al of niet gezeefd is. Het vet moet de kans krijgen om te doorbloeden. Hoe groter de graft, des te langer het duurt voordat het centrum van de graft van zuurstof is voorzien en des te groter de kans op centrale necrose. Doch ook het in grote hoeveelheden plaatsen van kleine grafts zal tot hetzelfde effect leiden, en dus tot een lager overlevingspercentage. Het over grotere volumes plaatsen van kleine grafts lijkt de grootste kans op overleving te bewerkstelligen. Spuiten van 1 ml kunnen worden gebruikt en het vet wordt met een retrograde beweging op meerdere niveaus geplaatst. De naald moet een interne diameter hebben die minimaal gelijk is aan de diameter van de opening in de aspiratiecanule. De procedure kan dan één of meerdere keren worden herhaald met tussenpozen van minimaal zes weken (figuur 2A,2B).

### COMBINATIES

Meerdere therapieën zijn geprobeerd om de overlevingskans van het donorvet te verhogen.

*Platelet Rich Plasma (PRP)*, *Stromal Vascular Fraction (SVF)*, *Shock Wave Therapie (SWT)* en carboxytherapie zijn hier voorbeelden van.

Er bestaat geen bewijs voor duidelijke betere overleving van de grafts bij toepassing van deze behandelingen. Wel lijkt toepassing van SWT veelbelovend. Ook toepassing van, of verrijking van vet met SVF lijkt de overlevingskans gunstig te beïnvloeden en kan de kwaliteit van omgevende weefsels (zich uitend in een gaver huidoppervlak) verbeteren.

### CONCLUSIE

Het gebruik van autoloog vetweefsel als opvulmateriaal is algemeen geaccepteerd. Ten aanzien van de optimale techniek bestaat er geen eenduidigheid. Zowel de werving, de bewerking als het terugplaatsen van vet kan op verschillende wijzen worden uitgevoerd, waarbij de onderlinge voor- en nadelen onvoldoende bekend zijn. Ook kunnen aanvullende handelingen zoals preoperatieve SWT of toevoegen van SVF worden geïmplementeerd om de overlevingskans van de vetgrafts te vergroten en het resultaat van de behandeling te verbeteren.



Figuur 1. A: Een 1 ml syringe gevuld met gewassen en gedroogd aspiraat met daarop een stompe canule met een langwerpige opening. B: Een 20 ml spuit gevuld met vetweefsel via koppelstuk verbonden met 1 ml spuit.



Figuur 2A. Dertig jaar bestaand atrofisch litteken na excisie cyste voor behandeling.

Figuur 2B. Zes maanden na één behandeling met subcisie en lipofilling met 1,3 ml gewassen en gedroogd aspiraat. Patiënte was tevreden, geen behoefte aan tweede behandeling.

## LITERATUUR

1. Zielins ER, Brett EA, Longaker MT, Wan DC. Autologous Fat Grafting: The Science Behind the Surgery. *Aesthet Surg J* 2016;36(4):488-96. doi:10.1093/asj/sjw004.
2. Simonacci F, Bertozzi N, Grieco MP, Raposio E. From liposuction to

*adipose-derived stem cells: indications and technique. Acta Biomed* 2019;90(2):197-208. doi:10.23750/abm.v9i2.6619.

3. Fontes T, Brandão I, Negrão R, Martins MJ, Monteiro R. Autologous fat grafting: harvesting techniques. *Ann Med Surg (Lond)* 2018;36:212-8. Published 2018 Nov 13. doi:10.1016/j.amsu.2018.11.005.

## SAMENVATTING

Lipofilling is een snel in populariteit toenemende behandeling. Er bestaat echter geen eenduidigheid over de wijze waarop deze behandeling dient te worden uitgevoerd om de grootste overlevingskans van het vet te bewerkstelligen na transplantatie. De behandeling wordt uitgevoerd onder tumescente lokale anesthesie. Mechanische factoren zijn van groot belang voor het resultaat. Tijdens het werven betreft dit de hoogte van negatieve druk en de grootte van de openingen van de canule. Tijdens het bewerken van de graft het al of niet centrifugeren en tijdens het inspuiten de keuze van de naald of canule. Maar ook de keuze van het lokaal anestheticum, de diepte waarop het vet wordt geworven, het wassen van het aspiraats en het toevoegen van *Stromal Vascular Fraction* of shockwavetherapie kan het resultaat beïnvloeden. De therapeutische mogelijkheden zijn veelbelovend, doch het standaardiseren van de techniek vergt nog onderzoek.

## TREFWOORDEN

lipofilling – vettransplantatie – vetweefselstamcellen – liposuctie – tumescente lokale anesthesie

## SUMMARY

Lipofilling is an increasingly popular procedure to correct volume loss. However there is no consensus regarding the technique. Viability of the fat cells is influenced by the procedure technique in both aspiration and processing phase and the injection technique. Treatment is performed under tumescent local anesthesia. Mechanical factors have a clear influence on survival rate of the graft. Examples are the degree of negative pressure during aspiration and the size of the openings of the cannula. The choice of the local anesthetic, the level of the suction, washing of the aspirate and adding *Stromal Vascular Fraction* or Shock Wave Therapy may also influence the final result. The therapeutic options are promising, but further research is needed to establish the optimal technique.

## KEYWORDS

lipofilling – fat grafting – adipose-derived stemcells – liposuction – tumescent local anesthesia

## CORRESPONDENTIEADRES

Loek Habbema

E-mail: loekhabbema@me.com



# Complicaties van fillers

P. Velthuis

**Complicaties van fillers vormen een nieuw soort dermatologische aandoening. Het zijn over het algemeen subcutane noduli, al of niet met inflammatoire kenmerken. Zeldzaam zijn vasculaire compressie of obstructie, vaak miskend als hematoom of herpesinfectie. Dopplerechografie kan helpen bij de diagnose en behandeling van fillercomplicaties.**

Het grootste deel van de fillercomplicaties die gezien worden op de polikliniek voor fillercomplicaties in het Erasmus MC, berust op de zogenaamde 'permanente' fillers, zoals siliconen, polymethylmethacrylaat en andere materialen. Hoewel sinds januari 2015 in Nederland bij wet verboden, worden deze fillers wereldwijd nog veel gebruikt en als gevolg van medisch toerisme ook bij ons frequent gezien. De inspuitingen van deze stoffen in billen en de daarbij optredende panniculitis is het sterkst stijgende probleem.

In Nederland worden tegenwoordig hyaluronzuurfillers het meest gebruikt. Bij correct gebruik wordt de complicatiekans geschat op minder dan 0,5%. De meeste problemen worden veroorzaakt door onoordeelkundig gebruik, bij voorbeeld door inspuiten van te veel filler dan wel de verkeerde filler voor de betreffende locatie of door inspuiten in de verkeerde huidlaag. Deze complicaties zijn meestal eenvoudig op te lossen door intralaesionale injecties met het enzym hyaluronidase. Naast excisie is het in-situ 'smelten' van een filler met behulp van een diodelaser de belangrijkste therapie bij permanente fillers. Lasers met golflengten van 810 nm of 1470 nm zijn beschreven. Een glasfiber met een dikte van 200-300 micrometer wordt via de huid in de laesie gebracht. Sommige fillers verdampen simpelweg, hetgeen te zien is aan de rookpluimpjes die uit de huid komen. Andere worden vloeibaar en lopen naar buiten door de prikopeningen in de huid. Hoewel effectief, verijdert deze intralaesionale lasertherapie (ILT) niet alle fillers, hetgeen voor veel patiënten een teleurstelling is. Zij blijven levenslang met het probleem zitten. Een aantal van deze patiënten toont systemische verschijnselen die toegeschreven worden aan permanente fillers, het *autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants* (ASIA) (figuur). Bij een aantal gevallen met inflammatoire reacties werkt geen van bovenstaande technieken en wordt gekozen voor medicamenteuze behandeling met immunosuppressiva zoals prednison, azathioprine, ciclosporine of methotrexaat. Gemiddeld 1,6x per maand zien wij vasculaire problemen door fillers. Omdat obstructie van een arterie tot necrose kan leiden, is snelle interventie vereist. Met duplexechografie is de hyaluronzuur-prop goed te lokaliseren en onder echoleiding weg te spuiten met hyaluronidase.



*Figuur. Spontane inflammatoire reactie rechterwang bij patiënte die ruim tien jaar geleden de permanente filler Bio-Alcamid geïnjecteerd heeft gekregen.*

Ons huidige onderzoek richt zich op de reden voor het optreden van fillercomplicaties. Er zijn aanwijzingen voor het ontstaan van een biofilm van huidbacteriën, maar ook voor een immuno-genetische aanleg. Daarnaast doen wij veel aan opleiding voor het gebruik van dopplerechografie in het gelaat. Door de komst van relatief goedkope draagbare ultrasound-probes die op laptops of tablets aangesloten kunnen worden, maken steeds meer artsen gebruik van deze methode om de anatomie van het gezicht voorafgaand aan een fillerbehandeling in beeld te brengen.

*De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl).*

## CORRESPONDENTIEADRES

Peter Velthuis

E-mail: [peter@drvelthuis.nl](mailto:peter@drvelthuis.nl)

Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam



# Het effect van koolteerbehandeling op het microbioom van de eczeemhuid

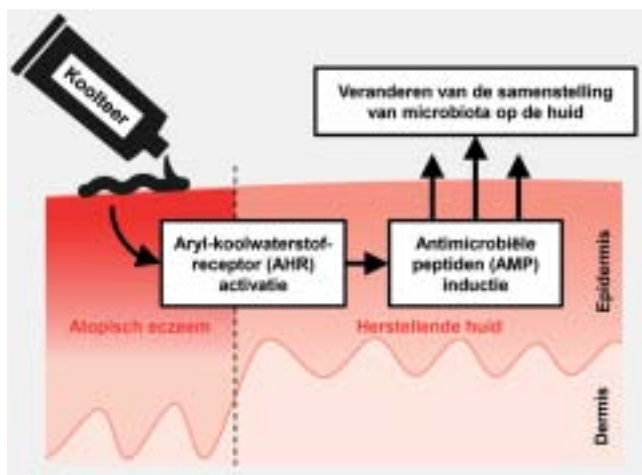
J.P.H. Smits

## SAMENVATTING

Kolonisatie en infectie van de huid door *Staphylococcus aureus* is geassocieerd met de ziekte-ernst van atopisch eczeem en respons op medicatie. Kenmerkend voor de huid van eczeempatiënten is een lage hoeveelheid antimicrobiële peptiden (AMP's). Modulatie van het microbioom en stimulatie van de productie van AMP's kan belangrijk zijn bij het herstel van de homeostase van de huid en het behandelen van atopisch eczeem. In deze studie hebben we de microbiota van zeven atopisch-eczeempatiënten en tien gezonde vrijwilligers tijdens de behandeling met koolteerzalf of vehiclezalf vergeleken. Hiervoor hebben we een analysemethode opgezet die specifiek *Staphylococcus*-bacteriën kan onderscheiden, die we in combinatie met de klassieke 16S rRNA-marker gen sequencing-methode hebben gebruikt. We zagen dat tijdens behandeling met koolteerzalf de relatieve hoeveelheid *Staphylococcus*-bacteriën afnam, terwijl de relatieve hoeveelheid *Propionibacterium*-bacteriën toenam. Dit duidt op een verschuiving van de microbiotasamenstelling in de richting van dat van 'gezonde huid'. Daarnaast hebben we ontdekt dat de geactiveerde aryl-koolwaterstofreceptor (AHR) zorg draagt voor een toegenomen productie van AMP's door de huidcellen zelf. Het herstellen van de AMP-productie in atopisch-eczeemhuid kan gunstig zijn doordat het een (anti-)microbieel milieu creëert waarin infectie en ontsteking minder snel voorkomen. Dit onderstreept het belang van koolteer als therapeutisch middel in de behandeling van atopisch eczeem en accentueert het belang van de AHR als belangrijk moleculair target voor toekomstige medicatie.

## SUMMARY

Skin colonization and infection by *Staphylococcus aureus* is associated with atopic dermatitis disease severity and treatment response. Low levels of antimicrobial peptides (AMPs) in atopic dermatitis skin may be related to the microbial dysbiosis. Therapeutic modulation of the skin microbiome and stimulation of AMP expression might be an approach to restore skin homeostasis and combat atopic dermatitis. In this study, we analyzed the cutaneous microbiome composition in 7 atopic dermatitis patients and 10 healthy volunteers during topical coal tar or vehicle treatment. We implemented and validated a novel *Staphylococcus* specific single-locus sequence typing approach combined with classic 16S rRNA marker gene sequencing to study the bacterial composition. During coal tar treatment, *Staphylococcus* load decreased and *Propionibacterium* load increased, suggesting a shift of the microbiota composition towards that of healthy controls. We furthermore identified a hitherto unknown therapeutic mode of action of coal tar, namely the induction of keratinocyte-derived AMPs via activation of the aryl hydrocarbon receptor (AHR). Restoring AMP levels in atopic dermatitis skin via AHR-dependent transcription regulation can be beneficial by creating an (anti-)microbial milieu that is less prone to infection and inflammation. This underscores the importance of coal tar in the therapeutic atopic dermatitis armamentarium and highlights the AHR as a target for drug development.



*Figuur. Behandeling van de atopisch-eczeempatiënt met koolteerzalf leidt tot activatie van de aryl-koolwaterstofreceptor (AHR). Naast demping van de ontstekingsreactie en herstel van de barrière van de huid zorgt AHR-activatie voor de inductie van antimicrobiële peptiden (AMP). Hierdoor kan de samenstelling van microbiota op de huid veranderen. Een voorbeeld hiervan is de afname van de hoeveelheid aan atopisch eczeem geassocieerde *Staphylococcus aureus* bacteriën. Het beïnvloeden van het huidmicrobiom door activatie van de AHR is een tot op heden onbekend therapeutisch effect van koolteerbehandeling.*

## CORRESPONDENTIEADRES

Jos P.H. Smits

E-mail: jos.ph.smits@radboudumc.nl

Postdoc, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



# Een verbeterde diagnostische opbrengst voor filaggrine

F.S. van Leersum

## ACHTERGROND

Moleculaire diagnostiek voor ichthyosis vulgaris (IV) met conventionele sangersequentieanalyse wordt belemmerd door het notoir moeilijk te analyseren filaggrin (FLG)-gen. Dit ten gevolge van de homologe en polymorfe opbouw van de *repeated units*. Met het implementeren van *single molecule molecular inversion probes* (smMIPs) en *Next Generation Sequencing* (NGS) komt een alternatieve screeningsstrategie beschikbaar waarmee analyse van het volledig coderende gebied van het FLG-gen mogelijk is.

## DOEL

Genetische analyse van het hele gen - in tegenstelling tot screenen op alleen populatiespecifieke mutaties - zou de diagnostische opbrengst verbeteren. Op deze manier wordt namelijk ook gescreend op zeldzame familiespecifieke mutaties of specifieke mutaties binnen etnische groepen die nog niet eerder zijn onderzocht.

## METHODEN

De smMIP-NGS-strategie is eenvoudig te implementeren, betaalbaar en aangezien NGS-duplicaten verwijderd kunnen worden, kunnen mutatiepercentages gerelateerd en toegewezen worden aan de betreffende polymorfe, gedupliceerde *filaggrin-repeat units* 8 en 10.

## RESULTATEN

In een cohort van 202 Nederlandse patiënten die eerder voor de populatiespecifieke mutaties gescreend zijn, werd retrospectief het gehele FLG-gen geanalyseerd. Aangezien alle reeds bekende filaggrinmutaties resulteren in vroegtijdige beëindiging van eiwitsynthese, werd de aandacht specifiek gelegd op het identificeren van nonsense mutaties en kleine inserties of deleties. In verschillende (17/202) van de gescreende patiënten werden aanvullende, nieuwe mutaties geïdentificeerd. Hiermee kon de eerder onverklaarde (meer ernstige) klinische presentatie alsnog opgehelderd worden.

## CONCLUSIE

Deze studie benadrukt de noodzaak om het gehele FLG-gen te screenen op mutaties om zodoende de diagnostische opbrengst voor IV te verbeteren en verborgen varianten in de homologe *repeated units* van het gen te identificeren. Hierin blijkt de smMIP-NGS-methode een betrouwbare, eenvoudig uit te voeren strategie te zijn om de diagnostiek voor IV te verbeteren. Tevens dienen zich mogelijkheden aan om deze techniek te gebruiken bij stratificatie in grote cohortstudies.

## SUMMARY

### Background

Molecular diagnostics with conventional Sanger sequencing for ichthyosis vulgaris (IV) has been hampered by the notoriously difficult to analyse filaggrin (FLG) gene, caused by its homologous and polymorphic repeated units. By implementation of single molecule molecular inversion probes (smMIPs) and next generation sequencing (NGS), an alternative screening strategy for analysis of the entire coding region of the FLG gene will become available.

### Objective

Genetic analysis of the whole gene instead of screening for only population specific mutations, would improve diagnostic yield. Using this technique one can screen for rare family specific mutations or specific mutations in ethnicities not previously studied.

### Methods

The smMIP-NGS strategy is easy to implement, affordable and since exclusion of NGS-duplicate-reads is possible, mutation-percentages can be related and assigned to polymorphic duplicated filaggrin-repeat-unit 8 and 10.

### Results

In a cohort of Dutch patients (N=202), that were only screened for only population specific mutations in the past, whole FLG gene was now analysed retrospectively. Since all known mutations result in premature protein termination, focus of attention was on identifying nonsense and small insertion or deletion mutations. In several (17/202) of the screened patients additional novel truncating mutations were identified, elucidating their previously unexplained (more severe) clinical presentations.

### Conclusion

This study emphasises the need for screening the entire FLG gene for mutations, to improve the diagnostic yield in IV and identify hidden variants in the homologous repeated units of the gene. Herein, the smMIP-NGS method proves to be a reliable straightforward strategy to boost clinical diagnostics for IV and opens possibilities to facilitate patient stratification in large cohort studies.

## CORRESPONDENTIEADRES

Frank van Leersum

E-mail: frank.van.leersum@mumc.nl

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Zuyderland Medisch Centrum, destijds aios, afdeling Dermatologie, MUMC, Maastricht



## Constitutioneel eczeem en coeliakie: is er een associatie?

J.G.M. Logger | Arts-onderzoeker Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen | Jade Logger: Jade.Logger@radboudumc.nl

Er zijn aanwijzingen dat auto-immuniteit een rol kan spelen bij het ontwikkelen van constitutioneel eczeem (CE). Zo lijkt CE geassocieerd met diverse immuun-gemedieerde ziekten, maar de evidence hiervoor staat nog in de kinderschoenen.

Shalom et al. onderzochten of er een relatie bestaat tussen CE en coeliakie, een immuun-gemedieerde darmaandoening. Hiervoor voerden zij een grootschalige, cross-sectionele, observatieve studie uit, gebaseerd op data over chronische ziekten uit een grote database in Israël. Patiënten die door een dermatoloog gediagnosticeerd waren met CE tussen 2002 en 2017 matchten zij op leeftijd en geslacht met controles zonder CE, waarbij zij ook de aanwezigheid van coeliakie bekeken.

Coeliakie was aanwezig bij 677 van 116.816 patiënten met CE (0,6%) en bij 412 van 116.812 controles (0,4%); een significant verschil ( $p < 0.001$ ). Subgroepanalyse toonde een significant hogere prevalentie van coeliakie bij volwassenen met CE

(0,6% vs. 0,3%), en bij volwassenen met matig-ernstige CE (0,8% vs. 0,3%). Multivariate analyse liet zien dat CE geassocieerd was met een significant hogere prevalentie van coeliakie (OR 1.61, 95% BI 1.42-1.82) in de hele patiëntpopulatie en voor de genoemde subgroepen.

### CONCLUSIE

Een statistisch significante associatie tussen CE en coeliakie werd gevonden. Alhoewel associatie nog niets zegt over causaliteit, is het zinvol dat klinici die CE-patiënten behandelen hiervan op de hoogte zijn. Een kanttekening is wel dat de verschillen in percentages dermate laag zijn, dat de associatie in de praktijk waarschijnlijk nauwelijks waarneembaar zal zijn.

*Shalom G, Kridin K, Raviv KO, et al. Atopic dermatitis and celiac disease: a cross-sectional study of 116.816 patients. American Journal of Clinical Dermatology. 2020 Feb;21(1):133-8. doi: 10.1007/s40257-019-00474-2.*



## Het risico op constitutioneel eczeem bij een kind op basis van atopie bij de ouders

J. Zweegers | Aios dermatologie, Radboudumc, Nijmegen | Jeffrey Zweegers: jeffrey\_zweegers@hotmail.com

Het is bekend dat het risico op het ontwikkelen van constitutioneel eczeem (CE) verhoogd is bij kinderen van ouders met CE.

Het is echter niet goed bekend of (en in welke mate) het risico op het ontstaan van CE ook verhoogd is bij kinderen van ouders met astma of allergische rinitis, of ingeval van atopie bij een of beide ouders.

Om dit in kaart te brengen, voerden Ravn et al. een systematische review uit naar het risico op het ontwikkelen van CE bij kinderen op basis van het bestaan van atopie (CE, astma of allergische rinitis) bij de ouders. De auteurs includeerden 119 studies en berekenden gepoolde odds ratio's (OR) met 95% betrouwbaarheidsintervallen (95% BI) met behulp van een random-effects-model om te corrigeren voor het bestaan van heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies.

Het risico dat een kind CE ontwikkelde, was het hoogst bij ouders met CE (OR 3.30; 95% BI 2.46-4.42), gevolgd door ouders met allergische rinitis (OR 1.68; 95% BI 1.34-2.11) en astma (OR 1.56; 95% BI 1.18-2.05). Het maakte niet uit of de vader of moeder was aangedaan. Het risico dat een kind CE kreeg, was

hoger bij 2 ouders met atopie (OR 2.08; 95% BI 1.83-2.36) dan bij 1 ouder met atopie (OR 1.30; 95% BI 1.15-1.47), alsook bij een ouder met meerdere atopische aandoeningen (OR 2.32; BI 1.92-2.81), dan bij een ouder met 1 atopische aandoening (OR 1.49; 95% BI 1.28-1.74).

### CONCLUSIE

Het risico dat een kind CE ontwikkelde, was verhoogd bij atopische ouders, en was het hoogst bij ouders met CE. Voorgaande studieresultaten kunnen behulpzaam zijn in de consultvoering bij vragen van (atopische) ouders over het risico op het ontstaan van CE bij hun kinderen.

*Ravn NH, Halling AS, Berkowitz AG, et al. How does parental history of atopic disease predict the risk of atopic dermatitis in a child? A systematic review and meta-analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019 Dec 28. pii: S0091-6749(19)32606-5. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.899. [Epub ahead of print].*



## Orale lichen planus en maligne ontaarding

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

Hoewel het premaligne karakter van lichen planus tot op heden een punt van discussie is, neemt men aan dat er een kans bestaat op maligne transformatie. Deze kans zou hoger liggen bij orale lichen planus (OLP) dan bij cutane lichen planus. Hoe hoog precies, is dan weer niet geheel duidelijk. De heterogeniteit in de veelal retrospectieve follow-up studies zorgt voor uiteenlopende percentages.

In een recente grootschalige systematische review en meta-analyse trachtten Idrees et al. hier wat meer duidelijkheid in te brengen. Zij includeerden 33 studies (31 retrospectief en 2 prospectief) met in totaal 12.838 OLP-patiënten waarbij ze aan de hand van strikte klinische en histopathologische criteria keken naar de correctheid van gerapporteerde maligne transformaties. Zo bleek slechts 0,44% van de OLP effectief maligne te ontaarden, ten opzichte van de oorspronkelijke rapportage van in totaal 1,2%. Deze 'fout-positieven' leken met name veroorzaakt te zijn door: afwezigheid van histologische

bevestiging of adequate klinische beschrijving, maligniteiten ontstaan op lokalisaties waar geen OLP zat, andere niet-gerelateerde orale maligniteiten die men meetelde, latentieperiode van minder dan 6 maanden tussen ontstaan van OLP en maligniteit.

Alcohol (OR 3.22,  $P = .05$ ; 95% BI 1.02-10.13), roken (OR 4.62,  $P = .001$ ; 95% BI 1.88-11.35) en hepatitis C (OR 3.77,  $P = .03$ ; 95% BI 1.14-12.52) bleken significante risicofactoren.

### CONCLUSIE

De kans op maligne ontaarding van OLP is relatief laag, mogelijk zelfs lager dan aanvankelijk gedacht.

*Idrees M, Kujan O, Shearston K, Farah CS. Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: a systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria. Journal of Oral Pathology & Medicine. Jan 2020. <https://doi.org/10.1111/jop.12996>.*



## Hoop voor prurigo?

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

Prurigo nodularis is een chronische, jeukende dermatose, vaak gepaard gaand met een behoorlijke impact op de kwaliteit van leven. Ondanks de vele behandelmogelijkheden, blijft een aanzienlijk deel van de patiënten therapieresistent. Nemolizumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-31 receptor, die een belangrijke rol lijkt te spelen in de pathofysiologie van prurigo nodularis.

In de door de fabrikant gefinancierde, gerandomiseerde, dubbelblinde fase 2-studie testten Ständer et al. de effectiviteit van nemolizumab 0,5mg/kg versus placebo bij 70 volwassenen met prurigo nodularis. Gedurende de studie was er geen sprake van relevante co-medicatie. Het is onduidelijk welke behandelingen voorafgaand aan de studie werden toegepast. Wel hielden de onderzoekers rekening met een wash-outperiode van zowel topicale als systemische therapieën voorafgaand aan deelname. Nemolizumab via subcutane injecties gebeurde bij de start en vervolgens na 4 en 8 weken waarbij de follow-up liep tot 18 weken. De primaire uitkomstmaat was het percentage reductie in ernst van pruritus.

Op week 4 was er sprake van een 53% reductie in pruritus score bij nemolizumab versus 20,2% in de placebogroep (95% BI -46.8 tot -18.8;  $P < 0.001$ ). De werking trad bovendien opvallend snel in, blijkend uit een klachtenreductie van 25% aan het einde van week 1. Twee maanden na de laatste toediening was

er nog steeds sprake van 60% reductie in pruritus score (versus 20% in de placebogroep), hetgeen een indicatie is voor langere durende werkzaamheid.

De meest gerapporteerde bijwerkingen waren gastrointestinaal (diarree, buikpijn), musculoskeletaal (artralgie, myalgie), infectieus [BLWI, cystitis, wondinfecties, conjunctivitis] of cutaan (rash, eczeem). Bijwerkingen traden op in 68% van de nemolizumabgroep en in 67% van de placebogroep, waarvan in 7 gevallen ernstig (respectievelijk 4 personen in de nemolizumabgroep en 3 in de placebogroep). Uiteindelijk staakten twee personen in iedere groep (6%) de behandeling wegens bijwerkingen.

### CONCLUSIE

Nemolizumab lijkt een veelbelovende nieuwe behandeling voor therapieresistente prurigo nodularis met een relatief korte inwerktijd en langdurige werkzaamheid. Het bijwerkingsprofiel is uiteenlopend en percentages lagen in deze studie hoog (hoewel vrijwel gelijk in beide groepen). Echter betreft dit slechts een fase 2-studie in een kleine populatie en korte follow-up. Voor de klinische implicaties zijn meer studies nodig.

*Ständer S, Yosipovitch G, Legat F, et al. Trial of nemolizumab in moderate-to-severe prurigo nodularis. New England Journal of Medicine 2020;382:706-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1908316.*



# Prof. dr. Jan D. Bos (1951-2020)

M.A. de Rie | *Fotografie: Heno Fotostudio, Amsterdam*

---

**Jan Dositheus Bos, geboren op 13 september 1951 in Leiden, studeerde geneeskunde in Rotterdam. Al op 39-jarige leeftijd volgde de benoeming tot hoogleraar in de Dermatologie en Venereologie en afdelingshoofd van de Afdeling Dermatologie van het AMC. Als zodanig was hij de opvolger van prof. Rudi Cormane die in 1987 totaal onverwacht overleed op 62-jarige leeftijd.**



Cormane was de promotor alsook de opleider van Jan Bos, eerst in het Binnengasthuis, later in het AMC. Bos promoveerde in 1981 op een proefschrift over de immunologische aspecten van syfilis. Hij was sterk beïnvloed door Cormane en het verbaast dan ook niet dat hij geïnteresseerd raakte in de immunologie van de huid. Na de voltooiing van zijn opleiding werd hij als staflid verantwoordelijk voor de subafdeling Klinische Immunologie en Allergologie en werkte hij nauw samen

met de afdeling Celbiologie en Histologie van het AMC. Deze samenwerking met prof. Martien Kapsenberg richtte zich vooral op de immunofenotypering van de gezonde huid en psoriasis. Bos en Kapsenberg waren een van de eersten die de aanwezigheid en het belang van de T-cellen aantoonde in de normale en aangedane (psoriasis)huid. [1] Dit inzicht, samen met de toepassing van monoclonale antistoffen voor het aantonen van T-cel-subsets én de toepassing van ciclosporine bij

---

Dermatoloog en hoogleraar dermatologie en venereologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam



## Jan Bos wordt nog steeds in een adem genoemd met het Skin Immune System. Veel dermatologen danken hun opleiding, promotie of carrière aan zijn inzet.

psoriasis, onderstreepte het belang van T-cellen bij psoriasis en leidde uiteindelijk ook tot het concept 'Skin Immune System' dat men tot op de dag van vandaag gebruikt. In 1990 verscheen het gelijknamige tekstboek waarvan nog twee nieuwe edities zouden volgen. [2]. Alhoewel de laatste editie dateert van 2005, wordt Jan Bos nog steeds in één adem genoemd met het Skin Immune System. Jan bleef zijn hele werkzame leven betrokken bij het immunologisch onderzoek en de behandeling van psoriasis. Later in de jaren negentig kreeg hij ook belangstelling voor atopisch eczeem. Hij lanceerde de 'millennium criteria' en introduceerde het begrip atopiforme dermatitis, maar tot zijn frustratie kreeg hij hiervoor nooit dezelfde erkenning als voor zijn inzichten in psoriasis.

Jan Bos werkte altijd heel hard, niet alleen voor de eigen afdeling maar ook voor het AMC (5 jaar voorzitter van de Medisch Ethische Toetsings Commissie) en de Nederlandse dermatologie (als medeorganisator van het EADV congres in Amsterdam in 1999). Gedurende zijn carrière ontving hij vele onderscheidingen van buitenlandse dermatologische verenigingen: Polen (1991), Hongarije (1992), Schotland (1996) en Duitsland (2001). Eervolle benoemingen bleven niet uit: Fellow of the Royal College of Physicians Edinburgh (FRCP Edin) en het Royal College of Physicians London (FRCP London). Daarnaast was hij visiting professor van de Universiteit van Michigan en de Massachusetts Medical School. Jan Bos was uitermate productief met ruim 330 publicaties en meer dan 50 promoties.

Jan Bos was een bijzondere man die wispelturig kon zijn. Hij nam geen blad voor de mond, wat niet altijd als prettig werd ervaren. Daarnaast kon hij ook uitermate charmant en behulpzaam zijn. Veel dermatologen danken hun opleiding,

promotie of carrière aan zijn inzet. Gedurende het laatste deel zijn loopbaan kreeg hij steeds meer last van fysieke problemen waardoor bijvoorbeeld het reizen en geven van lezingen hem steeds moeilijker afging. Hij was graag thuis bij zijn gezin en was trots op zijn beide zonen. In 2009 trof kanker hem en in datzelfde jaar overleed zijn vrouw Anke. Deze schok kwam hij nooit goed te boven waarna hij aftrad als afdelingshoofd in 2011. Aansluitend daarop kreeg hij de eervolle aanstelling als AMC-hoogleraar. In 2013 hertrouwde hij met Marjo en dat deed hem zichtbaar goed. Zijn laatste publieke optreden was op 15 december 2017 toen hij de Chanfleury-penning in ontvangst mocht nemen. Dat gebeurde tijdens het Chanfleury van IJsselsteijn symposium ter gelegenheid van 150 jaar dermatologie aan de Universiteit van Amsterdam. Ter plekke kreeg hij een staande ovatie van de meer dan 250 aanwezigen. Jan stierf op 22 januari 2020, na een fatale hersenbloeding, in zijn eigen AMC.

*Met dank aan prof. dr. William Faber en dr. Hendrik Jan Hulsebosch voor hun suggesties en aanvullingen bij het schrijven van dit artikel.*

### LITERATUUR

1. Matos TR, de Rie MA. Discovery of skin lymphocytes was a game changer in experimental dermatology. *Exp Dermatol.* 2017;26:683-4.
2. Bos JD (ed). *Skin Immune System (SIS)*. CRC Press, Inc., Boca Raton, Flo, USA. ISBN 0-8493 4945-1.

---

### CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Menno de Rie

E-mail: m.a.derie@amsterdamumc.nl



# NVDV-Standpunt cemiplimab

Domeingroep Oncologie

**Het standpunt cemiplimab betreft de behandeling van volwassen mensen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd PCC van de huid (cPCC) niet (meer) in aanmerking komend voor curatieve chirurgie en/of curatieve radiotherapie.**

Voor een kleine geselecteerde groep patiënten met lokaal uitgebreid cPCC dan wel gemetastaseerd cPCC waarbij chirurgie en radiotherapie niet meer mogelijk is, is er momenteel geen effectieve behandeling beschikbaar. Patiënten bevinden zich in een schrijnende situatie, aangezien er momenteel geen geregistreerde systemische geneesmiddelen beschikbaar zijn. In nationale of internationale richtlijnen ontbreken aanbevelingen voor de behandeling van dit gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de huid en gezien de beperkt gunstige uitkomsten en het ongunstige tolerantieprofiel van chemotherapie, wordt dit in de praktijk niet aan deze vaak oudere patiëntengroep gegeven. Uit een onlangs verschenen gecombineerde fase 1- en 2-studie van Migden et al. naar de behandeling van een uitbehandelde groep patiënten met cemiplimab bleek dat in patiënten met advanced cPCC, de helft een goede response vertoonde op behandeling met cemiplimab. [1] Het betreft echter een kleine groep met heterogene patiënten van zowel eerder met chemotherapie behandelde patiënten als nog niet met chemotherapie behandelde patiënten. In gepubliceerde fase 1-studie werden 26 patiënten met advanced cPCC behandeld en was er response in de helft daarvan. Van deze 13 patiënten hield de response langer dan 6 maanden aan in 7 patiënten. De *adverse events* in de studie waren qua ernst vergelijkbaar met die welke gezien worden bij andere immunotherapieën. [1,2] Er zijn in de fase 1-studie 5 van de 26 patiënten overleden waarvan 1 als gevolg van *adverse events*. In de fase 2-studie in 59 patiënten met gemetastaseerd PCC werd de mediane duur van response nog niet bereikt. In deze studie overleden 11 van de 59 patiënten waarvan 3 door *adverse events*. Gezien het stadium van de ziekte en het grote aandeel van zwaar voorbehandelde en oudere patiënten in de onderzoekspopulatie, werd dit door de EMA aanvaardbaar geacht.

In het *European assessment report* (EPAR) [2] zijn meer data beschikbaar en wordt beschreven dat in de groep met de langste follow-up (groep 1; 16,5 maanden) >90% van de patiënten nog response heeft voorbij de 6 maanden. Over alle groepen (met kortere follow-up) is dit >75%. Hierin wordt ook beschreven dat van de in totaal 67 van de 297 monotherapiepatiënten die stierven in de verschillende fase 1- en fase 2-onderzoeken, er 56 overleden als gevolg van ziekteprogressie en 7 als gevolg van de behandeling. In deze groep monotherapiepatiënten overleed 2,4% van de patiënten als gevolg van de bijwerkingen.

In navolging op deze studie zijn op specifiek verzoek van een internist-oncoloog in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis en het Radboudumc inmiddels 33 patiënten op *named-patient* basis behandeld met de geregistreerde dosis cemiplimab. De resultaten in de praktijk zijn volgens de behandelaren overeenkomstig met de resultaten van de fase 2-studie (ORR van 40-50%), zoals ook blijkt uit een standpunt van enkele experts. [3]

Het Bestuur heeft de Domeingroep Oncologie verzocht een standpunt te concipiëren inzake de behandeling van advanced PCC en gemetastaseerd PCC niet in aanmerking komend voor chirurgie of radiotherapie.

## ONDERBOUWING

### 1. Is er sprake van een nieuwe markt of vervangingsmarkt

- Bij vervangingsmarkt aansluiten bij aanbeveling van richtlijn die betrekking heeft op deze groep medicijnen (bijvoorbeeld anti-IL17 middelen), verwijzen naar betreffend hoofdstuk.
- Bij nieuwe markt: plaatsbepaling ten opzichte van andere medicatie. Zie ook de Horizonscan.

Er is sprake van een nieuwe markt: momenteel is er geen effectieve, geregistreerde behandeling voor patiënten met advanced of gemetastaseerd cutaan PCC waarbij chirurgie en/of radiotherapie niet meer mogelijk is.

### Indicatie versus label

Indicatie: volwassen mensen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd PCC van de huid (cPCC) niet (meer) in aanmerking komend voor curatieve chirurgie en/of curatieve radiotherapie

Label: volwassen mensen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd PCC van de huid (cPCC) niet (meer) in aanmerking komend voor chirurgie en/of radiotherapie

### 2. Eventuele beperkingen met betrekking tot voorschrijven: expertisecentra of iedereen? Toetsing? Et cetera.

- Voorschrijven alleen door expertisecentra met ervaring inzake het multidisciplinair behandelen van gemetastaseerde en advanced cPCC's in een hoofhals-werkgroep, alsook wat betreft oncologische immunotherapie, met actieve participatie van dermatologen in deze werkgroepen.
- De medisch oncoloog is hoofdbehandelaar; de dermatoloog is ten minste medebehandelaar.

- Verplichte prospectieve registratie door voorschrijvers in een database.
- Herevaluatie na 3 jaar waarbij het behandelbesluit wordt heroverwogen op basis van nieuwe data van de behandelde patiënten, nieuwe literatuur met definitieve data van lange termijn follow-up, ofwel een andere grote studie ofwel *real life data*.

Afname tumormateriaal voorafgaand aan de behandeling en opslag in een centrale biobank wordt aanbevolen.

### 3. Specifieke aanbevelingen voor veiligheid:

- In principe komen patiënten in aanmerking met performance status 0-1; echter indien in het multidisciplinair overleg wordt besloten dat er toch een indicatie is voor behandeling, kan een uitzondering gemaakt worden voor patiënten met een ECOG status van 2.

### STANDPUNT

Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de NVDV het volgende standpunt in inzake de behandeling van cemiplimab voor advanced of gemetastaseerd PCC niet meer in aanmerking komend voor chirurgie en radiotherapie: wij bevelen aan dat deze behandeling mogelijk moet zijn als aan bovengenoemde voorwaarden is voldaan.

Concluderend: de data zijn weliswaar beperkt, maar aangezien er momenteel geen andere behandelingen zijn, is de beschikbaarheid van dit middel wenselijk. Ons advies is om een beperkt aantal expertisecentra aan te wijzen waar dit middel kan worden voorgeschreven. Centra waar cemiplimab voor deze indicatie kan worden voorgeschreven, hebben bewezen expertise in het multidisciplinair behandelen van gemetastaseerde en advanced cPCC's in een hoofhals-werkgroep met actieve participatie van dermatologen. Daarnaast hebben deze

centra bewezen expertise met oncologische immunotherapie, wederom met actieve participatie van dermatologen. Daarnaast is het van belang te letten op een evenwichtige geografische spreiding van de centra. Andere voorwaarden die de NVDV zou willen stellen, zijn dat de indicatiestelling in een multidisciplinair overleg wordt geaccordeerd plus de verplichte deelname van voorschrijvers aan een prospectieve registratie in een database. Daaraan koppelt de NVDV de aanbeveling om, voorafgaand aan de behandeling, te zorgen voor afname en opslag van tumormateriaal in een centrale biobank. Ten slotte adviseert de NVDV herevaluatie na 3 jaar om te beoordelen of met toegenomen evidence de huidige uitspraken nog steeds te rechtvaardigen zijn, dus dat de behaalde resultaten representatief zijn en er een langdurige response wordt beschreven.

*Datum bestuurlijke vaststelling: 14 februari 2020*

*Publicatie NTVDV: nummer 3 (maart), 2020*

### LITERATUUR

1. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 26;379(4):341-51.
2. European Public Assessment Report (EPAR), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf); EMA/CHMP/368468/2019; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 26 April 2019.
3. van Herpen C, Haanen J, Nijsten T. Expert-standpunt Cemiplimab [ongepubliceerde data 2020].

### CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

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



## Wetenschappelijke verdieping

### LACUNE-DAG IN MEI

Wat is de waarde van screening op huidkanker in de klinische hoog-risico populatie? Of wat is de effectiviteit van vroege behandeling van patiënten met hidradenitis suppurativa (HS)? Dit zijn twee vragen van in totaal tien geprioriteerde kennislacunes van de kennisagenda. Heeft u ideeën hoe deze of een van de andere kennislacunes kan worden beantwoord?

Kom dan naar de LaCuNe-dag op 29 mei van 14.00 tot 17.15 uur in Utrecht. Meld u gratis aan met het antwoordformulier via de hyperlink in de Nieuwsbrief van februari 2020.

Het formulier is ook hier te vinden:

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfFr3lUHfoqiT-t8kp1hIVKezOVDg11CotBkTzxQAlrvSAoBQ/viewform>

### WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING NVDV IN JUNI

Graag attenderen wij u op de wetenschappelijke vergadering van de NVDV die op vrijdag 12 juni 2020 zal worden verzorgd door de afdeling Dermatologie van Amsterdam UMC en zal plaatsvinden in Hotel Casa 400 in Amsterdam. Wilt u deze datum alvast in uw agenda noteren?



# Visie PR-beleid NVDV 2020-2025

C.L.M. van Hees<sup>1</sup>, E.C. Kramer-Noels<sup>2</sup> | *Fotografie: Lies Rijkse*

**Wat is een dermatoloog en wat doet een dermatoloog? Deze vragen blijken niet altijd even gemakkelijk te beantwoorden door het algemeen publiek. Wat is de relevantie van de dermatologie en de dermatoloog? Dit wil nog weleens onduidelijk zijn voor beleidsmakers en verzekeraars. Daarnaast bestaat er soms verwarring over de naamgeving én de rolverdeling van de verschillende spelers in het veld van de huid. Dermatoloog, huidarts, huidspecialist, huidtherapeut, huidverpleegkundige, et cetera: wie is wie en wie doet wat? Wanneer verwijst je naar de dermatoloog en wanneer naar chirurg of allergoloog? Niet alleen bij het publiek spelen dit soort vragen, maar ook bijvoorbeeld bij verwijzers. Binnen het vakgebied dermatologie is meer mogelijk dan menigeen denkt.**

De huid is met haar adnexeën, haren, nagels en aangrenzende slijmvliezen een complex orgaan en er zijn meer dan 2000 bekende huidaandoeningen; dat maakt het moeilijk het vak van dermatoloog kort, compleet en eenduidig te beschrijven. Dit tezamen noodzaakt tot acties richting algemeen publiek, collega's en politiek.

## MARKETING

Het doel? Het verduidelijken en concretiseren van de relevantie van de dermatoloog. Hoe? Onder meer door als dermatologen een *eenduidig* verhaal te vertellen zowel richting het algemene publiek als patiënten, collega's, verwijzers, beleidsmakers en verzekeraars. Medio 2018 startte het bestuur met drie pijlers die elkaar moeten versterken:

1. Nieuwe website.
2. Imago versterken via het 'Verhaal van de dermatoloog'.
3. Centrale coördinatie PR- en mediabeleid.

Op verschillende momenten en manieren ontving de NVDV input hiervoor van de leden. Het begon met een Heidag samen met een delegatie van de PR-commissie bij Rotterdam Partners. Begeleid door Erik Peekel (van *Aaaaha! Bureau voor live communicatie*) definieerden zij de doelgroepen en zetten de eerste stappen richting 'ons verhaal' op weg naar een nieuw PR-beleid. Gevolgd door onder andere een brainstormsessie tijdens de ALV in maart 2019, interviews met leden, enquêtes onder de leden, input vanuit de Kwaliteitsdag en overleg met PR-commissie.

## ACTIEPUNTEN EN OPBRENGST

1. Voor de website is de coördinatie neergelegd bij een Commissie Website, met Virginia Hercules van het bureau van de NVDV als uitvoerder. De website is gebouwd door het bureau *The Front Door*. Na een jaar presenteerde Virginia Hercules de nieuwe website tijdens de ALV van november 2019.
2. Voor de concretisering van 'het verhaal van de dermatoloog' is marketingbureau *The Crazy Ones* in de arm genomen.

Hun specialiteit ligt bij storytelling met als doel positionering, branding en identiteit. De introductie bij de leden van het verhaal en de bijbehorende nieuwe beeldtaal gebeurde gelijktijdig met de presentatie van de website. Bij grootschalige projecten zal dit bureau, in opdracht van het bestuur, betrokken blijven bij conceptontwikkeling en uitwerking.

3. Binnen de vereniging vond een taakherschikking plaats inzake PR. Waar voorheen de PR-commissie de *lead* had, gebeurt het PR-beleid nu centraal vanuit het bureau. Input voor PR komt idealiter van alle leden (zie ook verderop). Aanspreekpunten zijn Eline Kramer (coördinatie) en Destah Dekker (secretariële ondersteuning) van het bureau. Het idee achter de centralisatie van het PR-beleid is dat alles vanuit dezelfde taal en beeldtaal vorm krijgt en ter waarborging van continuïteit en mankracht.

## PR-MATERIAAL EN BEELDTAAL

Het centraliseren van de coördinatie en uitvoering van de PR vergemakkelijkt de bereikbaarheid en vindbaarheid van materiaal voor PR-doeleinden. Leden kunnen gebruikmaken van bijvoorbeeld posters en audiovisuele middelen om het verhaal van de dermatoloog uit te dragen in de praktijk, het ziekenhuis en via social media.

## ACTIEVERE ROL SOCIALE MEDIA

De uitwerking van campagnes gebeurt met gebruikmaking van dezelfde beeldtaal en taal. Op een contentkalender staan de maandelijkse thema's voor social media. In 2020 handhaaft de NVDV de twee grootschalige projecten, gegoten in een nieuw jasje: de Huidkankerdag en Wereld Psoriasis Dag.

Naast deze thematische campagnes delen we meermaals per week content via de socialmediakanalen (Instagram, Facebook, Twitter en LinkedIn). Het consequent en eenduidig gebruikmaken van social media ondersteunt het doel: versterking van de boodschap zijnde de relevantie van de dermatologie, en verduidelijking van de identiteit en positionering van de

<sup>1</sup> Dermatoloog, Erasmus MC en bestuursvoorzitter NVDV

<sup>2</sup> Beleidsmedewerker NVDV



Aanspreekpunten voor PR zijn, rechts, Eline Kramer (coördinatie) en Destah Dekker (secretariële ondersteuning) van het bureau.

dermatoloog. Deze content kan gebaseerd zijn op nieuwsberichten, optredens van leden in de media, patiënt- en/of artsverhalen, patiëntendagen, publicaties, proefschriften, onderzoeken, voorstellingen, prijzen, festivals, congressen etc. Daarbij rekening houdend met spreiding van thema's binnen de dermatologie. Hiervoor verzamelen de PR-coördinatoren relevante beelden, verhalen, interviews, filmpjes, enzovoorts, te gebruiken op bepaalde momenten zonder per se onderdeel te zijn van een grote campagne.

#### Wat bieden we de leden?

##### *Posters en audiovisuele middelen voor eigen praktijk/website*

Voor verschillende thema's hebben wij (digitaal) postermateriaal beschikbaar op verzoek. U kunt deze via het bureau van de NVDV aanvragen ([bureau@nvdv.nl](mailto:bureau@nvdv.nl)). Het 'Verhaal van de dermatoloog' is openbaar beschikbaar op de website ([www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl)), het staat u vrij dit verhaal of delen daarvan te delen op uw eigen kanalen.

##### *Hulp bij schrijven verhaal*

Bent u benaderd om voor lokale pers een verhaal te schrijven, voor een interview of heeft u zelf hiertoe initiatief genomen? Ontzettend leuk dat u er energie in steekt om het verhaal van de dermatoloog uit te dragen. Indien u het prettig vindt hierbij hulp te ontvangen, dan hebben we een ervaren wetenschapsjournalist en voormalig docent journalistiek achter de hand om u te assisteren.

##### *Omgaan met media*

Op de website van de NVDV is een toolkit beschikbaar. Deze toolkit bevat tips voor de omgang met mediaverzoeken en de spelregels die hiervoor gelden. Een verkorte versie is hiervan beschikbaar als infographic.

##### *Woordvoerders*

Voor specifieke thema's heeft de NVDV woordvoerders. Dit zijn dermatologen die vertegenwoordigers zijn voor (een afgekaderd deel binnen) de dermatologie, die media-training kregen en beschikken over interviewervaring. Het is de bedoeling dat de landelijke media deze woordvoerders makkelijk kunnen vinden. Hierdoor krijgt de NVDV ervaren woordvoerders met korte lijnen met de media.

#### Wat vragen we van de leden?

##### *Input social media*

Voor de continuïteit op de social media kanalen is een continue stroom input nodig. Wij roepen dan ook alle leden op hiervoor input te leveren. Dit kan in elke vorm zijn. De coördinatoren maken een afgewogen keuze welke zaken vervolgens te delen. U kunt ideeën of berichten sturen naar [e.kramer@nvdv.nl](mailto:e.kramer@nvdv.nl).

##### *Verhalen*

Heeft u of kent u iemand met een verhaal dat een breder publiek verdient? Schroom dan niet en neem vooral het initiatief om dit verhaal te delen via regionale pers en social media. U kunt voor hulp bij het schrijven en het delen van deze verhalen ondersteuning krijgen vanuit het bureau.

##### *Tips voor contact met de media*

Als een nieuwsmedium u benadert, biedt de NVDV u hiervoor een toolkit. Doel van dit document is het contact met de media gestructureerd en goed te laten verlopen, omdat elk mediaoptreden een kans biedt de dermatologie in Nederland positief op de kaart te zetten. Deze toolkit is te vinden op de website: [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl)

#### Contactgegevens

Eline Kramer-Noels, coördinator PR, 06-52381538

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

Destah Dekker, secretaresse NVDV, 030-2006800

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

#### CORRESPONDENTIEADRES

Eline Kramer

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



# Terugblik Themamiddag Netwerkgeneeskunde

Bureau NVDV | Fotografie: Shutterstock

Op 13 december 2019 vond de NVDV themamiddag *Netwerkgeneeskunde in de dermatologie plaats*. Aanleiding hiervoor waren het *Visiedocument 2025* van de FMS [1] en het in het hoofdlijnenakkoord van 2018 opgenomen programma *De Juiste Zorg op de Juiste Plek (DJZOJP)*. [2]

Het vertrekpunt voor de juiste zorg op de juiste plek is de mogelijkheid voor mensen om in de context van ziekte zo goed mogelijk te functioneren. Het gaat om het bevorderen, het behoud of het herstel van functioneren in de brede zin van het woord. [3] Het streven is om van daaruit (duurdere) zorg te voorkomen, zorg dichterbij mensen te brengen (verplaatsen) en zorg te vervangen door bijvoorbeeld e-Health. Het ministerie van VWS wil deze beweging versnellen en verspreiden.

## DOEL EN OPZET

Doel van de bijeenkomst was om de leden kennis te laten maken met initiatieven op het gebied van DJZOJP/netwerkgeneeskunde en te zorgen voor verheldering, inspiratie en een open discussie. De NVDV nodigde acht collega's uit voor een korte en bondige pitch over hun initiatieven. [4] Het bestuur stelde aan hun de volgende vragen:

1. Hoe past dit binnen netwerkgeneeskunde?
2. Hoe verbetert het de zorg?
3. Hoe wordt het gefinancierd?

## ANDERHALVELIJNSZORG

**Friesland** - Robert Damstra presenteerde het anderhalvelijnszorg initiatief in Drachten, dat onder leiding van zorgverzekeraar Friesland (DFZ) startte in 2014. De huisartscoöperatie is daarbij de aannemende partij die het beleid bepaalt en afspraken maakt met de zorgverzekeraar. Huisartsen en specialisten benoemen tezamen de onderwerpen welke voor deze zorgverplaatsing in aanmerking komen. Men huurt medisch specialisten in via het MSB van het ziekenhuis.

De dermatologie vervult hierin een voortrekkersrol op zowel het gebied van het aantal patiënten alsmede de ontwikkeling van het project. Dermatologie verrichtte in 2019 ongeveer 15% van de totale productie in de anderhalve lijn. In 6 jaar tijd is het initiatief opgeschaald van 4 deelnemende vakgroepen naar 10.

**Overijssel** - Guus Kuiters presenteerde het Zwolse initiatief van anderhalvelijnszorg met als doel te zoeken naar een werkzame en doelmatige vorm van samenwerking tussen de lijnen. Het uitgangspunt hierbij was het optimaliseren van contacten ten behoeve van scholing van de eerste lijn. Centraal staat de inzet van een participerende dermatoloog en eventueel van

een VS-dermatologie in de huisartsenpraktijk. Het betreft een langetermijninvestering, evaluatie vindt dan ook pas in de toekomst plaats.

**Phizi** - Karin Houtman presenteerde het concept van Phizi, een samenwerkingsverband opgericht door medisch specialisten (dermatologen en plastisch chirurgen) met als doel de hoogfrequente, laag-complexe chirurgische ingrepen efficiënter, goedkoper en dichterbij huis te laten plaatsvinden, met behoud van kwaliteit en regie. Participerende specialisten opereren hiertoe in de huisartsenpraktijk nadat de huisarts een geschikte casus aanbiedt via de Siilo-app en triage plaatsvindt door de dermatoloog. Financiering vindt plaats via een passantentarief; tevens ging een pilot van start met financiering vanuit de S3-innovatiepot.

Parallel hieraan doet IQ Healthcare onderzoek naar kosten-effectiviteit, kwaliteit en patiënttevredenheid.

## NETWERKZORG

**Track, Trace and Tackle** - Ewout Baerveldt belichtte *TrackCura*. Onder die naam startte begin 2018 een samenwerking tussen het Dermahaven, Erasmus MC, Steunpunt KOEL, Green Orange en e-Health Company om de huisarts te helpen bij het vervullen van zijn poortwachtersfunctie en het kiezen van de juiste zorg op de juiste plek, op het juiste moment. Een onjuiste diagnose van de huisarts kan leiden tot onnodige behandeling en verwijzing, of te late behandeling. Hiertoe ontwikkelde *TrackCura* een feedbacksysteem waarmee de huisarts inzicht krijgt in eigen kennis en kunde in de vorm van data over de gestelde diagnoses en de verwijkskwaliteit.

**Bedside teaching met de NHG-Standaard** - Op initiatief van Peter Arnold ging een pilot van start met de *Stuurgroep Regionale Zorgagenda* (een samenwerkingsverband tussen Menzis, Huisartsen Gelderse Vallei, Ziekenhuis Gelderse Vallei en Zorgbelang Gelderland). Het doel is de NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen te implementeren en tevens het effect op de zorgconsumptie te evalueren. Implementatie van de NHG-Standaard vond plaats via *bedside teaching* door een participerende dermatoloog. De effecten op de kwaliteit van zorg en patiënttevredenheid waren positief, al vlakke het effect op de leercurve na vier maanden af. Ondanks dat het effect op kosten



niet meetbaar bleek, was zorgverzekeraar Menzis dusdanig positief dat men opschaling van het project toezegde voor de hele regio Gelderse Vallei.

**HuidKOMPAS** – Rick Waalboer-Spuij sprak over het decentraal netwerk *HuidKOMPAS* (Kankerzorg Op Maat voor Patiënt en Specialist). Dit samenwerkingsnetwerk wil duidelijkheid verschaffen welke zorg waar geleverd kan en mag worden binnen de dermato-oncologie. Het doel is de verwijsstromen te optimaliseren met als ultieme doel: de juiste zorg op de juiste plek; dichtbij als het kan, gecentraliseerd als het moet. Hiertoe zet men richtlijnen om naar werkbare zorgpaden. Als pilot is het Regionale Zorgpad Melanoom uitgewerkt dat in de regio Zuid-West inmiddels een breed draagvlak heeft. Uitwerking van andere zorgpaden zal volgen.

## TECHNOLOGIE

**Ksyos** – Leonard Witkamp sprak in zijn presentatie over digitale transitie van zorg met als doel de ziekenhuismuren te ontmantelen en de zorg vrijwel geheel buiten het ziekenhuis zoals we dat kennen, plaats te laten vinden. In zijn gezondheidsinstelling anno 2030 is live-contact met de dermatoloog vrijwel geheel vervangen door digitaal contact van dermatoloog met huisarts of paramedicus op afstand of met de patiënt via Skype, zonder wachttijd. Interventies vinden plaats in speciaal daarvoor opgerichte centra.

**SkinVision** – Martijn Meijs sprak over de groeiende ziektelast van huidkanker, de wereldwijde digitale ontwikkelingen en pleitte voor het behoud van de regie. Hoe kunnen dermatologen hiermee omgaan en hoe kan het hen en de patiënt faciliteren ingeval van huidkanker? SkinVision speelt op deze behoefte in door middel van de risicoclassificatie; de patiënt krijgt een signaal welke huidafwijking nadere analyse behoeft. Momenteel onderzoekt men de betrouwbaarheid, kosteneffectiviteit en positionering van deze applicatie in het zorgpad huidkanker. Naast SkinVision zijn er veel andere

internationale initiatieven die *artificial intelligence* gebruiken in de huidkankerzorg. Meijs bepleitte dat het een taak van dermatologen is dit te begeleiden, de regie te houden en te bedenken hoe dit het zorgpad huidkanker kan faciliteren.

## WAT IS BEPALEND VOOR HET SUCCES?

Het is duidelijk dat een enkele blauwdruk voor DJZOJP of netwerkzorg niet bestaat. Succes valt of staat met het enthousiasme van en vertrouwen tussen deelnemers. Regionaal verschillen de behoeften. Het is de vraag of de beoogde bezuinigingen te realiseren zijn, met behoud of verbetering van de kwaliteit van zorg. Die kwaliteit zal, wat ons betreft, altijd leidend zijn, en daarvoor zijn betrokkenheid en behoud van regie van de beroepsgroep essentieel. En enig geduld. Zoals de tegeltjeswijsheid luidt die gastspreker en dagafsluiter Jos Burgers citeerde: “If you focus on cutting costs, quality will go down. If you focus on improving quality, costs will eventually go down.” [5]

Het was een inspirerende middag die nog tot laat, bij de borrel, voor discussie zorgde. Mocht u meer willen weten, de sprekers staan open voor vervolcontact.

## LITERATUUR

1. <https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/Visiedocument%20Medisch%20Specialist%202025-DEF.pdf>.
2. <https://www.dejuistezorgopdejuisteplek.nl/wat-is-het>.
3. Huber M, et al. How should we define health? *Br Med J* 2011;343(4163):235-7.
4. van Hees CLM. *Netwerkgeneeskunde in de dermatologie*. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2019(29);8:44-5.
5. Solomon RJ. *The physician manager's handbook, 2nd edition*. Sudbury, MA: Jones and Bartlett, 2008.

## CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

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