



combineren het werken in een privékliniek met een baan in een ziekenhuis.”

De kwaliteit van zorg en behandeling is heel hoog, ervaart Middelburg. Er is ook veel medische kennis. Zo weten bijvoorbeeld huisartsen veel over dermatologie. “Ik

moet blijven. Laat eerst maar eens zien dat je iets kunt.”

Destijds had Middelburg gedacht dat hij snel aan de slag zou kunnen, want er zijn maar weinig dermatologen in Nieuw-Zeeland: in totaal slechts ongeveer 75, van

De dermatologie heeft hier heel lage prioriteit; de meerwaarde van een dermatoloog wordt niet echt gezien

ben daar echt van onder de indruk. Misschien verklaart dat wel waarom het zo lang duurde voordat ik naar Nieuw-Zeeland kon komen. Men is streng om anderen toe te laten omdat de standaard in de zorg hoog

wie de meesten in een privékliniek werken. Op het Zuidereiland werkt slechts 1 dermatoloog in het publieke ziekenhuis in Christchurch en 7 in een privékliniek, op een bevolkingsaantal van 1,2 miljoen.

Opleiding

Wat betreft de opleiding tot dermatoloog merkt Middelburg wel goede wil en ook veel interesse in het vak. Er is zelfs een grote groep studenten die graag verder willen in de dermatologie en zich hebben verenigd in de Dermatology Interest Group. Maar voor een opleiding zijn dermatologen en afdelingen nodig, en daaraan ontbreekt het in Nieuw-Zeeland. “In bijvoorbeeld Christchurch kan geen opleiding plaatsvinden, want daar werkt maar 1 dermatoloog. Alleen op het Noordereiland vindt opleiding plaats, maar dat zijn slechts enkele opleidingsplaatsen per jaar. Misschien zouden privéklinieken een rol kunnen spelen bij opleiden, maar tot nu toe gebeurt dat niet.”

“Dat betekent dat dermatologen niet de zorg kunnen leveren zoals dat in Nederland gebeurt. Waarschijnlijk wordt zorg vooral geleverd door huisartsen. Bij een verwijzing heeft de huisarts al veel gedaan, bijvoorbeeld een huidbiopt en verschillende onderzoeken. Zij vragen pas hulp als ze er zelf niet uitkomen.”

Relaxed

Middelburg heeft inmiddels zijn plek gevonden in Nieuw-Zeeland. In zijn huidige werk kan hij patiënten behandelen zoals hij dat wil. Jammer is wel dat hij vrijwel niet met collega's samenwerkt. In de kliniek werken 2 dermatologen, andere collega's hebben een eigen praktijk. “We zijn erg op onszelf aangewezen, overleg met een collega gebeurt nauwelijks. Dat is wel eens lastig als ik twijfel over een situatie. Maar ik ben er inmiddels aan gewend.”

Als groot pluspunt noemt Middelburg dat behandelaars zelf kunnen bepalen hoeveel

tijd ze besteden aan een patiënt. Hij heeft gekozen voor 20 minuten, zoals de meeste dermatologen doen. “Dat is een wereld van verschil met het tempo op een Nederlandse dermatologiepoli. In Nederland draait alles om efficiëntie, maar er is vrijwel geen tijd voor menselijk contact. Je moet snel informatie achterhalen voor een snelle diagnose en behandelplan. Met meer tijd kun je het gesprek voeren van mens tot mens. Hier heb ik veel meer tijd voor een persoonsgerichte benadering. Ik heb het gevoel dat ik hier mensen help, in plaats van puzzeltjes oplos. Dat vind ik erg prettig. Daar komt bij dat Nieuw-Zeelanders heel relaxed zijn, en ook minder veeleisend. De efficiëntie van Nederland is hier nergens, ook niet in de spreekkamer. Patiënten zijn dankbaar dat er iemand is om hen te helpen. Na een dag werk ga ik altijd met een goed gevoel naar huis.”

Drs. Kees Vermeer, wetenschapsjournalist

Nieuwe behandelmogelijkheden voor psoriasis: een blik op de toekomst

Wat zijn op dit moment de nieuwste behandelmogelijkheden voor patiënten met psoriasis, en wat brengt de nabije toekomst voor hen? Die vraag beantwoordde dermatoloog Bing Thio (Erasmus MC) tijdens het jaarlijkse congres van de European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Op 27 september hield hij er de presentatie 'Beyond biologicals: wat brengt de nabije toekomst?' Voor MedNet belicht hij de belangrijkste boodschappen uit zijn verhaal.

Bij psoriasis is er sprake van een abnormale immuunrespons, die leidt tot een chronische ontsteking van de huid. De behandeling van psoriasis bestaat van oudsher uit lokale therapie met zalven en crèmes, lichttherapie of conventionele systemische

inhibitor apremilast (fosfodi-esterase-4 (PDE-4)-remmer).¹

Maar hoe ziet de toekomst eruit? Krijgen we 'meer van hetzelfde', of zijn er ook behandelingen in opkomst die een andere gedachtegang volgen? “Naast een aan-

In de toekomst kan CAR T-celtherapie mogelijk een rol spelen bij de behandeling van psoriasis

therapie die aangrijpt op het ontstekingsproces of de celdeling in de huid. De afgelopen 2 decennia zijn hier een aantal nieuwe therapieën bijgekomen, zoals verschillende biologicals gericht tegen TNF-alfa, IL-17, IL-23 en IL-12/IL-23 en de small molecule

tal nieuwe pillen en prikken verwacht ik ook vernieuwende benaderingen in de nabije toekomst”, geeft Thio aan. “Zo zou CAR T-celtherapie een rol kunnen gaan spelen bij de behandeling van psoriasis. Daarnaast komt er steeds meer kennis



Dr. H.B. Thio, dermatoloog aan het Erasmus MC

beschikbaar over de rol van voeding, beweging en het microbiom bij het ontstaan en voortduren van psoriasis.”

Pillen en prikken

Wat betreft de pillen en prikken benoemt Thio kort een tweetal middelen die recent op de Nederlandse markt zijn gekomen:

de tyrosinekinaseremmer deucravacitinib en de IL-36-remmer spesolimab. Deucravacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstige plaque psoriasis en remt selectief het enzym tyrosinekinase 2 (TYK2), behorend tot de familie van de Januskinases (JAKs). TYK2 is betrokken bij de signaaltransductie van IL-12, →

IL-23 en type I- interferonen (IFN). Deze cytokines en chemokines spelen een belangrijke rol in de ontstekingsreactie bij plaque psoriasis.^{2,3} Het biologische spesolimab is geïndiceerd voor de behandeling van een zeer zeldzame vorm van psoriasis: generaliseerde pustulaire psoriasis. Het blokkeert de IL36-receptor, die betrokken is bij de (neutrofiele) inflammatie bij dit ziektebeeld.^{4,5}

CAR T-celtherapie

Thio ziet ook mogelijkheden op het gebied van chimere antigeenreceptor (CAR) T-celtherapie (zie kader). Deze behandeling wordt in Nederland op dit moment alleen nog toegepast voor patiënten met bepaalde hematologische maligniteiten, zoals diffuus grootcellig B-celmyeloom (DLBCL) en acute lymfatische leukemie (ALL). De CAR-receptor op de CAR T-cellen is hierbij gericht tegen CD19, een eiwit dat tot expressie komt op het celoppervlak van B-cellen. Thio: "Bij bepaalde immuun-gemedieerde (huid)aandoeningen, zoals systemische lupus erythematoses (SLE), spelen B-cellen ook een belangrijke rol in de pathogenese. Naar de behandeling van SLE met CAR T-cellen wordt momenteel onderzoek gedaan en dit lijkt hoop-

te krijgen is ingrijpen via de leefstijl. Bijvoorbeeld door voeding of lichaamsbeweging.

"Hoewel de bewijsvoering op basis van dieetstudies ingewikkeld is, zijn er de laatste jaren steeds meer studies die het effect van voeding op het immuunsysteem onderbouwen." Deze studies kijken bijvoorbeeld met behulp van laboratorium- of proefdieronderzoek naar de kortetermijneffecten van specifieke voedingscomponenten op het immuunsysteem. Daarbij onderzoeken zij de moleculaire mechanismen die hieraan ten grondslag liggen. Ook testen onderzoekers het effect van bepaalde, strikt gedefinieerde diëten bij vrijwilligers die voor een periode van enkele weken onder gecontroleerde omstandigheden op een onderzoekslocatie verblijven.⁹

"Voor een tweetal voedingscomponenten zijn er ondertussen sterke aanwijzingen dat zij een gunstig effect op het immuunsysteem hebben. Dit betreft sterk vezelrijke producten, zoals volkorenproducten, groente, fruit en noten, en gefermenteerde voedingsmiddelen. Denk bij die laatste categorie bijvoorbeeld aan yoghurt, kimchi (Koreaanse gefermenteerde kool) en kombucha (een gefermenteerde drank op basis van groene of zwarte thee). Bij deze voe-

Voeding en beweging hebben, door hun invloed op het microbiom, ook een effect op de werking van het immuunsysteem

gend.⁴ Dit is ook het geval bij een andere immuun-gemedieerde aandoening, namelijk dermatomyositis.⁷ Een case report van een patiënt met DLBCL én psoriasis die behandeld werd met CD19 CAR T-celtherapie liet, naast een positief effect op de maligniteit, ook een positief effect zien op de huid-aandoening.⁸ Omdat je de CAR-receptor op de T-cellen ook kunt richten tegen een ander doelwit dan CD19 op B-cellen, zou je hiermee in principe ook andere soorten cellen kunnen remmen. Dit biedt in de toekomst wellicht meer mogelijkheden voor de behandeling van psoriasis. Het zet mij er in ieder geval toe om de literatuur over CAR T-celtherapie bij deze ziektebeelden goed in de gaten te houden."

Voeding, beweging en het microbiom

Een derde mogelijkheid om het ontregelde immuunsysteem bij psoriasis onder controle

dingmiddelen zetten micro-organismen stoffen uit het voedingsmiddel, waaronder suikers, om in andere stoffen zoals alcohol, zuur of gas. Het positieve effect van deze voedingsmiddelen verloopt onder andere via hun invloed op het microbiom.¹⁰ Een gezond en gevarieerd microbiom ondersteunt een goede werking van het immuunsysteem en helpt zo om (auto-immuun)ziekten te voorkomen (zie kader)."

Ook intermitterend vasten, of caloriearm eten in het algemeen, helpt om het immuunsysteem te dempen, aldus Thio. "Dit werkt via een mechanisme dat immunometabolisme wordt genoemd en heeft alles te maken met de mitochondriën in de cel", legt hij uit. "De mitochondriën kun je zien als de energiecentrales van de cel. Zij zetten, via een biochemisch proces dat uit meerdere stappen bestaat, glucose om in ATP, de brandstof die nodig is voor allerlei cellulaire

CAR T-celtherapie

Bij CAR T-celtherapie worden T-cellen van een patiënt geïsoleerd en in het laboratorium, door middel van genetische modificatie, voorzien van een extra receptor: een 'chimere antigeenreceptor' (CAR). Deze CAR zorgt ervoor dat de T-cellen bepaalde eiwitten die op tumorcellen voorkomen beter herkennen, waardoor ze de tumorcellen beter kunnen vernietigen. Ook produceren CAR T-cellen stoffen waarmee ze andere cellen van het afweersysteem, zoals natural killer cellen en macrofagen, activeren.¹⁴ CAR T-celtherapie wordt op dit moment toegepast bij bepaalde hematologische maligniteiten, maar er vindt ook onderzoek plaats naar het effect van deze therapie bij andere aandoeningen, zoals solide tumoren en auto-immuunaandoeningen.

Leefstijl, het microbiom en het immuunsysteem

Het microbiom is de verzameling van bacteriën, virussen, schimmels en gisten die ons lichaam, waaronder de darmen en de huid, bevolken. De samenstelling van het microbiom hangt samen met genetische, omgevings- en leefstijlfactoren. Zo zijn voeding en beweging van invloed op de samenstelling van het microbiom. Een westers dieet met veel vet, suiker, rood en bewerkt vlees en weinig vezels leidt tot een lagere diversiteit en een verstoorde samenstelling van het microbiom (dysbiose). Een mediterraan dieet, met veel fruit, groente en volkoren graanproducten, leidt juist tot een gevarieerder en evenwichtiger microbiom (eubiose). Ook lichaamsbeweging heeft een positief effect op de samenstelling van het microbiom.¹⁵ De samenstelling van het microbiom beïnvloedt de werking van het immuunsysteem. Zo kan dysbiose leiden tot het verlies van immuuntolerantie, overactivatie van T-cellen en de productie van pro-inflammatoire cytokines. Hierdoor kunnen auto-immuunziekten ontstaan.¹⁶

processen waaronder de immuunrespons. Als je door minder te eten minder glucose binnenkrijgt, kunnen de mitochondriën minder ATP maken en is er minder energie beschikbaar voor bijvoorbeeld de productie van cytokines en andere pro-inflammatoire factoren. Het gevolg: het immuunsysteem wordt gedempt. Eenzelfde soort dependend effect bereik je waarschijnlijk met medicijnen als semaglutide en metformine. Op dit moment zijn er veel studies gestart naar de rol van deze medicijnen op de mitochondriale processen. Je kunt dus, naast dat je het immuunsysteem remt door met biologische cytokines of receptoren te blokkeren, ook de energievoorziening van binnenuit aanpakken door in te grijpen op de mitochondriën."

Ook lichaamsbeweging kan een positieve invloed op het immuunsysteem hebben. "Verschillende studies wijzen erop dat lichaamsbeweging, via een cascade aan stoffen die hierbij vrijkomen, het immuunsysteem in eerste instantie activeert maar hierna juist tot rust brengt en het herstel van beschadigde cellen en weefsels bevordert.¹¹ Dat het lichaam weet hoe het op een goede manier beschadigde cellen en weefsels weer moet repareren is heel belangrijk, zowel om veroudering tegen te gaan als in de strijd tegen immuunziekten. Daarnaast heeft lichaamsbeweging mogelijk ook een positief effect op de samenstelling van het microbiom."¹²

Aandacht voor de hele mens

Thio besluit zijn verhaal door een laatste aspect te benoemen dat volgens hem 'beyond biologicals' gaat. "Wat ik mijn collega-dermatologen op het hart wil drukken is dat zij, naast aandacht voor de huid, ook aandacht hebben voor comorbiditeit bij psoriasispatiënten. We weten bijvoorbeeld dat bij patiënten met psoriasis, naast cardiovasculaire aandoeningen, ook psychische problemen zoals angst, depressie en suïcidaal gedrag vaker voorkomen. Ook dit hangt samen met het ontregelde immuunsysteem. Zo lijkt IL-17, een cytokine dat een belangrijke rol speelt bij psoriasis, via een proces van neuro-inflammatie ook effect te hebben in de hersenen.¹³ Dat mensen met psoriasis vaker depressief zijn komt dus niet alleen door de plekken op hun huid die hun gemoed beïnvloeden, maar ook door de inwerking van cytokines op de hersenen. Wat dat betreft betekent

'beyond biologicals' dus niet alleen dat we kijken naar andere manieren om de huid te behandelen, maar ook dat we breder kijken dan de huid."

Referenties

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Psoriasis. Versie 17-03-2023. Beschikbaar via URL: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/psoriasis/startpagina_-_psoriasis2.html. Geraadpleegd op 07-nov-2024.
- Shang L, Cao J, Zhao S, Zhang J, He Y. TYK2 in immune responses and treatment of psoriasis. *J Inflamm Res.* 2022;15:5373-85.
- Farmacotherapeutisch Kompas. Deucravacitinib. Beschikbaar via URL: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/deucravacitinib>. Geraadpleegd op 07-nov-2024.
- Bernardo D, Thaçi D, Torres T. Spesolimab for the treatment of generalized pustular psoriasis. *Drugs.* 2024;84:45-58.
- Farmacotherapeutisch Kompas. Spesolimab. Beschikbaar via URL: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/spesolimab>. Geraadpleegd op 07-nov-2024.
- Alsharkawy M, Mason A, Lwin M, Edwards C.J. CAR T cell therapy: a new hope for refractory lupus? *touchREVIEWS in RMD.* 2024;3(1):13-20.
- Nicolai R, Merli P, Moran Alvarez P, et al. Autologous CD19-targeting CAR T cells in a patient with refractory juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(10):1560-5.
- Wang SY, An WH, Wang ZS, et al. Incidentally cured psoriasis in a patient with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma receiving CD19 CAR-T cell therapy: a case report. *Front. Immunol.* 2024;15:1418768.
- Fleming N. Your diet can change your immune system - here's how. *Nature.* 2024;634(8034):528-31.
- Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell.* 2021;184:4137-53.
- Conroy G. Why is exercise good for you? Scientists are finding answers in our cells. *Nature.* 2024;629(8010):26-8.
- Aya V, Flórez A, Perez L, Ramírez JD. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PLoS ONE.* 2021;16(2):e0247039.
- Lu Y, Zhang P, Xu F, Zheng Y and Zhao H. Advances in the study of IL-17 in neurological diseases and mental disorders. *Front. Neurol.* 2023;14:1284304.
- Sun D, Shi X, Li S, Wang X, Yang X, Wan M. CAR-T cell therapy: A breakthrough in traditional cancer treatment strategies (Review). *Mol Med Rep.* 2024;29(3):47.
- Koster SBL, Thio HB. Voeding, het microbiom en immuunziekten. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie.* 2021;31(9):6-9.
- Heravi FS. Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: Mechanisms, Treatment, Challenges, and Future Recommendations. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2024;202411:18-33.

Dr. Jessica Brussee, wetenschapsjournalist