



Topicale statines voor de behandeling van porokeratosen

Chiel Ebbelaar

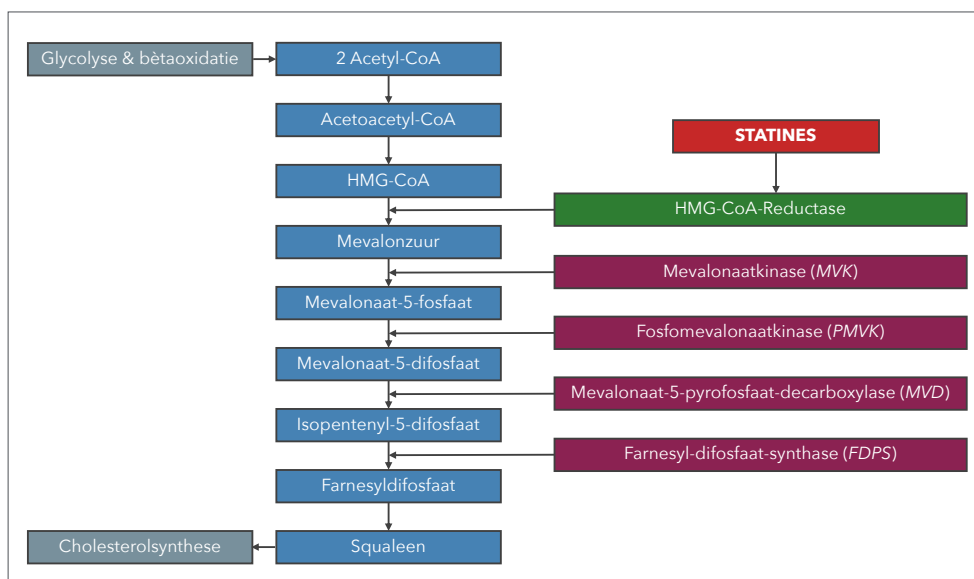
Porokeratosen zijn therapeutisch uitdagende dermatosen die gepaard kunnen gaan met jeuk en vaak een grote psychosociale impact hebben. Patiënten hebben de huidafwijkingen vaak al jaren en hebben te horen gekregen dat er niets aan te doen is. De ontdekking dat de aandoening berust op afwijkingen in genen van de mevalonaatroute heeft geleid tot pathogenese-gerichte therapie met topicale statines. In het LUMC zijn topicale statines inmiddels de behandeling van eerste keuze en is ruime ervaring opgedaan met deze therapie. Wij presenteren vijf casussen die het klinische spectrum illustreren en de effectiviteit van simvastatinecrème 2% als monotherapie ondersteunen. Daarbij geven wij praktische tips over de toepassing van topicale statines bij porokeratosen.

INLEIDING

Porokeratosen vormen een relatief zeldzame en klinisch heterogene groep keratinisatiestoornissen. De meest voorkomende varianten zijn *gedissemineerde superficiële (actinische) porokeratose* en *porokeratose van Mibelli*. Alle subtypen delen klinisch de karakteristieke opstaande, schilferende rand, die histologisch correspondeert met de cornoid lamella: een verticale kolom van parakeratotische corneocyten ingebed in een orthokeratotische hoornlaag. Conventionele behandelingen zoals cryotherapie, fotodynamische therapie, 5-fluorouracilcrème en topicale of orale retinoiden zijn doorgaans niet werkzaam. [1]

De term 'porokeratose', in 1893 geïntroduceerd door Mibelli, is afgeleid van het Griekse poros (porie) en keratosis (verhoorn-

ing), gebaseerd op de incorrecte opvatting dat de aandoening berustte op abnormale verhoorning van zweetklierporiën. Inmiddels is duidelijk dat porokeratosen berusten op pathogene varianten van genen die coderen voor enzymen van de mevalonaatroute (figuur 1). [2] Daarom worden porokeratosen tegenwoordig ook wel op basis van het onderliggende gendefect ingedeeld onder de niet-syndromale epidermale differentiatiestoornissen (nEDD). [3] In de praktijk is de onderliggende genetische afwijking echter doorgaans niet bekend en wordt de diagnose gesteld op basis van morfologie, distributie, aanvangsleeftijd en histologie. Derhalve hanteren wij in dit artikel dan ook de traditionele term porokeratose en de daarbij horende klinische fenotypen.



Figuur 1. De mevalonaatroute en het aangrijpingspunt van statines. Schematische weergave van de mevalonaatroute, van acetyl-CoA tot cholesterolsynthese. Statines remmen HMG-CoA-reductase (groen), het snelheidsbepalende enzym van de route. De bij porokeratosen betrokken enzymen mevalonaatkinase (MVK), fosfomevalonaatkinase (PMVK), mevalonaat-5-pyrofosfaat-decarboxylase (MVD) en farnesyl-difosfaatsynthase (FDPS) bevinden zich allen stroomafwaarts (paars). Door remming van HMG-CoA-reductase blokkeren statines de aanvoer van substraat, waardoor ophoping van toxische intermediären wordt voorkomen, ongeacht welk gen is aangedaan.

Apotheker en arts in opleiding tot dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden

PATHOGENESE EN WERKINGSMECHANISME

De mevalonaatroute is een metabool pad dat onder andere betrokken is bij de synthese van cholesterol (figuur 1). In de huid spelen intermediären van deze route een belangrijke rol bij de differentiatie van keratinocyten. Bij porokeratosen leiden verlies-van-functie-varianten in genen die coderen voor enzymen van de mevalonaatroute (*MVK*, *MVD*, *PMVK*, *FDPS*) tot ophoping van toxische intermediären, resulterend in abnormale proliferatie en differentiatie van keratinocyten. Deze varianten worden aangetroffen bij 98% van de familiëaire en 73% van de niet-erfelijke gevallen. [2] Porokeratosen worden pas klinisch zichtbaar wanneer in een groep keratinocyten beide kopieën van het betrokken gen zijn uitgeschakeld. Bij familiëaire vormen is meestal één kopie van het gen al vanaf de geboorte aangedaan door een heterozygote kiembaanvariant. De tweede, oorspronkelijk normale kopie kan later lokaal in de huid uitvallen door een somatische tweede hit, bijvoorbeeld onder invloed van UV-straling of immunosuppressiva. Dit verklaart waarom de aandoening erfelijk kan worden doorgegeven, maar vaak pas later en plaatselijk in de huid zichtbaar wordt. Bij niet-erfelijke vormen ontstaan beide hits somatisch, dus pas later in het leven en alleen in de aangedane huid. De variabiliteit in het tijdstip en de locatie van deze hits verklaart mede de wisselende aanvangsleeftijd en het klinische fenotype. Topicale statines remmen het enzym HMG-CoA-reductase, dat de snelheidsbepalende stap is in de mevalonaatroute. Omdat alle bij porokeratose betrokken genen zich stroomafwaarts van dit enzym bevinden, maakt het voor de behandeling niet uit welk gen betrokken is.

CASUSBESPREKING

De volgende vijf casussen illustreren diagnostische valkuilen en behandeling van verschillende vormen van porokeratose met simvastatinecrème 2% als monotherapie.

Casus 1: Porokeratose ptychotropica nates

Een 63-jarige man presenteerde zich met meer dan 15 jaar bestaande recidiverende hyperkeratotische, erythematosquameuze papels en plaques op de billen. Eerder was de diagnose hyperkeratotisch papilloom dan wel lichen simplex chronicus gesteld. Behandelingen met 5-fluorouracilcrème, elektrocoagulatie, cryotherapie en clobetasolzalf hadden echter onvoldoende effect. Vanwege persisteren van de huidafwijkingen verwees de huisarts patiënt opnieuw. Bij onderzoek werden op de billen multipole lenticulaire tot nummulaire, deels verruceuze papels en plaques gezien met een opstaande schilferende rand (afbeelding 1).

Vanwege verdenking op porokeratose ptychotropica werd een nieuw biopt uit de rand genomen en werden eerdere biopten gereviseerd. Het nieuwe biopt uit de rand toonde een cornoid lamella; in het revisiemateriaal werden multipole parakeratotische kolommen met onderliggende dyskeratose gezien, in retrospect passend bij multipole cornoid lamellae. De diagnose werd herzien naar porokeratose ptychotropica. Behandeling met simvastatinecrème 2% tweemaal daags leidde binnen enkele weken tot volledige remissie. Deze casus illustreert dat

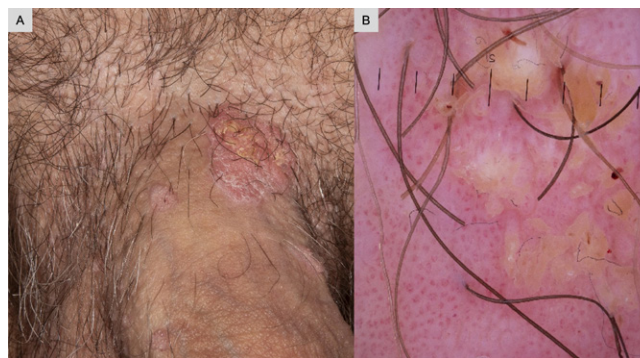


Afbeelding 1. Porokeratose ptychotropica op de nates. A. Klinisch beeld in 2017, destijds geduid als hyperkeratotische papillomen en lichen simplex chronicus. B. Klinisch beeld in 2026. Bij zorgvuldige inspectie is de opstaande schilferende rand zichtbaar, corresponderend met de cornoid lamella.

porokeratose ptychotropica klinisch en histologisch eenvoudig kan worden gemist en kan lijken op hyperkeratotische papillomen of lichen simplex chronicus.

Casus 2: Porokeratose ptychotropica genitaal

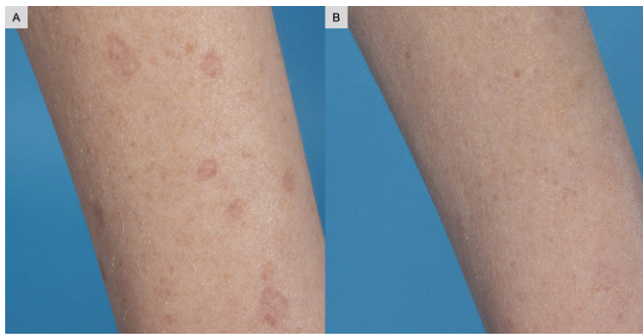
Een 43-jarige man met sarcoïdose en een voorgeschiedenis van condylomen presenteerde zich met een sinds 3 jaar bestaande nummulaire verruceuze plaque aan de basis van de penis. Onder de werkdiagnose condylom was behandeling ingesteld met imiquimod, cryotherapie en podofyllotoxine, allen met onvoldoende effect. Een biopt toonde intermitterende acanthose met dyskeratose, parakeratose en opvallende eosinofilie, met in diepere niveaus meerdere parakeratotische kolommen suggestief voor cornoid lamellae. PCR toonde HPV-typen 56, 66 en 6. In samenhang met het klinisch beeld en het beloop werd de diagnose porokeratose ptychotropica gesteld met kolonisatie door HPV. Behandeling met simvastatinecrème 2% tweemaal daags leidde tot afname van de dikte van de laesie en vermindering van jeuk. Deze casus laat zien dat porokeratose ptychotropica in de genitaalregio kan lijken op condylomen en diagnostisch uitdagend kan zijn, met name bij gelijktijdige of eerdere HPV-gerelateerde huidafwijkingen (afbeelding 2).



Afbeelding 2. Porokeratose ptychotropica op de mons pubis. A. Klinisch beeld van de reeds 3 jaar bestaande deels verruceuze plaque met opstaande schilferende rand. B. Corresponderende dermatoscopie toont de geel-witte hyperkeratose en de verruceuze opbouw.

Casus 3: Familiaire gedissemineerde superficiële porokeratose

Een 39-jarige vrouw werd verwezen wegens gedissemineerde superficiële porokeratose. Haar broer en vader hadden ook porokeratose. Sinds enkele jaren ontwikkelde zij in toenemende mate plekje op armen en benen met grote psychosociale impact. Zij durfde geen korte kleding meer te dragen en beschreef dat de aandoening een obsessieve rol in het dagelijks leven had gekregen. Behandeling met triamcinoloncrème, 5-fluorouracilcrème en tretinoïne 0,02% had onvoldoende effect. Na behandeling met simvastatinecrème 2% tweemaal daags verdwenen de huidafwijkingen volledig (afbeelding 5). Bij controle bleek dat patiënte de crème daarna alleen nog op de voorzijde van de benen had voortgezet. Opvallend was dat de porokeratose daar bij eenmaal daags smeren onder controle bleef, terwijl de afwijkingen aan de achterzijde van de benen, waar niet meer was gesmeerd, recideerden. Deze casus illustreert dat familiale superficiële gedissemineerde porokeratose met een relatief mild klinisch beeld volledig in remissie kan gaan met voortgezet gebruik van simvastatinecrème.



Afbeelding 5. Gedissemineerde superficiële porokeratose bij een 39-jarige vrouw voor (A) en na (B) behandeling gedurende 3 maanden met simvastatinecrème tweemaal per dag.

Casus 4: Langdurig bestaande lineaire en gedissemineerde superficiële porokeratose

Een 70-jarige vrouw presenteerde zich met sinds haar 3e levensjaar bestaande rode en schilferende plekken, gediagnosticeerd als lineaire porokeratose (afbeelding 4). De huidafwijkingen waren in de loop der jaren verder uitgebreid naar de armen. Eerdere behandeling met 5-fluorouracilcrème had onvoldoende effect. Na één maand behandeling met simvastatinecrème tweemaal daags meldde patiënte duidelijke verbetering: de jeuk was afgenomen, de huid voelde zachter aan en de opstaande randjes rondom de laesies waren grotendeels aan het verdwijnen. Restafwijkingen bestonden nog uit rood-paarse maculae. Deze casus laat zien dat bij langdurig bestaande lineaire en gedissemineerde superficiële porokeratose een snelle en klinisch relevante verbetering kan optreden onder behandeling met topische simvastatine.

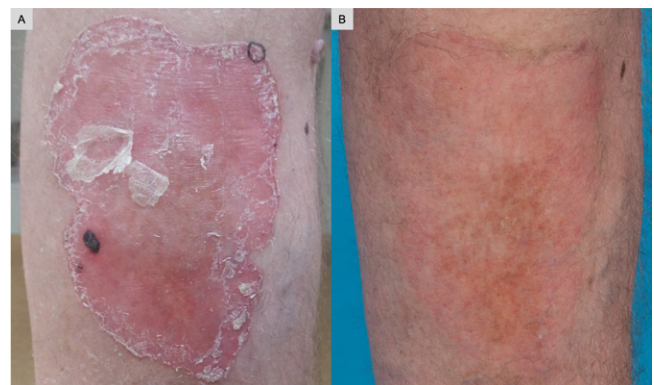
Casus 5: Giant porokeratose bij een niertransplantatiepatiënt

Een 58-jarige man met in de voorgeschiedenis twee niertransplantaties presenteerde zich met een sinds drie jaar



Afbeelding 4. A. Erythematosquameuze en deels hyperkeratotische, deels confluerende papels en plaques met opstaande rand op het rechterbeen in een lineaire distributie, passend bij lineaire porokeratose. B. Resultaat na behandeling gedurende 3 maanden met simvastatinecrème 2%. Er resteert vrijwel alleen nog post-inflammatoir erytheem en post-inflammatoire hyperpigmentatie.

uitbreidende, sterk jeukende plaque op het rechter onderbeen (afbeelding 3). Hij gebruikte prednisolon en ciclospore. Eerdere behandelingen met lokale corticosteroiden, emollientia en 5-fluorouracilcrème hadden geen effect. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een mycose, psoriasis of een plaveiselcelcarcinoom. Een biopt uit de rand van de laesie toonde de kenmerkende cornoid lamella. Op basis hiervan werd de diagnose giant porokeratose gesteld, een zeldzaam subtype dat geassocieerd is met immuunsuppressie en een verhoogd risico op maligne onttaarding in plaveiselcelcarcinoom. [1] Er werd gestart met simvastatinecrème 2% tweemaal daags. Reeds na twee weken trad duidelijke klinische verbetering op met sterke afname van de jeuk. Na drie maanden was er vrijwel volledige resolutie van de laesie, met



Afbeelding 3. Giant porokeratose op het onderbeen van een immuun-gecompromitteerde patiënt (status na twee niertransplantaties), voor (A) en na (B) succesvolle behandeling met simvastatinecrème 2%. Na de behandeling resteert er slechts nog wat postinflammatoire hyperpigmentatie en erytheem.

restafwijkingen bestaande uit postinflammatoir erytheem en hyperpigmentatie. Wij publiceerden deze casus, aangezien het de eerste succesvolle behandeling was met topicale statines bij giant porokeratose. [4]

BESCHOUWING EN PRAKTISCHE TIPS

Onze casusserie illustreert twee kernpunten: de diagnostische uitdaging die porokeratose kan vormen en de effectiviteit van topicale simvastatinecrème 2% als monotherapie. In het LUMC zijn topicale statines inmiddels de voorkeursbehandeling bij porokeratosen.

Pragmatisch behandelprotocol

De behandeling start doorgaans met simvastatinecrème 2%, tweemaal daags aangebracht. De meeste patiënten merken al effect binnen 2-4 weken. Tot nu toe tonen vrijwel alle door ons behandelde patiënten respons, waarbij het eindresultaat afhangt van de initiële ernst en uitgebreidheid. Na drie maanden volgt poliklinische controle, waarbij de dosering verlaagd kan worden naar eenmaal daags en persisterende laesies aanvullend worden behandeld, bijvoorbeeld met cryotherapie. Bij langdurig gebruik volstaat soms als onderhoudsdosering toepassing enkele keren per week. Aanvullend gebruik van ureum 10% crème als emolliëns en keratolyticum kan de resultaten verder verbeteren. Bij langdurig bestaande porokeratose kan er post-inflammatoir erytheem of post-inflammatoire hypo- en hyperpigmentatie resteren. Het is belangrijk om de patiënt hierover goed voor te lichten: het verdwijnen van de opstaande schilferende randjes is de belangrijkste klinische parameter om op te varen voor het beoordelen van de respons. De behandeling is echter niet curatief. Huidafwijkingen keren gemiddeld na 2-4 weken terug na het staken van de therapie.

Bijwerkingen van statinecrèmes

Topicale statines worden doorgaans goed verdragen. Ernstige bijwerkingen zijn niet gerapporteerd. Lichte roodheid, jeuk of irritatie kunnen optreden, maar zijn doorgaans mild en voorbijgaand. Bij intacte huid wordt de opname geschat op minder dan 1% van de aangebrachte dosis. In een studie met lovastatine bij patiënten met gedissemineerde superficiële actinische porokeratose werd geen meetbare systemische absorptie gevonden. [5] Systemische bijwerkingen, zoals myalgie, treden bij topicale toepassing in de regel dus niet op. Wel hebben wij inmiddels bij meerdere patiënten een aangetoonde contactallergie vastgesteld op simvastatine. Deze ontwikkelt zich vaak pas na weken tot maanden behandeling. Er kan in deze gevallen worden uitgeweken naar een andere topicale statine, zoals atorvastatine. Soms hebben patiënten echter een kruisovergevoeligheid voor andere statines.

Beschikbaarheid van statinecrèmes

Statinecrèmes worden magistraal bereid. Er zijn geen geregistreerde handelsproducten. De meest gebruikte is simvastatinecrème 2%. De crème kan worden bereid door tabletten fijn te malen en af te wrijven in een geschikte basis of via bereiding

uit de grondstof. Bereiding uit grondstoffen heeft de voorkeur, omdat sommige hulpstoffen in de tabletten, zoals butylhydroxyanisol (BHA), contactallergieën kunnen veroorzaken. Daarnaast is de crème bij bereiding uit tabletten aanzienlijk minder prettig in het gebruik: deze kan aanvoelen als 'scrub' door de mee afgewreven vaste stoffen en de rode kleurstof kan kleding en beddengoed roze verkleuren. Bovendien is het met tabletten lastig om concentraties boven de 2% te bereiken, omdat de crème dan te dik wordt door het hoge gehalte aan vaste bestanddelen. Aanvankelijk werd ook cholesterol toegevoegd om een mogelijk tekort aan eindproducten van de mevalonaatroute (zoals cholesterol) te compenseren, maar dit is niet noodzakelijk gebleken voor het therapeutische effect of het voorkomen van bijwerkingen. [6] Het verkrijgen van cholesterol van farmaceutische kwaliteit is daarnaast niet eenvoudig. Wij adviseren daarom om de statinecrème zonder cholesterol voor te schrijven.

Kosten

Statinecrèmes worden niet vergoed door de verzekering. De kosten zijn derhalve de belangrijkste praktische belemmering bij het voorschrijven van topicale statines, zeker als een patiënt een relatief groot lichaamsoppervlak moet insmeren. De kosten bij bereiding uit de grondstof bedragen ca. 50 euro voor 100 gram. Bereiding vanuit tabletten kan bij sommige bereidende apotheken nog wat goedkoper: ca. 100 euro voor 300 gram. Sommige apotheken bieden fors duurdere preparaten aan. Deze worden dan ook ontraden.

CONCLUSIE

Porokeratosen zijn klinisch heterogene keratinisatiestoornissen die berusten op pathogene varianten in genen van de mevalonaatroute. Conventionele behandelingen zijn doorgaans niet effectief. Topicale statines bieden perspectief in deze voorheen notoir lastig te behandelen huidaandoening met een hoge mate van patiënttevredenheid. Klinisch relevante verbetering treedt doorgaans op binnen twee tot vier weken. Vrijwel alle patiënten tonen respons. De behandeling is niet curatief en huidafwijkingen recidiveren na staken. Statinecrèmes worden magistraal bereid. Kies bij voorkeur voor bereiding uit de grondstof en zonder cholesterol. Topicale statines worden goed verdragen, maar contactallergieën kunnen optreden. Ook worden de crèmes niet vergoed. Desalniettemin zijn topicale statines een waardevolle toevoeging aan het therapeutisch arsenaal van de dermatoloog.

TREFWOORDEN

Porokeratose – mevalonaatroute - topicale statines – simvastatine - cornoid lamella

DANKBETUIGING

De auteur dankt prof. Remco van Doorn voor zijn commentaar op dit artikel.

LITERATUUR

1. Pietkiewicz P, et al. Porokeratoses — a comprehensive review on the genetics and metabolomics, imaging methods and management of common clinical variants. *Metabolites*. 2023;13(6):726.
2. Kostopoulos-Kanidakis KA, Kanidakis J. Porokeratoses: an update on pathogenesis and treatment. *Int J Dermatol*. 2025;64:62-71.
3. Akiyama M, et al. Nonsyndromic epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol*. 2025;193:619-641.
4. Ebbelaar CF, Badeloe S, Schrader AMR, et al. A large pruritic plaque in a patient with 2 kidney transplants. *JAAD Case Rep*. 2025;57:53-55.
5. Santa Lucia G, et al. Safety and efficacy of topical lovastatin plus cholesterol cream vs topical lovastatin cream alone for the treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2023;159(5):488-495.
6. Casale F, Walters N, Peach A, et al. Efficacy of topical cholesterol and statin combination therapy in the treatment of porokeratosis: a systematic review and meta-analysis. *J Drugs Dermatol*. 2023;22(12):1160-1165.

CORRESPONDENTIEADRES

Chiel Ebbelaar
E-mail: c.f.ebbelaar@lumc.nl