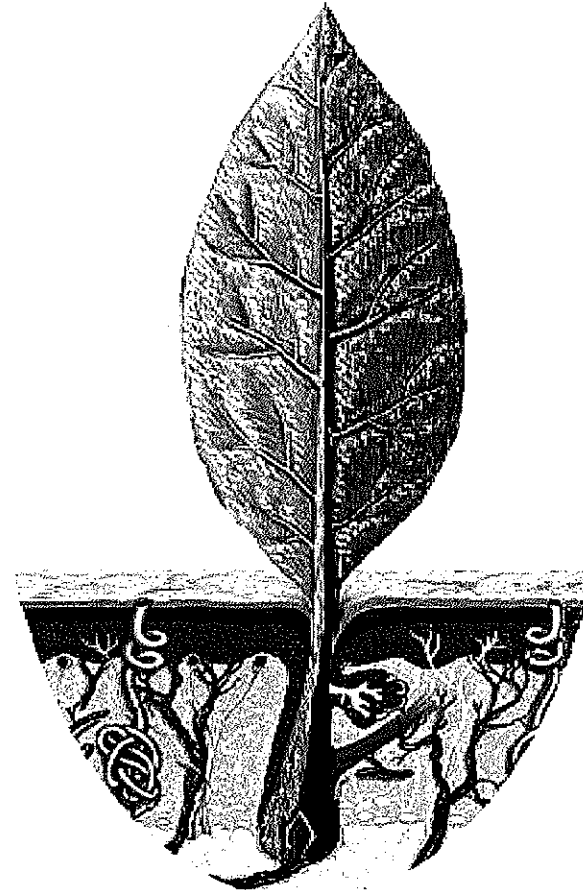


Licht beweegt de Huid



Rede uitgesproken door H.A. Martino Neumann
ter gelegenheid van de aanvaarding van het hoogleraarschap
Dermatologie en Venereologie aan het Erasmus MC

Rotterdam, 19 april 2002

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 0666

Erasmus MC
University Medical Center Rotterdam

Licht beweegt de huid

Rede uitgesproken door H.A.Martino Neumann
ter gelegenheid van de aanvaarding van het hoogleraarschap
Dermatologie en Venereologie aan het Erasmus MC
Rotterdam, 19 april 2002

Le seul véritable voyage, le seul bien de Jouvence, ce ne serait pas d'aller vers de nouveaux paysages, mais d'avoir d'autres yeux, de voir l'univers avec les yeux d'un autre.

Marcel Proust

Mijnheer de Rector Magnificus,
leden van het college van Bestuur van de Erasmus Universiteit
Rotterdam,
dames en heren hoogleraren en leden van de wetenschappelijke staf,
dames en heren studenten en voorts gij allen die door uw
aanwezigheid van uw belangstelling getuigt, zeer gewaardeerde
toehoorders,

Inleiding

Het plaatsje Pouilly-en-Bassigny in Lotharingen is voor Maastricht en Rotterdam van levensbelang. Immers hier ontspringt de Maas, één van de grote rivieren die Nederland doorsnijden en die beide steden gemeen heeft. Nog net geen 10 jaar geleden hield ik in Maastricht mijn eerste inaugurale reden, getiteld: "*Microgevolgen van macroafwijkingen*" ter gelegenheid van mijn benoeming tot hoogleraar in de dermatologie en flebologie. U zult zich afvragen waarom ik de Maas heb gevolgd tot praktisch het punt waar zij in zee verdwijnt. Waarom verruilt hij de Bourgondische stad Maastricht voor de werkstad Rotterdam en bovendien waarom een nieuwe inaugurale rede? Het antwoord is simpel: "De 'drive' tot vernieuwing en het besef en de wil deze afdeling op patiëntenzorg-, wetenschappelijk en onderwijsgebied toonaangevende te kunnen maken, verklaren samen met het welkom dat het Erasmus MC mij geboden heeft, waarom ik de reis stroomafwaarts heb gemaakt. Een nieuwe rede is duidelijk, het is een kans om in het openbaar over mijn hobby, namelijk de dermatologie, te spreken".

De huid is een groot orgaan en vormt de barrière tussen het comfortabele milieu interieur en de gevaarlijke buitenwereld. In tegenstelling tot alle andere organen is inspectie van het orgaan de huid met het blote oog voor iedereen goed mogelijk. Desalniettemin blijkt het waarnemen van huidafwijkingen veel moeilijker dan velen zich realiseren. Goethe was zich hier echter wel van bewust:

“Was ist dem schwerste von allen was dir das leuchtet dunkelt.
Mit dem Augen zu sehen was für den Augen der liegt”.

Zonlicht is een absolute, levensvoorwaarde scheppende factor. Zonlicht is het religieuze symbool vanuit de oudheid voor sterkte, autoriteit en majesteitelijkheid. In het tweede millennium voor Christus eerden de Egyptenaren de zonnegod Ra; duizend jaar voor Christus bouwden de Grieken een concept uit van onsterfelijke goden en hun sterfelijke boodschappers. Het idee van de Almachtige God, gepersonaliseerd door Zeus en diens zoon Apollo als God van de Zon werd in die dagen algemeen geaccepteerd. Apollo werd eveneens beschouwd als de vader van de geneeskunde, aangezien zijn sterfelijke zoon Esculapius de beroemdste arts in deze periode werd. In de dermatologie speelt licht een belangrijke rol. Wij kennen zonlicht met een genezend effect op huidziekten zoals psoriasis. Licht is noodzakelijk om bepaalde essentiële stoffen zoals vitamine D aan het lichaam toe te voegen. Echter deze gunstige eigenschappen staan in schril contrast met de invloed dat zonlicht heeft op de extrinsieke veroudering van de huid, waarbij het ontstaan van premaligne en maligne afwijkingen in toenemende mate de dermatologen vandaag aan het werk houden.

Dermatologie wordt niet alleen door licht, maar ook door de vraag vanuit de maatschappij gestuurd. Wanneer wij de zorgvraag nader analyseren, kunnen de volgende belangrijke aandachtsgebieden genoemd worden:

1. Oncologie
2. Inflammatie
3. Allergologie
4. Flebologie
5. Cosmetologie

Rotterdam kent bovendien de unieke situatie een grote en sterke venereologische polikliniek te bezitten.

Cosmetologie is een nieuwe hype voor de dermatologie, in binnen- en buitenland de snelst groeiende tak van ons vakgebied. Doordat zowel met high tech fysische als chemische en medicamenteuze methoden rejuvenation van de huid bewerkstelligd wordt, komt de dermatoloog automatisch binnen het gebied van de cosmetiek. Grenzen vervagen, wat vroeger nog als een medicinaal product beschouwd zou worden, is tegenwoordig een cosmetisch product. De markt wordt overspoeld met cosmeticaproducten waaraan farmacologisch actieve bestanddelen zijn toegevoegd. Wereldwijd is de tendens dat dermatologen meer en meer de kant van de cosmetiek opgaan. Financieel is dat vaak een aantrekkelijke stap, maar maatschappelijk gezien heb ik hier mijn bezorgdheid over. Er dreigt immers al een duidelijk tekort aan dermatologen en als de door ons opgeleide dermatologen steeds vaker de cosmetiek gaan bedrijven, blijft er voor de reguliere zorg te weinig mankracht over.

De uitdagingen voor de moderne academische dermatoloog worden gekenmerkt door een procesmatige aansturing van de zorgvraag. Echter, de zorgvraag is voor een groot gedeelte autonoom en kan nauwelijks door de individuele dermatoloog beïnvloed worden, toch moet de kwaliteit van het product hoog zijn. Er zijn 6 punten die sturing van dit zorgproces efficiënt maken:

1. Protocollaire geneeskunde
Steeds meer ontstaat er op basis van evidence based literatuuronderzoek de mogelijkheid om adequate richtlijnen te ontwikkelen. Deze richtlijnen welke veelal landelijk, soms ook in groter verband tot stand komen, kunnen op locatie uitgewerkt worden tot zorgprotocollen. Zij vormen een belangrijk uitgangspunt in de basiszorg welke door de afdelingen geboden wordt.
2. Hedendaagse behandeling
Behandelingen wisselen erg snel. Nieuwere therapieën zijn veelal efficiënter, de onderbouwing is meestal beter bewezen en worden veelal ook geïntroduceerd omdat minder bijwerkingen

optreden. Uiteraard moet niet met het badwater het kind worden weggegooid maar een hedendaagse, academische afdeling dient voorop te staan bij de ontwikkeling en de implementatie van nieuwe therapieën.

3. Patiëntvriendelijke omgeving

De patiënt zal centraal staan in de geneeskunde. Voor de patiënt is het van groot belang dat alle aspecten van de omgeving waarin de zorg geboden wordt een patiëntvriendelijk karakter hebben. Met de nieuwe bouwplannen van het Erasmus MC kan dat eindelijk ook voor de dermatologie van Rotterdam gerealiseerd worden.

4. Keten zorglijnen

Een academische afdeling staat niet op zichzelf. Enerzijds is er een directe input van de huisartsen, waarbij aansluiting gevonden wordt bij transmurale zorgprojecten zoals teledermatologie, teleconsulting en telebegeleiding. Dit laatste ook bijvoorbeeld voor wijkverpleegkundigen bij de ondersteuning van wondverzorging. Anderzijds vervult het academisch ziekenhuis zelf een belangrijke rol in second en third opinion consulten. Door gebruik te maken van specifieke second opinion spreekuren kunnen patiënten snel in analyse worden genomen en doorgaans ook weer snel terug verwezen worden.

5. Nursepractitioner

Het is niet meer van deze tijd dat medici alle handelingen zelf doen. Een groot gebied van de praktische uitvoering zoals allergologisch onderzoek, lichttherapie, laserbehandelingen, het verbinden van de ulcus cruris patiënten, het nemen van biopsieën en het doen van simpele excisies kunnen door gespecialiseerde verpleegkundigen worden uitgevoerd. Dit betekent een grote vermeerdering van de waarden en verantwoordelijkheden van de gespecialiseerde verpleegkundige.

Voor de dermatoloog schept het ruimte om op hoog specialistisch niveau te kunnen blijven functioneren en verkleint het de kans op het 'burnt out' syndroom.

6. Interne visitatie

Kwaliteitsbewaking is een continuüm. Dit dient in de zorgketen te worden ingebouwd, waarbij introspectie door middel van interne visitatie en analyse van eigen functioneren beoordeeld kan worden. Hiernaast speelt natuurlijk externe visitatie een cruciale rol. Deze externe visitatie dient enerzijds te lijden tot certificering, anderzijds tot adequate herregistratie van de medisch specialist.

Geschiedenis

Waar de dermatologie begon, is moeilijk aan te geven. Aannemelijk is dat wondverzorging, waarvan tekeningen teruggevonden zijn in prehistorische grotten, door de homo sapiens beoefend werd en waarschijnlijk een van de eerste medische interventies genoemd kan worden. Van Cleopatra weten wij dat haar dermatologie cosmetologie was, een onderwerp dat heden ten dage nog actueel is. Hypocrates (460-377 v Chr.) mag de uitvinder genoemd worden van het compressief verband bij het ulcus cruris venosum en Celcius paste voor dezelfde indicatie al de ambulante flebectomie toe, welke in de laatste twee decennia zo'n grote vlucht heeft genomen.

In navolging van Linaeus (1707-1778), die dacht de hele natuur in één taxonomie te kunnen vatten, van Sydenham (1624-1689) die al 100 jaar eerder propageerde dat ziekten op botanische wijze konden worden ingedeeld en met dank aan De La Croix Voisier de Sauvage (1706-1767) die in 1731 een ziekteflora had uitgegeven, stelden 18^e eeuwse medici een nieuwe classificatie in huidziekten op, gebaseerd op een primair morfologische definitie.

Zoals de toonzettingen van zijn latere buurman, Wolfgang Amadeus Mozart, heeft Jozef Jacob Plenck, als dermatoloog avant la lettre, een handleiding opgesteld van bepaalde composities der natuur.

Plenck (1738-1807), Weens medicus en erudiet veelschrijver had de goede ingeving een tot in die tijd toegepaste maar onbruikbare indeling van huidziekten naar lokalisatie te vervangen door een empirisch vastgestelde indeling. Hij maakte dit openbaar in zijn doctrina: de morbus cutaneis van 1767. De Engelsman Robert Wilan (1757-1812), wel de ultieme vraagbaak voor zijn medische vakbroeders genoemd, en zijn landgenoot, leerling, medewerker en

opvolger Conlas Beetman (1778-1821) borduurden op het stramien van Plenck voort. De Duitser Paul Gerson Unna (1850-1929) die in Wenen de kliniek had geleerd van Ritter F. von Hebra (1816-1880) en M. Kaposi (1837-1902) is een dermatoloog die een volgende, belangrijke stap zette. Hij had de microscopie, een nieuwe techniek in die dagen, van Auspitz geleerd en combineerde dat met zijn eminente klinische blik. Zijn instituut te Hamburg, het dermatologicum, verwierf daardoor internationale roem. Talrijke medici uit alle windstreken kwamen daar gedurende 6 maanden een stage volgen, waardoor de nieuwe ideeën van Unna wijd en zijd verspreid werden. Daaraan droegen ook zijn boeken bij evenals zijn trouwe aanwezigheid op de in de 19^e eeuw op gang gekomen internationale congressen (de eerste in Parijs in 1889). Zijn magistraal gecomponeerde microscopische synthese verwoordt in "*Histologie der Hauterkrankheiten*" heeft de grondslag gelegd, waarop door anderen succesvol is voortgebouwd.

Wetenschap vangt aan met indeling, rangschikking en ordening: kortom classificatie. Voor huidziekten met een ruime variatie aan morfologische verschijnselen is een goede indeling een eerste vereiste.

De Franse dermatoloog F.J. Darrier (1856-1938) is de vader van de efflorescentieleer: het dermatologisch alfabet oftewel de vertaalslag van visuele waarneming in rangschikking van de morfologische elementen.

Europa, de bakermat van de post renaissance dermatologie, kan haar leidende rol tot vlak na de tweede wereldoorlog handhaven. De Amerikaanse dermatoloog M.B. Sulzberger (1895-1983) betekent echter een nieuwe frisse wetenschappelijke aanpak wat de Philadelphiaschool meteen leidend maakt. Kende Europa de Weense en Parijse school, zo kenden de Verenigde Staten de New Yorkse autoritaire school en de liberale en zich steeds weer in verwondering afvragende Philadelphiaschool.

Het kabinet, zoals de Fransen hun medische praktijk noemen, werd in de jaren 30 gedomineerd door infectieziekten: mycosen waaronder favus, vele bacteriële aandoeningen en natuurlijk gonorrhoe en syfilis.

Wij zien het palet van ziekten waarover de dermatoloog zich buigt gedurende de loop van de vorige eeuw veranderen.

Majeure doorbraken in de dermatologie:

- De introductie van de microscopie (Unna 1850-1929, Wenen)
- Mycologie (R.J.A. Sabouraud 1864-1938, Parijs)
- Röntgentherapie, waaronder favus, chronisch inflammatoire dermatosen en oncologie (Röntgen 1895)
- Salversan behandeling voor syfilis (Ehrlich en Huter, 1910)
- Penicilline (introductie door Mahoney en Harris, 1943)
- Immunologie en fotobiologie (Parrish PUVA-therapie 1974)
- Toegepaste moleculaire biologie (heden)

Tijdens de algemene vergadering van de Nederlandse Maatschappij van Geneeskunst op 7 juli 1896 ontvouwde Schelhorst zijn plan om een vereniging op te richten van huidartsen in overeenstemming met de al bestaande verenigingen van speciale artsen. Op 26 oktober 1896 werd daadwerkelijk tot de oprichting overgegaan.¹ In 1917, een en twintig jaar na de oprichting van de Vereniging voor Dermatologie splitste deze zich in tweeën: dermatologie en urologie. Door betere narcose technieken was het bougiegeren van urethrastructuren niet meer de enige behandeling van de complicaties van gonorrhoe. Operatieve ingrepen werden mogelijk en het specialisme urologie ontstond zo in Nederland. De introductie van penicilline voor bacteriële infecties en griseovulvine voor schimmelinfecties hebben het aanbod van ziekten in het kabinet van de dermatoloog aanzienlijk veranderd. Vooruitlopend op de spraakmakende successen van de immunologie beschreef de Groningse hoogleraar M. Ruiters (1900-1974) de vasculitis allergica, een immuuncomplex vasculitis *avant la lettre*. De Amsterdamse hoogleraar en mijn opleider Rudie Cormane (1925 - 1987) behoorde tot de kleine internationale groep dermatologen die de link legde tussen de zich snel ontwikkelende immunologie en belangrijke huidziekten, zoals de levensbedreigende pemphigus, maar ook andere blaarziekten als lupus erythematoses en vasculitis. Het aantonen van eerst immuuncomplexen en later van *in vivo* gefixeerde antilichamen door middel van immunofluorescentie technieken was een ware revolutie binnen de medische wereld en binnen de dermatologie in het bijzonder. Logisch dat vervolgens antigeen detectie plaatsvond. Zelf heb ik mogen bijdragen aan het aantonen van het hepatitis B-virus in de cutane microcirculatie bij patiënten met een type III reactie als onderdeel van een foudroyant verlopende hepatitis B-infectie. Schapen erythrocyten maakten voor het eerst een splitsing tussen T- en B-lymfocyten mogelijk. Veel inflammatoire dermatosen zoals psoriasis, atopisch eczeem en lichen planus zijn T-cel gemedieerde ziekten; de auto-immuunziekte pemphigus is mede B-cel gemedieerd.

Is mijn generatie nog opgegroeid met het post tweede wereldoorlog ideaal, namelijk dat de mens ongeacht zijn genetisch verleden

¹ Traditioneel wordt 25 oktober 1896, de dag van de constituerende vergadering, als oprichtingsdatum van de vereniging beschouwd.

bepaald wordt door het milieu waarin het individu wordt groot gebracht, zo blijkt bij de aanvang van het derde millennium dat ons genetisch reservoir belangrijker is dan ooit. Het genoom is inmiddels ontrafeld, maar gebrek aan kennis van de gevolgen van genetische afwijkingen vraagt om nader onderzoek. Inmiddels is de lijst van al die dermatosen waarvan het genetische defect bekend is te lang om op te noemen.

De spelers in het veld

Dermatologie is het grootste medische specialisme met ruim 2 m² vel en enkele duizenden ziekten die onze huid zowel functioneel als visueel kunnen veranderen.

Ik zal drie belangrijke spelers, ieder representatief voor één van de vele segmenten van de dermatologie met u bespreken:

A. Zeldzaam maar boeiend

Aangeboren huidafwijkingen hebben altijd tot de verbeelding van de mens gesproken, soms dodelijk, soms monstrueus en altijd geestelijk en lichamelijk invaliderend. Sommigen stelden zich ten toon op kermissen en verdienden daarmee hun brood.

De groep genodermatosen, gekenmerkt door een Mendeliaans overervingpatroon is heel uitgebreid doch de meeste ziekten an sich zijn zeldzaam.

Laat ik u meenemen naar een meisje met een grillige, wat wervelend over de huid verlopende, wratachtige, uitgerekte huidafwijking in de hals, op de buik en het bovenbeen. De diagnose epidermale naevus is snel gesteld. Histopathologie laat de kenmerkende afwijkingen van hyperkeratotische epidermolyse zien. Zij bevalt van een kind met roodheid, blaren en erosies: ichtyosis bullosa congenita. Het kind sterft. Dit menselijke drama kunnen wij tegenwoordig verklaren. De epidermolytische hyperkeratose is een uiting van een genetisch mozaïcisme. Indien de DNA-afwijking van de klinisch zo onschuldige epidermale naevus ook in de gonade zit, zal het volledige en doorgaans letale ziektebeeld ontstaan. Het genetische defect kennen wij, het leidt tot mutaties in keratine 1 en 10 en daardoor tot verlies van structuur. Compensatoir ontstaat er een verhoogde expressie van keratine 6 en 16 en

epidermale groeifactor (EGF) waaruit de hyperproliferatieve staat van de huid en daarmee de epidermale naevus verklaard kan worden.

Bij ichtyosis bullosa is de barrière tussen het veilige milieu interieur en het gevaarlijke milieu exterieur, met boven beschreven fatale gevolgen, doorbroken. Prenatale diagnostiek op moleculair niveau, waarbij het keratine 10 defect kan worden vastgesteld, is thans mogelijk, waardoor, mits de epidermale naevus op tijd gedetecteerd wordt, een drama zoals hier geschetst, voorkomen kan worden.

Genodermatologie is van nu af aan moleculaire biologie in de spreekkamer.

B. *Dagelijks maar moeilijk*

De kern van het kabinet van de dermatoloog en daarmee zijn dagelijks werk wordt gevormd door de inflammatoire dermatosen: psoriasis, atopisch eczeem, lichen planus, necrobiosis lipoilica, granuloma annulare, alopecia areata, enz. Midden jaren 70 van de vorige eeuw verscheen een artikel in de New England Journal of Medicine dat de dermatologie ingrijpend veranderde. Psoralenen, bekend van de bergamot plant, werden toegepast in de parfumindustrie om geuren beter te kunnen vasthouden. Oude dermatologen kennen het beeld van onder zonlicht ontstane hyperpigmentatie juist op de plaats waar het parfum wordt aangebracht, de zogenaamde Berloque dermatitis. UVA-licht gaf samen met psoralenen hyperpigmentatie, maar ook een aanzienlijke verbetering van psoriasis. Snel bleek dat deze therapie, bekend geworden als PUVA-therapie, een immunomodulerende behandeling is en daarmee lag de weg open voor enerzijds ambulante behandeling van de inflammatoire dermatosen en anderzijds voor uitgebreid immuunfotobiologisch onderzoek. PUVA-behandeling is eigenlijk fotodynamische therapie, maar de literatuur spreekt over fotochemotherapie. Andere vormen van lichttherapie zoals UVB, en vooral smalspectrum UVB, hebben ook hun weg naar de dermatoloog gevonden. Koud lichttherapie met UVA-1 licht is de nieuwste ontwikkeling en zal nog voor de zomer in het

Erasmus MC operationeel zijn. Het licht schijnt op deze wijze genezend op de huid.

Vijf jaar na de introductie van de PUVA-therapie verschijnen in de editie van 6 september 1979 van eveneens de New England Journal of Medicine 3 brieven over huidkanker na PUVA-therapie. Eén daarvan is van dezelfde groep die de behandeling introduceerde. Natuurlijk was de relatie zonlicht en huidkanker bekend, toch kwam deze complicatie nog onverwacht: immers het langgolelige UVA-licht werd in tegenstelling tot het UVB en het ultra korte UVC als niet carcinogeen beschouwd. Psoralenen binden zich in de celkern en worden door UVA licht geactiveerd. Mutaties lijken dan ook niet uitgesloten. Het is de fotodynamische reactie tussen psoralenen, DNA en licht waarop de dermatologen zich verkeken hebben. Historisch gezien is dit ook de tijd dat een bruine huid met gezondheid werd geassocieerd.

Ons natuurlijk zonnenspectrum kent zowel langgolig ultraviolet licht (UVA) als kortgolig ultraviolet licht (UVB). Het extrakorte ultraviolette licht, het UVC wordt door de ozonlaag in principe volledig uitgefilterd. Het UVB wordt geabsorbeerd door het menselijke DNA en geeft daarom directe DNA-schade. Het UVA-licht vormt vrije radicalen waardoor via dit mechanisme DNA-schade optreedt. Opvallend is dat bij nauwkeurig onderzoek van huid dat aan zonlicht blootgesteld werd, ontstekingsinfiltraten (inclusief de aanwezigheid van mestcellen) kunnen worden gevonden. Men spreekt dan in plaats van licht verouderde huid ook wel over heliodermatitis. Het ontstaan van huidkanker door zonlicht wordt deels verklaard door de schade op het epidermale DNA maar het effect van het zonlicht reikt verder. Er is bij de cumulatieve lichtveroudering een afname van Langerhanscellen en melanocyten en een geringer DNA-repair mechanisme. Preventie is hier het sleutelwoord. Men is nooit te oud om met zonbeschermende crème te beginnen. Ook bij vergevorderde lichtveroudering van de huid treedt bij intensief gebruik van deze zonbeschermende crèmes regeneratie van onder andere de lamina elastica op als uiting van effectiviteit van deze crèmes. Het gevaar schuilt

echter in het feit dat patiënten denken dat zij, beschermd door deze crèmes, langer in de zon kunnen zitten. Dat is uiteraard niet waar.

Het licht beweegt de huid: het is een medisch dilemma de balans tussen gezond genezen en teveel UV-schade in evenwicht te houden.

Onze visie over omgang met zon en kunstlichtbronnen dient dan ook herzien te worden.

C. *Belangrijk maar slecht herkend*

Charpy en Audier schreven al in 1956 dat "de lijdensweg van de post-trombotiker begint op de dag dat hij zogenaamd genezen het ziekenhuis verlaat".

Diep veneuze trombose komt veel voor: 1:1000 per jaar. Velen ontwikkelen een post-trombolisch syndroom. Compressietherapie met medisch elastisch therapeutische kousen reduceert de incidentie van het post-trombotisch syndroom aanzienlijk. Het *ulcus cruris venosum* dat 1% van de kosten van de gezondheidszorg consumeert is voor 50% gestoeld op trombose en voor de andere helft op primaire varicosis. U begrijpt het al. Wanneer alle mensen met spataderen adequaat behandeld zouden worden, waarbij een functionele selectie gemaakt zou moeten worden tussen haemodynamische afwijkingen en cosmetisch storende varices, zou reeds de helft van de kosten voor het open been bespaard worden. Maar ook aan de post-trombotische kant is winst te behalen. Goede compressietherapie, adequate ontstolling en voor geselecteerde gevallen enzymatische trombolyse zullen de incidentie van het post-trombotisch syndroom kunnen verminderen. Binnen het Erasmus MC zal gewerkt worden aan verfijning van niet-invasieve diagnostiek, waarbij de nadruk ligt op haemodynamisch functionele metingen. Voorts dient de elastische kous beter technisch gedefinieerd te worden, waardoor nieuwe meer functionele modellen gemaakt kunnen worden.

Bij niet gerekanaliseerde trombi in de grote venen komt desobstructie en stenting in aanmerking. Met een vernieuwde blik op de drie etage varicosis, waarbij embolisatie vaak de

gecompliceerde operatie voor bekkenvaricoses kan vervangen, is een weinig belastende techniek binnen ons bereik gekomen. Intraveneuze lasercoagulatie en echosclerose met schuim zijn de eerste innoverende technieken die binnen het Erasmus MC geïntroduceerd zullen worden om de strijd tegen complicaties van veneuze insufficiëntie aan te binden. Door samenwerking te zoeken met grote perifere klinieken zal de academische taak gewaarborgd worden, omdat door deze samenwerking het academisch bedrijf niet verstopt raakt door de routine zorg. Een dergelijke interactie zal een wederzijds bevruchtend effect hebben.

Ik zal aandacht blijven vragen voor de flebologische problematiek, welke maatschappelijk en medisch nog steeds een ondergeschoven kind is.

De virtuele jonge dokter

De opleiding tot dermatoloog beschouw ik als een van mijn belangrijkste taken. Hier ligt immers de toekomst voor ons vak. Ik neem u nu mee naar de virtuele jonge dokter, die zojuist een start heeft gemaakt op een afdeling dermatologie.

Die jonge ambitieuze assistent zal waarschijnlijk een vrouw zijn, want momenteel is 80% van onze 1^{ste} jaars studenten geneeskunde van het vrouwelijke geslacht. Die toekomstige vrouwelijke specialist zal, georganiseerd als zij is, vaste werktijden gaan hanteren. Wij, post tweede wereldoorlog babyboomers, moeten hier nog wel aan wennen.

Onze ondernemende jonge dokter, laten wij haar Eva noemen, wil graag de achtergrond van huidkanker ontrafelen om uiteindelijk tot een genterapie te komen. Ik zal u meevoeren naar de wereld die zij binnenstapt. Zij zal 3 belangrijke stappen nemen:

1. Het gen of genen isoleren dat verantwoordelijk is voor huidkanker.
2. Een transgeen muismodel ontwikkelen om te bewijzen dat deze genen ook daadwerkelijk voor huidkanker verantwoordelijk zijn.
3. Een genterapie ontwikkelen om huidkanker te behandelen.

Ik zal deze stappen nader voor u belichten.

- a. Eva zal monsters nemen van huidkanker bij haar patiënten en met de “laser capture microdissection techniek” individuele cellen isoleren en analyseren. Zij zal de huidkankercellen vergelijken met gezonde huidcellen. Doordat daadwerkelijk individuele cellen geïsoleerd kunnen worden zal Eva DNA van één individuele kankercel kunnen analyseren. Realiseert u zich goed dat het werkelijk mogelijk is slechts één tumorcel te isoleren en deze cel vervolgens verder te bewerken.
- b. Eva verwacht mutaties in het *zonvakantiegen* dat zij verantwoordelijk houdt voor huidkanker. Zij zal een PCR amplificatietechniek gebruiken om het *zonvakantiegen* te isoleren en te klonen. Zij kan hierdoor van één stukje DNA na slechts 5 cycli vele miljarden kopieën krijgen voor nader onderzoek. Zo komt zij aan voldoende materiaal vanuit één kankercel om haar onderzoek voort te zetten.
- c. Vervolgens zal zij door gebruik te maken van een automatisch fluorescentie sequentie scansysteem dit DNA laag voor laag ontrafelen en in kaart brengen. Hiermee krijgt zij een goed beeld van de specifieke samenstelling van dit stukje huidkanker DNA.
- d. Eva wil vervolgens graag weten of mutaties in het *zonvakantiegen* aanleiding geven tot toename van het *zonvakantie* messenger RNA, omdat de hieraan gekoppelde eiwitproductie huidkanker kan veroorzaken. Een reverse transcriptase PCR zal zij gebruiken om RNA uit deze cellen te isoleren en te vermenigvuldigen, waarna het RNA langs de omgekeerde weg omgezet wordt in DNA dat dan weer met een kwantitatieve real-time PCR vermenigvuldigd wordt.
- e. Onze jonge dokter Eva zal ook willen weten of er naast het *zonvakantiegen* andere verhoogde of verlaagde gen expressie bestaat bij huidkanker. De microarray analyse staat haar ten dienste om duizenden genen in

huidkankercellen te vergelijken met gezonde huidcellen.

- f. Eva wil nu graag weten of haar *zonvakantiegen* in staat is huidkanker te veroorzaken als dit in huidcellen wordt binnengebracht. Zij zal hiervoor een transgene muis ontwikkelen, die selectief het *zonvakantiegen* tot expressie brengt.
- g. Tenslotte zal Eva een gentherapie willen ontwikkelen door tumorsuppressor genen te introduceren in de genen van de huidcellen *in vivo*. Hiervoor zal zij een virale vector gebruiken.

Dames en heren, dit is geen science fiction maar de moderne manier van denken in de geneeskunde. Natuurlijk is de werkelijkheid nog veel ingewikkelder, maar de genoemde technieken worden allemaal reeds met succes toegepast. Het zal nog wel even duren voordat Eva met succes al deze studies heeft afgesloten maar het illustreert goed wat de moleculaire biologie voor de dermatologie kan betekenen. Het heeft ons inzicht fundamenteel gewijzigd en gentherapie is inmiddels toegepast bij patiënten met familiäre ichtyosis.

Hedendaagse dermatologie

Twee totaal verschillende huidziekten bepalen voor een groot deel het gezicht van het kabinet van de hedendaagse dermatoloog: huidkanker en chronische veneuze insufficiëntie. Beide zijn ziekten die met veroudering te maken hebben.

Zonlicht is enerzijds samen met zuurstof cruciaal als levensscheppende factor maar anderzijds verantwoordelijk voor ongewenste huidverandering en voor bijna alle vormen van huidmaligniteiten. Voor het maligne melanoom, de belangrijkste doodsoorzaak in de 4^e levensdecade, is vooral de expositie aan zonlicht op zeer jonge leeftijd belangrijk voor de inductieve werking op de melanocytair naevus. Voor niet-melanoom huidkanker is vooral de accumulatie van zonlicht gedurende de totale levensloop verantwoordelijk, maar ook hier geldt dat expositie onder de leeftijd van 20 jaar zwaarder weegt dan die op latere leeftijd. UV- en speciaal UVB-licht wordt specifiek geabsorbeerd door het

menselijke DNA. Doordat het suppressor gen p 53 tot expressie komt zal de celcyclus stil gelegd worden en kan het intracellulair aanwezige DNA reparatiesysteem de schade herstellen. Duurt deze reparatie te lang dan zal ditzelfde gen p 53 de cel in apoptose brengen en is eveneens het gevaar geweken. Wij konden aantonen dat al na één uur Hollandse zon een krachtige overexpressie in gezonde huid plaatsvindt van dit p 53 gen als maat van DNA-schade. Goede antizonnebrandmiddelen, op de juiste manier toegepast, blijken in staat te zijn dit effect voor bijna 100% te blokkeren.

Zelfs wanneer de huid met slechts eenmaal de minimale erytheem doses UV-licht wordt aangestraald, vindt activatie plaats van de EGF receptor. Dit inactieveert het actieve proteïne-1 (AP-1) in de kern van de cellen waardoor het fragiele evenwicht verstoord wordt. Naast een direct effect op het DNA leidt dit ook tot transcriptie van collagenase enzymen waardoor een afname ontstaat van pro-collageen en collageen. AP-1 activeert de expressie van C-Fos terwijl het C-Jun geactiveerd wordt door UV-licht. Bij het gebruik van retinoïden wordt het C-Fos hersteld wat een gunstig effect heeft op de collageensynthese. Inmiddels weten wij ook dat de vitamine A-zuur receptor hier een essentiële rol speelt. Retinoïden voorkomen de C-Jun eiwitten inductie en daarmee inhibitie van collagenase en de vorming van normale pro-collageen 1 gen expressie. Dit blijkt preventief te werken tegen het voorstadium van huidkanker namelijk keratosis actinica. Ook bij de intrinsieke veroudering van de huid speelt de opregulering van het C-Jun een essentiële rol. Hier neemt de pro-collageen 1 gen expressie af. Hoewel er veel mogelijkheden zijn om UV-schade te repareren is reparatie nooit perfect. Men spreekt dan ook van een zonlitteken in de huid.

Zonlicht heeft ook een immuunsuppressief effect: de antigeen presenterende cel in de huid is de Langerhans cel, deze dendritische cel wordt negatief in functie beïnvloed door zonlicht waardoor de cel gemedieerde afweer verstoord raakt. Wij weten dat deze reactie belangrijk is bij de verdediging tegen vooral de precancereuze conditie, die wij keratosis actinica noemen en het spinaalcelcarcinoom. Zij die veel lichttherapie hebben gehad en immuun gecompromitteerde patiënten ontwikkelen vooral deze vormen van huidkanker. De dramatische stijging van huidkanker heeft te maken met ons veranderd zongedrag. Graag gaan wij in

Spanje in de volle zon zitten, terwijl Spanjaarden zelf de schaduw verkiezen. Maar ook het omdraaien van de bevolkingspiramide, de vergrijzing, draagt fors bij tot dit probleem.

De gemiddelde Nederlandse dermatoloog behandelt heden ten dage iedere werkdag patiënten met een dermato-oncologisch probleem. Het basaalcelcarcinoom is de meest voorkomende maligne tumor in het Kaukasische ras en de incidentie is nog steeds stijgende. Het probleem van deze tumor is niet zozeer het vermogen om uit te zaaien maar zij kent een lokaal agressieve groeiwijze, waarbij geen enkele anatomische grens gespaard blijft. Uitgaande van het concept dat deze tumor per continuïtatem groeit, ontwikkelde Mohs in Wisconsin een operatietechniek waarmee horizontale microscopische coupes verkregen worden. Deze techniek maakt het mogelijk om per segment zichtbaar te krijgen waar nog tumorweefsel is achtergebleven. Hierdoor hoeft alleen daar waar nodig verder te worden geopereerd. Een operatietechniek die dermatologen op het lijf geschreven staat. Het geduld dat de dermatoloog eigen is, gekoppeld aan het feit dat slechts minimaal gezond weefsel wordt opgeofferd en er geen andere behandeling bestaat met een dergelijk hoog curatie gehalte, bracht mij er indertijd toe deze operatie in Nederland te introduceren. Het Erasmus MC, waar inmiddels met succes de Mohs operatie op het routine programma is gezet, zal een leidende rol op dat gebied kunnen gaan vervullen.

Vond eerst fixatie *in vivo* plaats, waardoor uitsluitend genezing per secundam mogelijk was, nu passen wij de verse weefselvariant toe en worden patiënten na de in opzet curatieve ingreep direct door ons verder behandeld met een van de vele geëigende chirurgische technieken om een huiddefect te sluiten. Duizenden patiënten hebben wij inmiddels in Nederland volgens deze methode behandeld.

Aangezien er in het basaalcelcarcinoom een evenwicht is tussen proliferatie en apoptose, zou apoptose inductie therapeutisch kunnen werken. Wij waren in staat om van het uit knoflook gewonnen ajune te bewijzen dat *in vitro* zowel als *in vivo* basaalcelcarcinoom cellen massaal in apoptose gaan. Dit is nog geen oplossing voor het probleem maar bewijst dat de ingeslagen weg een goede is. Hoewel preventie niet erg ondersteund wordt door de gezondheidsautoriteiten zullen wij hier toch verder aandacht aan

moeten besteden. Het aandeel oncologie zal binnen het dermatologisch kabinet voorlopig blijven groeien.

Naast primaire en secundaire preventie kunnen wij de huid verjongen. Agressief door middel van ablatieve technieken als chemische peeling en zowel CO₂ als Erbium: Yag-laser resurfacing, minder agressief met α -hydroxyzuren, vitamine-A-zuur producten, immunomodulatie (imiquimod), apoptose-inductie en mogelijk ook de nonablatieve laser en intense pulsed light technieken.

Naast rejuvenation ter preventie van huidkanker wordt de dermatoloog in toenemende mate geconsulteerd om het kwalijke effect van het zonlicht op het uiterlijk te herstellen. De vier R's voor rejuvenation zijn: relax, refill, redrape en resurface. Hoewel al deze technieken tegenwoordig tot het dagelijkse palet van de dermatoloog behoren, is er een overdreven aandacht voor de oppervlakkige rejuvenation. In de praktijk blijkt dat bij het verouderen van het gezicht er een ongunstige verhouding ontstaat tussen schaduw en lichtpartijen. Zelfs een facelift geeft nog steeds teveel schaduwpartijen. Vandaar dat gezocht wordt naar andere mogelijkheden waarbij de relatieve gelaats veroudering de sleutel lijkt te vormen. Naast de veroudering ten gevolge van licht op epidermale en dermale structuren wordt aandacht besteed aan de verhouding in het gezicht tussen gedeeltelijke atrofie en gedeeltelijke hypertrofie van het vetweefsel. Secundair hieraan ontstaat een surplus aan huid dat nog versterkt wordt door het afnemen van de elasticiteit van het huidweefsel. De oplossing voor dit probleem is een structurele panfacial-filling met eigen vet gecombineerd met een selectieve microliposuctie. Hierdoor zullen de schaduwpartijen in het gezicht afnemen en veel meer lichtreflecterende partijen overblijven. Een dergelijk totaal concept over veroudering verandert ons hele denken over de veroudering van de huid. Naast het vaststellen van de huidleeftijd zullen wij ons nu ook moeten gaan buigen over de leeftijd van het subcutane weefsel.

Hoewel CO₂ en Erbium: Yag-lasertechnieken, welke beide gestoeld zijn op verdamping van de oppervlakkigste lagen van de huid en een meer of mindere inwerking van de daarbij ontstane hitte op het dermale collageen, als krachtigste therapeuticum voor rejuvenation gelden, zijn er nieuwe technieken ontwikkeld waarbij nonablatieve

rejuvenation een cruciale rol speelt. Bijvoorbeeld door gebruik te maken van intense lichtsystemen, geen lasers maar flitslampen, waarbij door afbreekfilters het licht onder de 560 nanometer kan worden verwijderd, met interessante pulssettingen, zoals een initiële puls van bijvoorbeeld 2,4 msec met een wachttijd van 10 msec, gevolgd door een pulse van 6 msec, worden verschillende doelen in één keer bereikt. Dit licht is namelijk al het licht wat zich boven de 560 nanometer bevindt. Dit betekent dat dit licht een invloed heeft op bloedvaten (target erythrocyt bij 585 nanometer), op onregelmatige pigmentatie en indirecte hitte veroorzaakt, waardoor niet alleen een direct effect op het collageen verkregen wordt maar ook macrofagen geactiveerd worden, die door middel van cytokineproductie de fibroblasten stimuleren tot de vorming van nieuw collageen en elastine. De Amerikanen benaderen sterk het niet-invasieve aspect van deze behandeling en de voordelen daarvan op het ontvangen van deze behandeling, waarvoor zij een nieuw begrip geïntroduceerd hebben: "no downtime". Dergelijke rejuvenation behandelingen, die wel een aantal malen herhaald moeten worden, worden dan ook gepropageerd als behandelingen voor in de lunchpauze.

De zorg voor de medische zorg

Dermatologie is onlosmakelijk verbonden met vele andere specialismen en de eerste lijn. Ons zorgstelsel is deels meegenomen in het politieke polderdenken. Deregulering en privatisering hebben tot een flexibiliteit van economische spankracht geleid en langzaam vraagt de maatschappij zich af waar de grenzen van privatisering liggen. De geneeskunde wordt echter nog steeds op strenge wijze vanuit Den Haag aangestuurd. Het wegnemen van de prikkel "loon naar werken", de starre budgetten, het ontbreken van wetenschappelijk onderbouwde zorgplannen laten hun sporen pijnlijken na: een dreigend artsen tekort, meer administratie voor de arts waardoor de effectieve tijd voor patiëntenzorg sterk afneemt, onvoldoende implantatie van nieuwe technieken, lange toegangstijden en wachtlijsten zijn voor een van de welvarendste landen ter wereld dagelijkse kost. Patiënten gaan steeds vaker de grens over. Meestal voor hogere kosten wordt daar adequate zorg geleverd, wel ten koste van het nationale budget. Beter ware het in vernieuwing van ons eigen zorgsysteem te investeren.

De budgettering werkt als een te nauw korset en de patiënt komt daardoor in ademnood. De op handen zijnde en alom geprezen DBC-politiek zal niet de oplossing bieden. Dit systeem is eerder een verkapte vorm van uurloonsystematiek dan van inhoudelijke zorgplanning. Het feit dat aan het Erasmus MC een patiënt 3 maanden moet wachten voor een standaard consult dermatologie illustreert dat ons systeem ziek is. Geen mens wil 3 maanden wachten om van zijn jeuk verlost te worden. Dit leidt tot allerlei noodoplossingen die op zich weer onnodig veel geld kosten ten gevolge van verkeerde, maar goed bedoelde prescripties uit de eerste lijn en spoedconsulten bij dermatologen wat de normale consultaties weer verstoort. Indien deze tendens zich voortzet, zal de dermatoloog straks nog alleen maar spoedconsulten doen en blijft er geen tijd over voor de reguliere zorg. Zorgverzekeraars dragen zeker niet bij tot de oplossing van de problematiek. Laserbehandelingen worden alleen vergoed voor congenitale misvormingen, terwijl inmiddels goede lasersystemen voorhanden zijn, die een breed scala van huidziekten doeltreffend kunnen behandelen. Echter geen vergoeding, geen apparaat, zo redeneert de doorsnee ziekenhuisdirectie. De Nederlandse dermatologische patiënt profiteert daardoor onvoldoende van wat de technologie te bieden heeft. De ulcus cruris patiënt mag slechts 2 paar elastische kousen per 14 maanden voorgeschreven krijgen. Wie van u doet het met 2 paar sokken per 14 maanden? Erger nog, het recidief ulcus, dat ontstaat wegens het functieverlies door gebruik van deze kousen, mag wel voor veel geld 3 maanden tijdens een ziekenhuisopname genezen, om dan weer in de starre regels terug te vallen en na kortere of langere tijd weer nodeloos te recidiveren. Zorgverzekeraars zijn dus penny wise en pound foul.

Het zorgsysteem zelf is ziek. Genezing zit in wetenschappelijk onderbouwde zorgplannen, rekening houdend met onderbouwde zorgconcepten en rekening houdend met de samenstelling van onze maatschappij: multicultureel en vergrijzend. Overbodige administratie dient weggenomen te worden bij de artsen, en verpleegkundigen moeten meer betrokken worden bij actieve zorg. De verlengde arm constructie binnen de wet BIG zal het medische beroep weer aantrekkelijk moeten maken. Het verleggen van zorgtaken naar gespecialiseerde verpleegkundigen zal de dermatoloog de kans geven meer diepgang in het consult te leggen

en zijn tijd aan echte specialistische zorg te besteden. Natuurlijk zal de zorg marktconform moeten worden beloond. De dagen van Florence Nightingale zijn voorbij.

Hoewel er bij zojuist afgestudeerde artsen momenteel veel belangstelling bestaat om zich te specialiseren in de dermatologie, zal het tekort aan dermatologen voelbaar worden. Vooral op de academische afdelingen, waar de verdiensten aanzienlijk lager zijn dan in de periferie, zal dit snel aan den lijve ondervonden worden.

Te weinig opleidingsplaatsen, steeds meer parttimers, meer tijd per consult door steeds mondiger patiënten, maar ook de gevolgen van de WGBO en geavanceerde behandelingstechnieken zijn debet aan dit tekort. De opleidingscapaciteit, mits de overheid hier geld voor beschikbaar stelt, kan gemakkelijk omhoog, zeker als er samenwerking wordt gezocht met grote perifere klinieken.

De verantwoordelijkheid ligt bij de beroepsvereniging, de overheid en de ziekenhuisdirecties. Een helder tripartiete strategieplan is een must om het dreigende tekort aan dermatologische zorg te pareren.

Quo Vadis? Wat mogen wij verwachten van de dermatologie bij de start van de 21^e eeuw?

I. De dermatoloog als onderdeel van het Zorgstelsel

Naast de contacten met de eerste lijn zijn het vooral de patholoog, internist, interventieradioloog, reumatoloog, plasticus en vaatchirurg waar de dermatoloog mee samenwerkt. Dermatologie in een achterkamertje kan niet meer. De dermatoloog van vandaag is manager van een operationele polikliniek. Dat wil zeggen een complex en compact bedrijf waar naast klassieke consultatie praktisch alle diagnostische en therapeutische verrichtingen plaatsvinden: van biopsie tot complexe Mohs operatie, van lichttherapie tot intravasculaire lasercoagulatie.

Als de zorg patiëntvriendelijk wordt en de klacht centraal komt te staan, dan zal de dermatoloog de dirigent zijn in een multidisciplinair samenwerkingsverband.

II. Dermatologie en de psyche

Huid en geest zijn niet te scheiden. Strain en stress hebben hun invloed op onze huid. Vaak is onbekend dat er meer

dwarsverbanden tussen het immuunsysteem en stress bestaan. De antigeen presenterende cel zal via IL-1 productie, dat de bloedliquor barrière passeert, samen met IL-6 via de hypothalamus de ACTH-keten produceren. De bijnier-hypofyse as is tevens de stress as. IL-1 stimuleert β -endorfines, waardoor een perifere weefsel analgesie ontstaat. Dit is gunstig in acute stress situaties, zoals een plotselinge ontmoeting met een tijger, maar stress welke continue aanwezig is, zoals bij psoriasis en atopisch eczeem, is ongezond. De bijnier-hypofyse as is een essentiële schakel. Bij atopisch eczeem blijkt dat door stress een verminderde eigen productie van corticosteroiden optreedt ten opzichte van gezonde controles. Mogelijk verklaart dit ook de exacerbaties tijdens stress. Corticosteroiden en catacholamides hebben tevens een belangrijke invloed op het fragiele evenwicht tussen Th 1 en Th 2 cellen bij psoriasis. Ook hier speelt het opreguleren van IL-10 en het neerwaarts reguleren van IL-12 een belangrijke rol. Stress en huid komen verder tot uiting in het calcitonin gene related peptide (CGRP) dat bij stress vrijkomt. Dit peptide activeert vasodilatatie en via de Langerhans cel, macrofaag, B-cellen en α -MSH het immuunsysteem. Het is dan ook niet verwonderlijk dat dermatologen naast de immunologische en biochemische achtergronden van ziekten een belangrijk oog moeten hebben voor stress. In hun relatie met patiënten zal dit tot uiting komen door samenwerking met een medische psycholoog. Meer onderzoek naar de relatie van het immuunsysteem, stress en inflammatoire dermatosen is dringend gewenst.

III. *Het ambacht dermatoloog*

De afgelopen decennia is de dermatoloog steeds handvaardiger geworden. Niet dat de oude dermatoloog alleen maar toekeek, integendeel, veel technieken die doorgaans toegeschreven worden aan de ontwikkelingen in de plastische chirurgie werden in werkelijkheid door dermatologen geïntroduceerd.

In de dagelijkse praktijk besteedt de dermatoloog 25% van zijn tijd aan flebologie en 25% aan dermatochirurgie en oncologie.

Met de nieuwere therapieën, genetische counseling en vergrijzing van de bevolking zal het aandeel ziekten ten gevolge van veroudering zoals in de flebologie en dermatochirurgie alleen maar toenemen en de klassieke dermatologie verminderen. De dermatochirurgie is de belangrijkste verrichting in de dagelijkse praktijk en wordt bovendien steeds belangrijker. Zo evolueert ons vakgebied nog meer van een beschouwend naar een snijdend specialisme. Huidkanker zal in toenemende mate de dagelijkse praktijk van de dermatoloog beïnvloeden. Enerzijds nemen de melanomen steeds toe, daartegenover ook de kennis van de voorstadia, zoals een dysplastische naevus. Wij weten inmiddels dat een dysplastische naevus een verhoogd risico kan zijn om in de verdere loop van het leven een maligne melanoom te ontwikkelen. Goede documentering door middel van klinische fotografie en gecomputeriseerde dermatoscopie zal dan ook routine worden. Bij een non-melanoma huidkanker zal voorlopig de stijgende incidentie van het basaalcelcarcinoom ons zorgen baren. Naast conventionele excisie en Mohs micrografische chirurgie wordt nog koortsachtig gezocht naar non-invasieve methoden om met nog grotere precisie de uitgebreidheid van de tumor vast te stellen. Onderzoek door middel van Ramanspectofotometrie en *in vivo* confocale microscopie bieden, naast de technieken van fluorescentiedetectie door middel van het opwekken van protoporfyrinen in tumorcellen, ingangen voor onderzoek om tot deze verfijning te komen. Aangezien het basaalcelcarcinoom bij veel patiënten multipel voorkomt zijn niet invasieve behandelingen welkom. Naast de fotodynamische therapie is ook de behandeling met immuunstimulatoren, waaronder die met imiquimod, veelbelovend.

Keratososis actinica, dat beter carcinoma in situ genoemd kan worden, is iets dat in zijn algemeenheid sterk onderschat wordt. Aangezien het hieruit voortvloeiende carcinoma

spinocellulaire vaker metastaseert dan menigeen denkt, zullen wij een veel actiever beleid moeten gaan voeren met betrekking tot de behandeling en de preventie van keratosis actinica. Een rode draad door het geheel is steeds zonbescherming. Dit lijkt maatschappelijk echter nog steeds moeilijk realiseerbaar te zijn. Naast moderne rejuvination technieken en fotodynamische therapie is er zeker een weg open voor immuuntherapie bij keratosis actinica. Het rijke infiltraat dat zich rond de erupties bevindt, is een bewijs dat er een actief immunologisch mechanisme bestaat. Een deel van de oplossingen van het oncologische probleem in de dermatologie zal zeker in deze hoek gevonden moeten worden. Dit sluit naadloos aan bij de ontwikkelingen, die gaande zijn bij de moderne behandelingsmogelijkheden voor inflammatoire dermatosen.

IV. *Biotechnologie*

Met de introductie van anti-TNF- α therapie worden excellente resultaten bereikt bij de behandeling van psoriasis artropatica. In tegenstelling tot de klassieke behandeling met methotrexaat is anti-TNF- α therapie ook effectief op het voortschrijden van het degeneratieve proces. Methotrexaat geeft goede verlichting van de klachten maar frequente röntgenologische controles laten zien dat destructie van de gewrichten gewoon doorgaat. Andere nieuwe immunologische interventies bij psoriasis zijn bijvoorbeeld het LFA-3 TIP en het anti-CD 11a. Opvallend is dat bij sommige van deze stoffen, zoals bij het LFA-3 TIP, langdurige remissies optreden. Dit betekent dat op meerdere niveaus van het immuunsysteem ingegrepen wordt. Voor de psoriasispatiënt bestaat er nu werkelijk uitzicht op betere therapieën, hoewel wij alle consequenties hiervan nog niet kunnen overzien. Een stof als TNF- α dat rijkelijk vrijkomt en noodzakelijk is voor heel veel biologische processen in het menselijke lichaam kan natuurlijk niet zomaar afgeremd worden. Het reactiveren van tuberculose is een van de problemen die wij ontmoeten met anti-TNF- α therapie. Een tweede nadeel is tot op heden

de zeer hoge kosten die gepaard gaan met deze nieuwe therapieën.

V. *Iatrogene dermatologie*

Door het stijgende gebruik van vele medicamenten in de gehele geneeskunde wordt de dermatoloog steeds vaker geconfronteerd met ernstige huidafwijkingen ten gevolge van medicijngebruik. Het erythema multiforme is een klassieke huidaandoening dat is opgebouwd uit 3 ringvormige elementen welke veelal worden aangeduid als een schietschijf eruptie. Het centrum wordt vaak hemorragisch en bulleus. Een uitgebreide vorm hiervan, waarbij altijd de slijmvliezen meedoen, staat bekend als de ziekte van Stevens-Johnson. Klinisch is hier een minder karakteristiek beeld en zijn er maximaal slechts 2 ringen en concarde aanwezig. Er is een uitgesproken epidermale betrokkenheid welke aanleiding geeft tot snel ontstane necrose, het confluëren en afbladderen van laesies. De overtreffende trap hiervan staat bekend als toxische epidermale necrolyse. Geneesmiddelen zijn eigenlijk altijd de oorzaak van deze ernstige, in 30% letaal verlopende, aandoening. Geneesmiddelen welke tot 50 dagen voor het uitbreken van deze eruptie gegeven werden, kunnen verantwoordelijk zijn. Belangrijk is zich te realiseren dat interventie met corticosteroiden zinloos is. Bij deze patiënten is genetisch advies belangrijk omdat er een duidelijke familiepredispositie bestaat voor het krijgen van deze afwijking. Het is de taak van de dermatoloog om zo vroeg mogelijk zijn expertise bij verdenking op geneesmiddelenerupties aan te bieden.

VI. *De waarheid achter het recept*

Zoals in de gehele geneeskunde ontkomt de dermatologie niet aan evidence based onderzoek. Een uitgebreide review uitgevoerd door Williams over een voor de dermatologen toch zeer belangrijk onderwerp als atopisch eczeem leert dat er nog maar heel weinig evidence based bewijsvoering aanwezig is voor diagnostiek en behandeling van atopisch eczeem. Terechte kritiek is dat veelal een verkeerde output

parameter gebruikt wordt. Voor een ziekte als atopisch eczeem, dat verloopt met remissies en exacerbaties, is het niet alleen belangrijk te weten of een remissie door een bepaald medicament geïnduceerd wordt maar vooral hoe het beloop is gedurende een langere periode. Trials korter dan 4 maanden hebben eigenlijk geen waarde. Veel belangrijker is het om te kijken of het totale aantal exacerbaties verminderd kan worden en of in de perioden van remissies de kwaliteit van leven verhoogd kan worden. Er ligt een taak voor de moderne dermatoloog om het concept van evidence based medicine verder uit te bouwen. Bij ziekten als psoriasis en atopisch eczeem, welke eigenlijk altijd verlopen met remissies en exacerbaties, is goed vergelijkend, prospectief onderzoek noodzakelijk, waarbij de vergelijkingen niet als die van de dwerg en Goliath zullen zijn, maar waarbij de kwaliteit van leven gemeten wordt. Het is juist de kwaliteit van leven, die bij huidaandoeningen welke niet levensbedreigend zijn, zo ongelooflijk belangrijk is.

VII. *De afdeling dermatologie van het Erasmus MC*

Klinische dermatologie is in de afgelopen decennia sterk verminderd, echter voor de flebologie, dermatochirurgie en enkele indrukwekkende huidziekten zoals pemphigus en erythrodermie zal een klinische faciliteit met een grote regionale functie noodzakelijk blijven. De polikliniek laat zich splitsen in een segment algemene dermatologie met dagbehandeling voor inflammatoire ziekten, oncologie en chirurgie, alsmede voor flebologie. Binnen het concept van het Erasmus MC zullen de kinderen voornamelijk gezien worden in Sophia en zal samenwerking op het gebied van de oncologie binnen Daniel gezocht worden. Voorts wordt de Rotterdamse kliniek gekenmerkt door een sterke afdeling venereologie. Binnen een academisch ziekenhuis laat dit laatste zich alleen rechtvaardigen als hieraan een wetenschapsfunctie gekoppeld is. De lijn topzorg, van hieruit patiëntgebonden onderzoek en in de 3^e trap van de raket onderzoek naar de basale vraagstellingen, is het uitvoeringsmodel dat mij voor ogen staat. Het zal vooral de immunologie zijn, die onze research sharing partner wordt.

Aan het einde van deze rede gekomen zal het u hopelijk duidelijk zijn geworden dat dermatologie een boeiend medisch specialisme is en een koplopers rol vervult bij bepaalde ontwikkelingen binnen de geneeskunde, deels doordat dit orgaan zo goed van buitenaf bereikbaar is. Dermatologie is verre van saai, neen het is de boeiendste hobby die men zich bedenken kan.

Tot slot wil ik graag nog enige woorden van dank uitspreken. Het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. De medewerkers van cluster 6 en in het bijzonder die van de afdeling Dermatologie en Venereologie hebben mij een plezierig welkom gegeven, hetgeen ik bijzonder waardeer. Mijn dank gaat ook uit naar de medewerkers van de Dermatologie in het Academisch Ziekenhuis Maastricht, waaraan ik met veel genoegen 10 jaar leiding heb mogen geven

Dames en heren door samenwerking met velen en te veel om hier op te noemen sta ik hier zoals ik hier sta en door de nimmer aflatende steun van mijn Julia komt het dat ik een gezonde synthese tussen mijn hobby, de dermatologie en een plezierig sociaal leven heb gevonden. Haar ben ik meer dank verschuldigd dan wie ook.

Le seul véritable voyage, le seul bien de Jouvence, ce ne serait pas d'aller vers de nouveaux paysages, mais d'avoir d'autres yeux, de voir l'univers avec les yeux d'un autre.

De Maas verbindt meer dan een symbool: La douce France, Banholt en Rotterdam.

Ik heb gezegd.

Literatuur:

- Beljaards RC, Roos K-P de, Kerkhof PCM van der, Faber WR, Neumann HAM. Het veranderde profiel van de huidarts. *Medisch Contact* 2001; 56: 422-5
- Berry GL. *Religion of the world*. New York: Barnes & Noble, 1947
- Charpy J, Audier M. *Les troubles trophiques des membres inférieurs d'origine veineuse*. Paris – Masson: 1956
- Choate KA, Medalie DA, Morgan JR, Khavari PA. Corrective gene transfer in human skin disorder lamellar ichthyosis. *Nat Med* 1996; 2: 1263-7
- Goethe JWE. *Dichtung und Wahrheit*. In: Goethe werke, Funfter Band, Insel – Baden – Baden, 1979
- Happle R. Mosaicism in human skin. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1460-70
- Hawkes J. *Man and the sun*. New York: Random House, 1962
- Holbaum G. Zur Geschichte der Kompressionstherapie 1. *Phlebol Proktol* 1987; 16: 241-55
- Idealized Design of clinical office practices. Institute for Healthcare Improvement. www.IHI.org
- Kerkhof, PCM van der. New developments in the treatment of psoriasis skin pharmacol *Appl Skin Physiol* 2001; 14: 129-35
- Krekels GAM, Voorter C, Kuik F, Verhaegh M, Ramaekers F, Neumann HAM. DNA-protection by sunscreens: using p53-immunostaining *Eur J Dermatol* 1997; 7: 259-62
- Mesander B. *Van praedermatoloog tot dermatoloog*. Belvédère, - Overveen: 2001
- Mohs FE. *Chemosurgery Microscopically controlled surgery for skin cancer*. Charles C. Thomas – Springfield, USA 1978
- Neumann HAM. *Microgevolgen van macroafwijkingen*, Oratie Maastricht, 17 september 1992
- Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med*. 1974; 291: 1207-11
- Plenck JS. *Doctrina morbis cutaneis*. Wien: 1776
- Proust M. *A la Recherche du Temps perdu*. Tome VI. *La Prisonnière (Sodomme et Gomorrhe III)*. Paris. Edition de la Nouvelle Revue Française 1423: 309
- Roos K-P de, Neumann HAM. Flebologie in de dermatologische praktijk: resultaten van een landelijke enquête. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2002; 12: 193-5
- Scholzen T, Armstrong CA, Bunnet NW, Luger TA, Oterud JE, Ansel JC. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp Dermatol* 1998; 7: 81-96
- Stern RS, Thibodeau LA, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Skin cancer after PUVA treatment for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 301: 555
- Vloten WA van, Everdingen JJE van, Mesander B. (red.) *100 jaar Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie 1896-1996*. Zeist: 1996