



Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

**embase** Het NTvDV is vanaf 1 januari 2008 geïndiceerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

**HOOFDREDACTIE**



Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur  
Ziekenhuis Gelderse Vallei, afdeling Dermatologie  
W. Brandtlaan 10, 6716 RP Ede  
Telefoon 0318-435007, fax 0318-434547  
E-mail: peter.arnold@dchg.nl

**ARTIKELN**

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, dr. C.J.W. van Ginkel, prof. dr. A.P. Oranje, dr. R.I.F. van der Waal

**LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN**

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. M. Seyger, dr. J. Toonstra

**RUBRIEK PRAKTIJKVOERING**

M.T. Bousema

**RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE**

A.M. van Rengen, dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

**RUBRIEK REFERAAT**

Dr. T.J. Stooft

**RUBRIEK VERENIGING**

Dr. M.B. Crijns, dr. J.J.E. van Everdingen

**RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN**

Dr. P.G.M. van der Valk

**RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM**

Dr. H.J. Bovenschen, dr. J.V. Smit

**RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD**

Dr. R.I.F. van der Waal

**RUBRIEK TEST UW KENNIS**

Dr. J. Toonstra

**RUBRIEK HUID OP DOEK EN BOEK**

**REDIGEREN ABSTRACTS**

L.A. Gonggrijp

**INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN**

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info) > leden (inloggen) > Tijdschrift dermatologie > richtlijnen voor auteurs.

**UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES**

dchg medische communicatie  
Laura Fritschy  
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem  
Telefoon: 023 5514888  
[www.dchg.nl](http://www.dchg.nl)  
E-mail: [laura.fritschy@dchg.nl](mailto:laura.fritschy@dchg.nl)

**OPLAGE**

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

**COPYRIGHT**

©2013 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

**ABONNEMENTEN**

Standaard € 205,- per jaar. Studenten € 165,- per jaar.  
Buitenland € 325,- per jaar. Losse nummers € 30,-.  
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december). Schriftelijk opzeggen uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum. Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

**AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID**

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aanbevolen deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

**INHOUDSOPGAVE**

**VOORWOORD**

Van de hoofdredacteur 3

**LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN**

Een patiënt met morbus Morbihan 4

**PRAKTIJKVOERING**

De op de toekomst gerichte dermatologiepraktijk ‘We zijn een familiebedrijf’ 9  
13

Uitreiking Hermans Musaph Stichting Literatuurprijs 2012 16  
Inductie van nocebo- en placebo-effecten op jeuk en pijn door verbale suggestie 17

**DERMATOPATHOLOGIE**

18

**GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE**

Cignoline 20

**DERMATOSCOPIE**

22

**VERENIGING**

Dermatologisch dashboard: D-page 25  
De nieuwe ontwikkelingen in het zorgstelsel 26

**TEST UW KENNIS**

29

**DERMATOLOGIE IN BEELD**

Tumor op de rug van een 51-jarige vrouw 30

**HUID OP DOEK EN BOEK**

Oog voor kadaverhuid 32

**JAARVERGADERING NVED**

Programme 38  
Abstracts 42

**AFBEELDING OMSLAG**

Beeld van Joris Rijzewijk: *Danseres*.  
Ik werk graag naar model, maar ook vrij. Voor deze pose is dat maar goed ook.  
Het beeld laat de torso van een danseres zien die een dartel sprongetje maakt, zoals jonge geitjes in de lente.  
Geboetseerd beeld, afgegoten in beton, hoogte 30 cm.

Thema voor 2013: kunstwerken door dermatologen.  
Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld een schilderij of beeld, dat wij op de cover af kunnen beelden? Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte beschrijving naar [hans.groen@dchg.nl](mailto:hans.groen@dchg.nl)



## VOORWOORD

# Van de hoofdredacteur

### NEDERLANDSE VERENIGING VOOR EXPERIMENTELE DERMATOLOGIE (NVED)

In dit nummer vindt u het programma van alweer de veertiende bijeenkomst van de NVED. Het vervult mij met trots te zien hoe hoog Nederlanders mondiaal scoren in dermatologische wetenschappelijke publicaties en dit is daar weer een fraaie voorbode van. Met een goede balans tussen basaal en klinisch onderzoek, zodat ook de perifere dermatoloog hier veel van kan opsteken. Aan bod komen onder andere de rol van de huisstofmijt bij atopisch eczeem, het mogelijke werkingsmechanisme van fumaarzuur bij psoriasis, het optreden van huidmaligniteiten bij het gebruik van TNF-remmers, het verschil tussen de klinische en histologische diagnose van de verschillende subtypes van het basaalcelcarcinoom en het voorkomen van schildklierafwijkingen bij vitiligopatiënten... Tel uit uw winst!

### PRAKTIJKVOERING

De dermatologische praktijk is de afgelopen jaren enorm veranderd, niet alleen qua inhoud (oncologie op nummer 1), financiering (DOT) en vastlegging (EPD), maar ook in de wijze waarop de maatschappij naar ons kijkt (*Elsevier, AD top 100*, et cetera). Daarom zal het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie & Venereologie* (NTvDV) dit jaar meer aandacht schenken aan praktijkvoering en hier ook een vaste rubriek van maken. Hoe doen anderen

het en welke lessen kunnen wij hieruit trekken?

Het Dermatologisch Centrum Isala te Zwolle en de recent vernieuwde polikliniek dermatologie van het Slingeland Ziekenhuis te Doetinchem gaan u in deze aflevering voor. Tevens geeft de column van het bestuur aan dat (verbeterde) praktijkvoering hoog in de prioriteitenlijst staat. Het voorstel tot de oprichting van de online portaal 'D-page' is lovenswaardig. Doe er uw voordeel mee!

### VASTE RUBRIEKEN

Het afgelopen jaar bleken de rubrieken Dermatopathologie, Dermatoscopie, Geschiedenis van de dermatologie en Huid op doek & boek (wederom) dusdanig gewaardeerd, dat deze ook in 2013 (deels) gecontinueerd zullen worden. Samen met originele artikelen, leerzame ziektegeschiedenissen en de nooit verveling wekkende Dermatologie in beeld belooft 2013 weer een waardevol jaar voor het NTvDV te worden. Uw eventuele bijdragen worden overigens nog altijd op prijs gesteld, dus aarzel niet om materiaal in te blijven sturen. Bij voorbaat dank hiervoor. Dan rest mij nu nog om u mede namens de overige redactieleden en medewerkers van dchg medische communicatie een gezond, gelukkig en voorspoedig 2013 toe te wensen!

*W. Peter Arnold*

## LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

# Een patiënt met morbus Morbihan

A.B. Halk, R.L. van Leeuwen

Correspondentieadres:  
Mevrouw A.B. Halk  
Derde Helmersstraat 59-3  
1054 BD Amsterdam  
E-mail: ab\_halk@outlook.com

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese, lichamelijk en aanvullend onderzoek

Een 52-jarige man werd verwezen naar de poli Dermatologie in verband met aanhoudende forse zwelling en erytheem van het gelaat, voornamelijk op het voorhoofd en beide onderoogleden. Het probleem was enkele jaren geleden spontaan ontstaan en werd geleidelijk aan erger. De zwelling was pijnloos, jeukte niet en de ernst en locatie waren onafhankelijk van het tijdstip van de dag of de stand van het hoofd. Er kon geen verband gelegd worden met cosmeticagebruik, hitte, koude, bepaalde voedingsmiddelen of alcoholgebruik. De patiënt was niet bekend met allergiën. Zijn algemene voorgeschiedenis vermeldde uitsluitend een orthopedische ingreep aan de voet. Hij gebruikte geen medicatie. Algemene klachten had hij niet. De overige tractus anamnese leverde, behalve branderige en vermoeide ogen met verminderde visus aan het einde van de dag, geen bijzonderheden op. De patiënt was niet in het buitenland geweest. In zijn familie kwam een dergelijk beeld niet voor. Bij lichamelijk onderzoek zagen we een centraal op het voorhoofd en periorbitaal gelokaliseerde, forse, niet wegdrubbare, niet warme, pijnloze erythemateuze zwelling met teleangiëctasieën (figuur 1). Dit klinisch beeld past bij persisterend faciaal lymfoedeem, ook wel aangeduid als *Solid Facial Edema* (SFE). Dit fenomeen wordt beschreven bij een drietal inflammatoire entiteiten: acne vulgaris, rosacea en morbus Morbihan (MM).<sup>1</sup> Verscheidene andere aandoeningen die gepaard kunnen gaan met zwelling in het gelaat behoren tot de overwegingen voor de differentiële diagnose. Een voorgestelde etiologische classificatie omvat een inflammatoire, een infectieuze, een congenitale, een maligne en een gemengde groep (tabel 1). Aanvullend onderzoek werd ingezet om de resterende overwegingen voor de differentiële diagnose definitief uit te sluiten.



Figuur 1. Een niet wegdrubbare erythemateuze zwelling, waarbij vooral de periorbitale regio, voorhoofd, glabella, neus en wangen zijn aangedaan. (Afbeelding gebruikt in overeenstemming met de patiënt.)

Bloedonderzoek (bloedbeeld met differentiatie, ontstekingsparameters, nier-, lever- en schildklierfunctie) en urineonderzoek (eiwitten) leverden geen afwijkingen op. Histologisch onderzoek toonde perivasculair oedeem en gemengdcellig ontstekingsinfiltraat in de dermis met deels aan de huidadnexen gerelateerde granulocytose, vaatverwijding en actinische elastose. Dit specifieke inflammatoire beeld paste het best in het kader van rosacea. De oogarts stelde bij analyse van de oogklachten een diffuse vaatlekkage vanuit de choroidea in het linker- en rechteroog vast zonder tekenen van inflammatie. Met een MRI-cerebrum werden nog intracerebrale afwijkingen of afwijkingen van de orbita en sinussen uitgesloten.

### Diagnose, behandeling en beloop

Op grond van het atypische klinische karakter, de negatieve resultaten van de overige onderzoeken en de bevindingen bij microscopie werd de diagnose MM gesteld. Omdat er geen exclusieve klinische of histologische verschijnselen zijn die de diagnose MM kunnen bewijzen betreft het een diagnose per exclusionem. Aangezien het histologisch beeld in deze casus nog het best paste bij die van rosacea werd als initiële therapie gekozen voor een behandeling met doxycycline à 200 mg per dag gedurende ten minste twee maanden. Ook verwezen we de

Tabel 1. Differentiële diagnose van lymfoedeem in het gelaat.

Inflammatoir	Congenitaal	Gemengd	Infectieus	Maligne
Acne vulgaris	Syndroom van Turner	(Stomp) trauma	Erysipelas	Lymfoma cutis
Rosacea	Syndroom van Noonan	Iatrogeen	Filariasis	Lymfosarcoom
Morbus Morbihan	Syndroom van Hennekam	Amyloidose	Trichinose	Leukemia cutis
Syndroom van Melkersson-Rosenthal	Ziekte van Milroy	Hypothyroïdisme	Lepra	Angiosarcoom
Dermatomyositis	Mucopolysaccharidose	Fat pads	Herpes zoster	Myeloom
Panniculitis	Syndroom van Sturge-Weber	Nefrotisch syndroom	Mononucleose	Mycosis fungoides
Angio-oedeem	Syndroom van Apert	Ziekte van Rosai-Dorfman	Tuberculose	Kaposisarcoom
Sarcoïdose	Infantiele corticale hyperostose	Syndroom van vena cava superior		
Ortho-ergische contact-dermatitis	Syndroom van McCune-Albright	Scleromyxoedeem		
Allergische contact-dermatitis	Faciale hemi-atrofie			
Systemische lupus erythematoses				

Een voorgestelde etiologische classificatie omvat een inflammatoire, een infectieuze, een congenitale, een maligne en een gemengde categorie. (Overgenomen uit Feely et al. 2012)

patiënt door naar een fysiotherapeut voor manuele lymfedrainage. Dit werd door hem als zeer prettig en effectief ervaren. Er vonden maandelijks controles plaats, waarbij we het verloop op foto's vastlegden. Omdat een verbetering optrad van het klinisch beeld en de patiënt de doxycycline goed verdroeg, werd deze behandeling gecontinueerd. Bij deze patiënt werd er niet voor gekozen om te behandelen met andere ontstekingsremmende middelen zoals orale corticosteroïden of isotretinoïne, voornamelijk in verband met de mogelijke bijwerkingen en relatieve contra-indicaties, zoals pre-existente oogklachten voor isotretinoïne. Ook de matige effectiviteit en de hoge recidiefkans na staken van deze andere ontstekingsremmers speelden een rol bij dit besluit. Na zes maanden trad stabilisatie van het beeld op met resterend oedeem en erytheem. De patiënt gaf aan vooral last te hebben van zijn hangende oogleden, droge ogen en bemoeilijkte visus. Hij werd derhalve doorverwezen naar de plastisch chirurg voor een eventuele blefaroplastiek.<sup>2</sup> De gevaren van slechte wondgenezing en matig resultaat kwamen hierbij uitgebreid aan bod. De plastisch chirurg legde uit enkel een operatie te overwegen als de patiënt ten minste enkele maanden gestopt zou zijn met roken. Over het verdere beloop zijn geen gegevens bekend.

## BESCHOUWING

MM vormt naast acne vulgaris en rosacea één van de drie onderliggende inflammatoire ziekte-entiteiten van SFE. De aandoening werd in 1957 voor het eerst beschreven door Degos in de Bretonse kuststreek Morbihan.<sup>1</sup>

### Diagnostiek

Uitsluiting van overige oorzaken van zwelling in het gelaat is de eerste en meest essentiële stap in het diagnostisch proces van MM. Bij ontbreken van klinische aanknopingspunten voldoet relatief beperkt aanvullend onderzoek. Histologisch onderzoek is

uiteindelijk cruciaal om SFE vast te kunnen stellen. Histopathologisch is vaak geen duidelijk onderscheid te maken tussen de drie onderliggende entiteiten van SFE. Het beeld is aspecifiek met chronisch inflammatoir infiltraat, elastose, fibrose en verwijding van lymfevaten.<sup>1</sup> Soms worden er mestcellen gezien of in enkele gevallen comedonen bij acne vulgaris. Onderscheid berust daardoor bijna geheel op klinische aanwijzingen voor acne vulgaris of rosacea of juist het ontbreken hiervan bij MM. Vaak wordt in de literatuur over MM echter tóch een rosacea-achtige component beschreven.<sup>3,6</sup> Review van literatuur over SFE wijst dan ook uit dat er geen eenduidigheid bestaat over of MM werkelijk een aparte entiteit is of meer een concomitante aandoening bij rosacea.<sup>1,3-10</sup> In deze casus waren er, gezien het uitgesproken erytheem met teleangiëctasieën en de oogklachten eveneens raakvlakken met het beeld van rosacea. Alertheid op deze vaak minimale aanknopingspunten kan bijdragen aan een vroegere herkenning van het ziektebeeld.

De pathogenese van MM is nog onduidelijk. Mogelijk ontstaat het lymfoedeem op basis van elastose door perivasculair infiltraat met daardoor transsudatie van vocht, of door obstructie van de lymfevaten vanwege intraluminale ophoping van histiocyten.<sup>3,5</sup> Misschien speelt ook nog een subklinische inflammatie op basis van een verborgen immunologische contactallergie een rol.<sup>6</sup> Dit suggereert dat contactallergologisch onderzoek altijd zou moeten plaatsvinden bij de diagnostiek van MM om verborgen agentia die de ziekte eventueel onderhouden en verergeren op te sporen, hetgeen bij deze patiënt dus misschien onterecht nagelaten is.

De moeilijke herkenning van MM en het ontbreken van een eenduidige classificatie van SFE maken onderdiagnostiek en daarmee onderrapportage van MM zeer waarschijnlijk.<sup>1,11</sup> Ook in deze casus was het opvallend dat meerdere betrokken artsen ervaring hadden met een beeld vergelijkbaar met deze casus, zonder dat ze diagnose MM kenden.

## Therapie

Gezien het overeenkomstige pathohistologische karakter worden de behandelopties in de literatuur over SFE vaak gelijktijdig besproken. De behandeling is in principe symptomatisch, gericht op het bedwingen van de onderliggende inflammatoire reactie. Er zijn resultaten gerapporteerd van antibiotica per os, met name die met een anti-inflammatoire werking, zoals doxycycline, tetracycline en metronidazol.<sup>1,4</sup> Antibiotica lijken echter nauwelijks effect te hebben op het non-pitting lymfoedeem.<sup>1,3,7,8</sup> Er is één SFE-patiënt beschreven bij wie toediening van fleroxacin succesvol is geweest.<sup>10</sup> Systemisch toegediende corticosteroiden lijken de zwelling positief te kunnen beïnvloeden maar na staken treedt vaak recidief op.<sup>8</sup> Bij één gerapporteerde patiënt trad langdurige verbetering van het beeld op bij behandeling met doxycycline met prednisolon.<sup>5</sup> Deze patiënt had echter een relatief kortdurend ziektebeloop van twee maanden. Verder wordt wisselende vermindering van de zwelling beschreven bij langdurig gebruik van isotretinoïne, zowel als monotherapie als in combinatie met ketitofen of clofazimine.<sup>1,4,8</sup> Adjuvante manuele lymfedrainage kan oedeemreductie bevorderen.<sup>7</sup> Het teleurstellende effect van orale anti-inflammatoire middelen bij persisterend oedeem suggereert dat deze middelen vooral effect hebben in de vroege fases van de ziekte. Ook bij onze patiënt trad weinig verbetering op met doxycycline. Chirurgische verwijdering van het aangedane weefsel is vaak de laatste behandeloptie.<sup>8</sup> Daarnaast is ook intralaesionale injectie met triamcinolon nog succesvol gebleken bij patiënten met periorbitaal gelokaliseerd SFE.<sup>3,9</sup> De relatief forse uitbreiding over het voorhoofd maakt deze behandeling in dit geval echter niet geschikt. Lasertherapie met een pulse-dyelaser blijft een mogelijkheid als het erytheem na de ingreep blijft bestaan.

## CONCLUSIE

Esthetische misvorming, verminderd zelfvertrouwen en visuele belemmeringen zijn ook in deze casus het gevolg van de ziekte. De boodschap luidt dan ook: handel bij geleidelijk ontstaan van faciaal

oedeem slagvaardig en start direct na uitsluiting van specifieke (systemische) pathologiën zo nodig langdurige therapie gericht op het inflammatoire proces om persisterend oedeem met alle gevolgen van dien zo veel mogelijk te voorkomen.

## LITERATUUR

1. Feely MA, Olsen KD, Gamble GL, Davis MD, Pittelkow MR. Cutaneous lymphatics and chronic lymphedema of the head and neck. *Clin Anat* 2012;25(1):72-85.
2. Chalasani R, McNab A. Chronic lymphedema of the eyelid: case series. *Orbit* 2010;29(4):222-6.
3. Bernardini FP, Kersten RC, Khouri LM, Moin M, Kulwin DR, Mutasim DF. Chronic eyelid lymphedema and acne rosacea. Report of two cases. *Ophthalmology* 2000;107(12):2220-3.
4. Mazzatenta C, Giorgino G, Rubegni P, Aloe G de, Fimiani M. Solid persistent facial edema (Morbihan's disease) following rosacea, successfully treated with isotretinoin and ketotifen. *Br J Dermatol* 1997;137(6):1020-1.
5. Ranu H, Lee J, Hee TH. Therapeutic hotline: Successful treatment of Morbihan's disease with oral prednisolone and doxycycline. *Dermatol Ther* 2010;23(6):682-5.
6. Wohlrab J, Luefl M, Marsch WC. Persistent erythema and edema of the midthird and upper aspect of the face (morbus morbihan): evidence of hidden immunologic contact urticaria and impaired lymphatic drainage. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(4):595-602.
7. Chen DM, Crosby DL. Periorbital edema as an initial presentation of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(2 Pt 2):346-8.
8. Kilinc I, Gencoglan G, Inanir I, Dereli T. Solid facial edema of acne: failure of treatment with isotretinoin. *Eur J Dermatol* 2003;13(5):503-4.
9. Renieri G, Brochhausen C, Pfeiffer N, Pitz S. [Chronic eyelid edema and rosacea (Morbus Morbihan): diagnostic and therapeutic challenges]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011;228(1):19-24.
10. Uhara H, Kawachi S, Saida T. Solid facial edema in a patient with rosacea. *J Dermatol* 2000;27(3):214-6.
11. Lu S, Tran TA, Jones DM, Meyer DR, Ross JS, Fisher HA, et al. Localized lymphedema (elephantiasis): a case series and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2009;36(1):1-20.

## SAMENVATTING

Dit artikel beschrijft een patiënt met morbus Morbihan, een sluipend inflammatoir ziektebeeld gekenmerkt door een geleidelijke, progressieve ontwikkeling van persisterend gezichtsoedeem.

Vanwege late herkenning wordt behandeling meestal pas in een late fase van het ziekteproces gestart, met therapieresistentie tot gevolg. De differentiële diagnose van oedeem in het gelaat en de manier waarop de diagnose per exclusionem kan worden gesteld komen aan bod. Tevens wordt het belang benadrukt van directe en zo nodig langdurige behandeling gericht op het bedwingen van het onderliggende inflammatoire proces.

## TREFWOORDEN

persisterend gezichtsoedeem – morbus Morbihan – rosacea

## SUMMARY

This case report describes a patient with Morbus Morbihan, an insidious inflammatory disease ultimately resulting in solid facial edema. Due to late recognition, treatment is often started at a late stage of the disease process, making it typically refractory to therapeutic interventions. This case report provides an insight into the diagnostic process of this disease and stresses the importance of early initiation and if necessary chronic anti-inflammatory treatment in order to prevent lymphatic dysfunction.

## KEYWORDS

solid facial edema – morbus Morbihan – rosacea lymphedema

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen





**PRAKTIJKVOERING**

# De op de toekomst gerichte dermatologiepraktijk

**C.W. van Haselen, B.A.M. Sybrandy**

*Correspondentieadres:*  
 Dr. C.W. van Haselen  
 Slingeland Ziekenhuis, locatie Gezellenlaan  
 Gezellenlaan 10  
 7005 AZ Doetinchem  
 Telefoon: 0314-329591  
 E-mail: c.van.haselen@slingeland.nl

Congressen en nascholingen hebben naast het opdoen van nieuwe kennis ook als belangrijke functie het informeel ontmoeten van en het uitwisselen van ervaringen met collegae uit den lande.

Tijdens een recente, goed bezochte nascholing in Nederland werden veel gesprekken beheerst door het onderwerp 'het elektronisch patiëntendossier' (EPD). De implementatie van het EPD was voor ons één van de redenen om ons zorgproces aangaande de dermatologische patiënt drastisch te veranderen. Tijdens de gesprekken met onze collegae bleek er zoveel belangstelling voor onze werkwijze dat er verzoeken kwamen om deze in dit tijdschrift te publiceren.

**BESPREKING**

De rol van de dermatologische zorg in het veranderende ziekenhuislandschap is relatief flexibel. In het ziekenhuis van de toekomst is het namelijk niet ondenkbaar dat een regionaal ziekenhuisgebouw het fysieke centrum gaat vormen van locatiegebonden praktijkvoering zoals grotere ingrepen, complexe onderzoeken en met bedden capaciteit. Andere patiëntgebonden activiteiten, maar ook managementactiviteiten zouden in minder dure (huur-) dependances kunnen plaatsvinden. Op deze wijze kan men flexibel inspelen op zorgkosten en schommelingen in patiëntenaanbod, zoals de 'epidemie' van huid (pre-)maligniteiten. Ontwikkelingen op ICT-gebied faciliteren een dergelijk concept van een centrumgebouw met satellieten. Organisatorisch gezien is dan meer dan ooit een goed functionerend, ziekenhuisbreed-EPD een voorwaarde voor de gezamenlijke zorg voor de patiënt.

De vulling van een EPD vindt voor een groot deel plaats met behulp van en in aanwezigheid van de patiënt. Om tijd en aandacht voor de patiënt tijdens

een consult te waarborgen heeft onze vakgroep de implementatie van het EPD als kans aangegrepen om ons hele werkproces te herzien. Er waren namelijk bij ons al langer knelpunten zoals wachttijden en ruimtegebrek. In overleg met de directie zijn we gekomen tot een integraal pakket van maatregelen. We hebben een businesscase gemaakt waarbij vermeld dient te worden dat wij in dienstverband werken. Omdat wij pas sinds mei 2012 op deze wijze praktijk voeren, zijn er op dit moment onvoldoende gegevens om een gedegen financiële vergelijking te maken van de nieuwe situatie met die binnen de muren van het ziekenhuis.

**Aanpak**

*1. Uitbreiding fte*

We hebben een vierde dermatoloog aangenomen mede gezien onze wachttijden. De formatie van het ondersteunend personeel is naar rato aangepast. Extra zijn twee medewerkers gastenservice (0,88 fte) (zie tabel).

*2. Indeling spreekuren*

Voor een betere focus zijn spreekuren ingedeeld rondom de zorg voor patiënten met huidkanker en algemene dermatologie (AD). Hierbij is gekeken hoe deze aantallen zich eerder op de polikliniek voordeden. Voor de AD-groep zijn voor zowel nieuwe als controlepatiënten tien minuten per patiënt gereserveerd. Voor onze huidkankerpopulatie hebben we een huidkankercentrum (HKC). Daar is voor nieuwe patiënten tien minuten en voor controlepatiënten zeven minuten gepland. Tijdens het HKC-N-spreekuur is een uur gereserveerd om niet-complexe verrichtingen dezelfde ochtend te kunnen aanbieden. Vergeleken met de oude situatie is het aantal patiënten per dagdeel en de herhaalfactor ongeveer hetzelfde gebleven, alleen op het HKC-C-spreekuur worden veel meer patiënten gezien.

*3. EPD-ontwerp*

We hebben samen met onze welwillende afdeling Informatisering en Automatisering eerst een specifiek EPD voor ons HKC opgesteld. In april 2012 zijn we gestart voor de nieuwe patiënten (HKC-N). Voor de overige patiëntencategorieën ['algemene dermatologie nieuw (AD-N)', 'huidkankercontrole (HKC-C)']

Tabel.

	Oud (2011)	Nieuw (2012)
Wachttijd in weken (periode mei-oktober)	9-10	AD: 1-3 HKC: 1-2 Ulcus cruris: 1-2
Herhaalfactor CP/NP		
juli	2,5	2,7
aug	2,6	2,8
sept	2,2	2,6
Patiënten per dagdeel	20 ochtend spreekuur 15 middag spreekuur Geen specifieke indeling  Klinische consulten en teledermatologie zelfde dag	HKC-N: 17 ochtend <sup>1</sup> AD-N: 18 ochtend/15 middag <sup>2</sup> HKC-C: 27/19 <sup>2</sup> AD-C: 19/15 <sup>2</sup> Klinische consulten op maandag, woensdag, vrijdag Teledermatologie zelfde dag
Fte arts/ondersteunend	2,4 / 7,64 = 0,31	3,4 / 10,7 <sup>3</sup> = 0,32

<sup>1</sup> Exclusief twee slots voor excisies, een plek voor aflezen plakproeven, een dagbehandeling ten behoeve van ulcus cruris en telefonische consulten (TC),

<sup>2</sup> Exclusief fotodynamische therapie, TC en spoed.

<sup>3</sup> 3,1 fte hiervan betreffen secretariële medewerkers. De 10,7 is exclusief 0,67 fte hoofd polikliniek, 0,1 fte DA plastische chirurgie ten behoeve van medische tatoeages, 0,2 fte wondconsulent en 0,88 fte twee medewerkers gastenservice.

en 'algemene dermatologiecontrole (AD-C)'] vindt de invoering gefaseerd plaats vanaf september 2012. Bovendien hebben we voor ons wondcentrum een specifiek EPD ontwikkeld. De bedoeling is om dat ook nog voor de cosmetische dermatologie, inclusief medische tatoeages te ontwikkelen.

#### 4. Statusvoering

Voor de vulling van het EPD hebben we gekozen voor doktersassistenten (DA). Deze spelen van begin tot het eind van het consult van een patiënt een belangrijke rol; zij roepen de patiënt binnen,

nemen een oriënterende anamnese af, vragen naar actuele relevante medicatie, allergieën en voorgeschiedenis en laten de patiënt zich ontleden ten behoeve van inspectie van de hele huid voor alle HKC-patiënten en bij AD op indicatie. In afwachting van de komst van de dermatoloog kan een badjas worden meegebracht door de patiënt of deze wordt verstrekt. Dan komt de dermatoloog voor de speciële anamnese en het lichamelijk onderzoek die ingevoerd wordt door de DA. Deze dermatoloog heeft hierbij alle aandacht voor de patiënt en zit niet verscholen achter zijn computerscherm. Diagnose en behandelplan worden met de patiënt besproken en kleine ingrepen en biopten worden zo nodig verricht. Na vertrek van de dermatoloog handelt de DA het consult organisatorisch af waarbij aanvullende uitleg gegeven kan worden aan de hand van uitlegkaarten die we aan het ontwikkelen zijn. De DA stelt uit het EPD een conceptbrief aan de huisarts op. Het elektronisch voorschrijven van recepten wordt momenteel voor de klinische patiënten toegepast en zal ook volgen voor de poliklinische



De praktijk.



Ontvangstbalie.

patiënten. Uiteraard vereist dit alles training van de DA's, maar zij krijgen een uitdagende, verantwoordelijke taak. Registratie van DOT's blijft bij de dermatoloog.

#### 5. Fysieke ruimte

Deze aanpak vereist een ruimere polikliniek die niet binnen de muren van het Slingeland Ziekenhuis past. Derhalve zijn wij nu als ziekenhuisdokter buiten het ziekenhuis in een dependance gehuisvest. Door de win-winsituatie voor het ziekenhuis en de dermatologen is ons de mogelijkheid geboden om de polikliniek de uitstraling van een privékliniek te geven.

We hebben twee huidkankerstraten en twee algemene dermatologiestraten tot onze beschikking. Een huidkankerstraat bestaat uit een overlegruimte waar de dermatoloog en twee DA's een patiënt kunnen voorbespreken, en drie spreek/onderzoek/behandelkamers.

Voor de AD hebben we een overlegruimte en twee spreek/onderzoek/behandelkamers met twee DA's. Voor onze verrichtingen maken we gebruik van twee POK's met een inpandige gang om snel van de ene naar de andere ruimte te kunnen. Verder is er een nazorgruimte ten behoeve van patiënten die komen voor dagbehandeling.

#### 6. Gastvrijheid

Medewerkers gastenservice zorgen ervoor dat de patiënten in de twee wachtkamers voorzien worden van goede koffie met een koekje. Hierbij moeten we ervoor waken dat de patiënt niet te snel door de DA uit de wachtkamer wordt gehaald, een reële kans bij deze efficiënte werkwijze.

#### 7. Patiëntenenquête

We hebben een patiëntenenquête ontwikkeld specifiek voor onze nieuwe polikliniek. Deze wordt op het moment van opstellen van dit artikel gestart, aandachtspunten en actiepunten zullen worden geformuleerd en dan zal de patiëntenenquête worden herhaald om onze zorg te optimaliseren.

### CONCLUSIE

Om in te kunnen spelen op ontwikkelingen in het patiëntenaanbod en ontwikkelingen die direct van invloed zijn op de patiëntenzorg zoals het EPD kan het zinnig zijn om uw zorgproces eens onder de loep te nemen. Fysieke ruimte was voor ons een knelpunt en als visiteur zie ik bij collega-dermatologen soms krap bemeten poliklinieken met binnen de ziekenhuismuren nauwelijks mogelijkheden tot uitbreiding. Het maken van een businesscase voor praktijkvoering in een ruime, representatieve dependance niet te ver van uw ziekenhuis kan een oplossing zijn. (Met betrekking tot onze businesscase is vermeldenswaard dat deze is gebaseerd op dermatologen in dienstverband hetgeen een directe vergelijking met de situatie bij vrijgevestigde collegae misschien lastig maakt.) Zorg wel voor veel en gratis parkeerterruimte en goede (ANWB)-bewegwijzering, zet mooie letters van je ziekenhuis op het dak, train (extra) personeel, zorg voor een gastvrije uitstraling en u bent weer futureproof.

### LITERATUUR

1. Normenrapport polikliniek dermatologie van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Versie 15 juni 2012.

### SAMENVATTING

In de gezondheidszorg zijn er continu uitdagingen op het gebied van de patiëntenzorg en gerelateerde zaken, met het elektronisch patiëntendossier als een belangrijk voorbeeld. Wij beschrijven onze toekomstbestendige dermatologische praktijk.

### TREFWOORDEN

elektronisch patiëntendossier – meerkamersysteem – toekomstgericht

### SUMMARY

In health care there are continuous challenges in the area of patient care and related matters. The electronic patient file as an important example. We describe our future proof dermatological practice.

### KEYWORDS

electronic patient file – multiple room system – future proof



Spreek/onderzoek/behandelkamer.



Nazorgruimte.





INTERVIEW

# Dermatologisch centrum Isala stelt zich voor ‘We zijn een familiebedrijf’

E.G. van Laar

*Wetenschapsjournalist, dchg medische communicatie, Haarlem*

*Correspondentieadres:  
Emma van Laar, MSc  
dchg medische communicatie  
Hendrik Figeweg 3G-20  
2031 BJ Haarlem  
E-mail: emma.vanlaar@dchg.nl*

Het Dermatologisch centrum Isala is een zelfstandige kliniek binnen de Isala klinieken in Zwolle. De dermatologen zijn sinds 2007 voor 49% aandeelhouder van de ‘zorg-bv’ en dit lijkt uitstekend te werken. Guus Kuiters, dermatoloog en directeur van het Dermatologische centrum Isala, en adjunct directeur Nel Menger vertellen over de bedrijfsvoering en de dermatologische zorg in het centrum.

Het Dermatologisch centrum Isala (DCI) is een onafhankelijk centrum binnen de muren van de Isala klinieken waar patiënten terecht kunnen voor alle soorten huidbehandelingen, van dermatologische zorg met onder andere Mohs micrografische chirurgie voor gecompliceerde huidtumoren, intensieve dagbehandeling tot cosmetische behandelingen. Sinds september 2007 is het centrum gevestigd in een ruim opgezet en modern eigen gebouw (gebouw A) bij de Isala kliniek aan de Dr. Spanjaardweg in Zwolle. De maatschap bestaat uit acht dermatologen: Enny Beverdam, dr. Dory Enomoto, dr. Bert Hamminga, Guus Kuiters, Noortje van der Meij, Linda de Mik, Christiaan Timmer en Hanke de Vijlder. ‘Dit aantal zal in de eerste helft van 2013 doorgroeien naar tien. Daarnaast werken hier altijd een of twee arts-assistenten uit Groningen en lopen er twee coassistenten rond’, vertelt Nel Menger. ‘We hebben drie huidtherapeuten in dienst en het ondersteunend personeel is goed voor 33 fte, waaronder ook een financieel bedrijfsadviseur en ikzelf vallen. Iedereen die hier werkt, is enorm betrokken en heeft het naar zijn of haar zin. We zijn een platte organisatie en hebben geen leidinggevende structuren.’

**Zorg-bv**

De dermatologen van de Isala klinieken zijn inmiddels al ruim vijf jaar voor bijna de helft aandeel-

houder van het Dermatologisch centrum Isala en besturen de kliniek sindsdien zeer succesvol. Hoewel Isala holding als aandeelhouder met 51% officieel doorzettingsmacht heeft, is de bestuurlijke verantwoordelijkheid formeel toegekend aan de dermatologen. De dagelijkse beslissingen worden door Menger en Kuiters genomen, die samen de directie vormen. ‘Het voordeel is dat we zelf en snel beslissingen kunnen nemen. We hoeven niet te overleggen met de raad van bestuur bij het aanschaffen van apparatuur. Als wij denken dat het noodzakelijk is dan maken we een financieel plan en kopen vervolgens de gewenste apparatuur’, legt Guus Kuiters uit. Een ander pluspunt is dat de verschillende specialisten heel makkelijk met elkaar samenwerken. ‘In andere ziekenhuizen kun je voor een bepaalde aandoening naar een dermatoloog of een chirurg worden verwezen, dit kan voor onduidelijkheid zorgen. Bij ons werken de dermatoloog en chirurg nauw samen en hebben een gezamenlijk spreekuur, het maakt niet uit door wie je behandeld wordt. Als een chirurg een raar huidplekje ziet vraagt hij een dermatoloog om mee te kijken en andersom vraagt een dermatoloog bij het vermoeden van een uitgebreid vaatprobleem een chirurg in consult. We vinden het belangrijk dat de lijnen kort zijn en dat er ruimte is om met elkaar mee te kijken. Ook voor huisartsen is het handig, ze hoeven niet na te denken naar wie ze iemand met bijvoorbeeld spataderen doorsturen. En nog belangrijker: de patiënt heeft er baat bij. Ze melden zich één keer op één plek en worden meteen door de benodigde specialisten bekeken, ze hoeven niet nog een keer terug te komen bij een andere arts’, aldus Kuiters. ‘Patiënten komen bij ons niet in een echte ziekenhuissfeer terecht. We merken dat mensen dat prettig vinden’, voegt Menger toe.

**Samenwerking & teamsfeer**

Er is een goede samenwerking met andere specialisten binnen het ziekenhuis. ‘We kunnen snel doorverwijzen. Hoewel we een afgebakend geheel zijn, is de samenhang met andere vakgebieden waardevol en belangrijk. De samenwerking met zorgverleners buiten het ziekenhuis, zoals huisartsen, is ook intensief. En binnen het team wordt optimaal samengewerkt. ‘We zijn eigenlijk een soort familiebedrijf’, zegt Kuiters. ‘Je merkt dat er echt een teamsfeer heerst. De medewerkers hebben echt een pas-

sie voor de zorg.' Door de platte organisatiestructuur en de directe relatie met het personeel is de relatie tussen dokters en medewerkers verbeterd. Aandacht voor het werkklimaat en voortdurende scholing van medewerkers heeft zijn vruchten afgeworpen. De laatste jaren heeft het centrum een zeer laag ziekteverzuim (ongeveer 1%), het laatste kwartaal zelfs maar 0,14%. Menger: 'De nieuwe constructie zorgt ervoor dat de medewerkers zich verantwoordelijk voelen voor de zorg die wordt geleverd en willen die zo up-to-date mogelijk houden.'

### Innovatie

Het dermatologische centrum staat open voor alle mogelijke innovatiekansen. 'We zijn kritisch over ons eigen handelen en willen onze patiënten de best mogelijke zorg aanbieden. Als er een nieuwe en zinvolle behandeling beschikbaar komt, doen we er alles aan om die zo snel mogelijk in huis te halen', zegt Kuiters. Deze instelling heeft geleid tot een uitgebreid pakket dat het hele vakgebied bestrijkt en voor de nodige successen gezorgd. Zo was het centrum het eerste Wond Expertise Centrum (WEC) en neemt het sindsdien een belangrijke plek in de behandeling van chronische wonden in de regio in. De maatschap biedt ruimte aan en ondersteunt een GGD-soa-centrum.

Daarnaast heeft het sinds september als eerste zorginstelling in de omgeving een oplaadzuil voor elektrische fietsen. Met deze door zonne-energie opgeladen Ecotap kunnen patiënten, bezoekers en medewerkers hun elektrische fiets, scooter of scootmobiel opladen. 'Hiermee proberen we een steentje bij te dragen aan een beter milieu', zegt Menger. Tevens probeert de kliniek ook op een maatschappelijk verantwoorde manier te ondernemen. 'Daar zijn voor de zorg nog geen handvatten voor, we zijn dit nu aan het uitzoeken. We proberen maatschappelijke discussie een plek te geven en in kaart te brengen waar winst valt te halen. Door de Stendon university Leeuwarden wordt een rapport geschreven waarin criteria worden vastgesteld', licht Menger toe.

### Waardering

'We zijn er trots op dat we een van de dertien centra zijn die de Kwaliteitszegel Dermatologie heeft ontvangen', aldus Menger. Deze zegel werd dit jaar voor het eerst uitgereikt en is een initiatief van patiënten en dermatologen. Op de vraag waarom het centrum zo wordt gewaardeerd, antwoordt Menger: 'De dermatologen hier zijn allemaal enthousiast en zetten zich in voor het vak. Zo geven ze veel voordrachten, nascholing en zitten in besturen en daarnaast maakt de maatschapvoering natuurlijk dat we opvallen. We hebben een voortrekkersrol toebedeeld gekregen.' Daarnaast zijn patiënten tevreden over de manier van werken, de samenwerking met de eerste lijn en het pakket dat wordt aangeboden. Enquêtes en online patiënttevredenheidsonderzoeken leveren goede scores op.

### Speerpunten

Een van de dingen die de maatschap graag wil aanpakken is de lange toegangstijd. Daarnaast is volgens Kuiters en Menger winst te halen in de samenwerking met de eerste lijn. 'Door extra scholing is het misschien te bewerkstelligen dat, waar het kan, minder doorverwezen wordt. Ook dit kan helpen de wachtlijst – die tot tien weken kan oplopen – te verkorten. We zijn een van de weinige ziekenhuizen in de regio en kunnen gewoonweg de groei niet aan. Het aantal specialisten verder vergroten behoort niet tot de mogelijkheden, daarom kijken we slim naar onze processen en proberen deze te verbeteren. We gaan starten met een pilot in twee huisartsenpraktijken waarbij de huisartsen twee weken wachten met doorsturen en een dermatoloog langskomt om deze patiënten samen door te nemen', vertelt Kuiters. 'We proberen de ontwikkelingen van de toekomst te lezen en te anticiperen op wat ons te wachten staat. Je moet zorgen dat je beleid maakt en het niet volgt', voegt Menger toe.

### Navolging

Als dit type bedrijfsvoering zo goed werkt waarom vindt deze constructie dan geen navolging? Kuiters: 'Het is jammer dat de politiek dokters niet aan het roer wil. Het is mijns inziens niet verkeerd om professionals de ruimte te geven en verantwoordelijk te maken. Het is hard werken en er is meer te regelen, maar tegelijkertijd bevredigender. We merken dat vele artsen geïnteresseerd zijn. Wel is het noodzakelijk dat de hele maatschap de stap wil nemen en het ziekenhuis moet meewerken. Er zijn veel seinen die van rood naar groen moeten. Regie nemen en veel aandacht aan relaties besteden, is ons motto.'



De dermatologen van het Dermatologisch Centrum Isala te Zwolle. Staand van links naar rechts: Christiaan Timmer, dr. Dory Enomoto, Guus Kuiters (tevens directeur), Linda de Mik, dr. Bert Hamminga, Noortje van der Meij. Zittend van links naar rechts: Hanke de Vijlder en Nel Menger (adjunct directeur). Ontbrekend: Enny Beverdam

# Uitreiking Hermans Musaph Stichting Literatuurprijs 2012

Speech uitgesproken door dr. G. Casteelen, psychiater en lid van de Herman Musaph Stichting, bij overhandiging van de Herman Musaph Stichting Literatuurprijs tijdens de werkconferentie van de Nederlandse Vereniging voor Psychodermatologie op 2 november 2012.

De Herman Musaph Stichting (HMS) wil de aandacht en belangstelling voor de psychodermatologie, in de breedste betekenis van het woord, bevorderen. Het betreft aandacht en belangstelling voor activiteiten op het vakgebied van de psychodermatologie die kunnen leiden tot een beter begrip van de relatie tussen biologische, psychologische en sociale factoren in het ontstaan, het beloop en de behandeling van dermatologische aandoeningen. Het bestuur van de stichting is van mening dat de gewenste aandacht mede kan worden verkregen door het publiceren over psychodermatologische onderwerpen aan te moedigen. Teneinde dit te bewerkstelligen heeft het bestuur besloten tot het instellen van een één keer per twee jaar uit te reiken prijs voor een daarvoor volgens de jury in aanmerking komend (al dan niet wetenschappelijk) artikel op het gebied van de psychodermatologie, geschreven door een Nederlandse auteur.

In het juninummer van het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is een oproep verschenen om literatuur op het gebied van psychodermatologie in te sturen. Een onafhankelijke jury, bestaande uit: prof. dr. P.M. Steijlen, dermatoloog, voorzitter, dr. J.P.C. Jaspers, klinisch psycholoog en prof. dr. T.E.C. Nijsten, dermatoloog, is gevraagd de ingestuurde literatuur te beoordelen en te adviseren aan wie de prijs uit te reiken. De prijs bestaat uit een uniek kunstwerk van Monique Broekman. Het kunstwerk brengt zowel Herman Musaph, de grondlegger van de psychodermatologie in Nederland, als een voor de psychodermatologie belangrijke huidziekte tot uitdrukking.

Dit jaar is de jury unaniem van mening dat de HMS literatuurprijs 2012 toegekend wordt aan dr. Antoinette van Laarhoven voor het artikel getiteld *Induction of nocebo and placebo effect on itch and pain by verbal suggestion* gepubliceerd in het tijdschrift *Pain* in juli 2011.<sup>1</sup>

Antoinette van Laarhoven (Arnhem, 1984) promoveerde dit jaar op 30 maart op haar onderzoek getiteld: *Itch and Pain: Common and Distinct Psychophysiological Factors*. Ze verrichtte haar promotieonderzoek op de afdeling Medische Psychologie



Dr. Antoinette van Laarhoven ontvangt de prijs uit handen van dr. Gertie Casteelen.

van het UMC St Radboud, binnen de Nederlands-Vlaamse onderzoeksschool Experimentele Psychopathologie (EPP) en het onderzoeksinstituut Nijmegen Centre for Evidence Based Practice (NCEBP) van het UMC St Radboud. Momenteel is zij werkzaam als post-doc onderzoeker op het gebied van jeuk en pijn op de afdeling Medische Psychologie van het UMC St Radboud. Ze heeft grote belangstelling voor de relatie psyche en lijf en in dit geval de huid.

In het bekroonde artikel beschrijft van Laarhoven het volgende: Bij een onderzoeksgroep werden verschillende verwachtingen geïnduceerd door negatieve (nocebo) of positieve (placebo) verbale suggesties te geven ten aanzien van de somatosensorische prikkels die jeuk en/of pijn oproepen. De resultaten toonden aan dat een hoge verwachting van jeuk inderdaad kan resulteren in meer jeuk dan wanneer men een lage verwachting voor jeuk heeft. Hiermee zijn voor het eerst aanwijzingen gevonden voor het nocebo-effect ten aanzien van jeuk. De bevindingen van het effect van negatieve verwachtingen op pijn waren vergelijkbaar met die voor jeuk en in overeenstemming met eerder onderzoek. Ook werden er aanwijzingen gevonden dat een positieve verwachting, geïnduceerd door verbale suggestie, kan leiden tot een afname van jeuk (placebo-effect). De invloed van verwachtingen bleek over het algemeen groter voor jeuk dan voor pijn. Dit sluit aan bij het gegeven dat de sensatie van jeuk erg beïnvloedbaar is door suggestie. Kennis aangaande nocebo- en placebo-effecten voor jeuk kan worden gebruikt om behandelingen voor patiënten met chronische jeuk te optimaliseren. Daarbij kan worden gefocust op het reduceren van nocebo-effecten



en het bevorderen van placebo-effecten ten aanzien van jeuk door te voorkomen dat negatieve verwachtingen van verergering van de symptomen onnodig bij de patiënt worden opgeroepen.

Namens de jury wil ik ook graag melden dat Oda van Cranenburgh en Sanna Prinsen een eervolle vermelding krijgen voor hun artikel getiteld *Health-Related Quality-of-Life Assessment in Dermatologic Practice: Relevance and Application*.<sup>2</sup>

## LITERATUUR

1. Laarhoven AIM van, Vogelaar ML, Kerkhof PCM van de, Kraaimaat FW, Evers AWM. Induction of nocebo and placebo effect on itch and pain by verbal suggestion. *Pain* 2011;152:1486-94.
2. Cranenburgh OD van, Prinsen CA, Sprangers MA, Spuls PI, Korte J de. Health-Related Quality-of-Life Assessment in Dermatologic Practice: Relevance and Application. *Dermatol Clin* 2012;30:323-32.

# Inductie van nocebo- en placebo-effecten op jeuk en pijn door verbale suggestie

A.I.M. van Laarhoven

*Correspondentieadres:*  
Dr. Antoinette van Laarhoven  
E-mail: a.vanlaarhoven@mps.umcu.nl

Het is bekend dat placebo-effecten een rol kunnen spelen bij verschillende soorten aandoeningen, zoals depressie, ziekte van Parkinson of pijn.<sup>1</sup> Aan klinische verbetering door het placebo-effect ligt een positieve verwachting ten grondslag ten aanzien van een niet-actieve behandeling, bijvoorbeeld een placebopil of -injectie. Het nocebo-effect is het tegenovergestelde van het placebo-effect, waarbij negatieve verwachtingen, bij een niet-actieve behandeling, kunnen leiden tot een toename van de klachten.<sup>2,3</sup> Hoewel veelvuldig is onderzocht dat pijn kan verminderen door placebo-effecten, en verergeren door nocebo-effecten,<sup>4</sup> is de rol van verwachtingen nog niet eerder onderzocht ten aanzien van jeuk. In de huidige studie werd de invloed van verwachtingen op het ervaren van jeuk in vergelijking tot pijn experimenteel onderzocht. Verwachtingen werden geïnduceerd bij 105 gezonde proefpersonen door negatieve (nocebo) of positieve (placebo) verbale suggesties te geven ten aanzien van *quantitative sensory testing* (QST) prikkels die jeuk en/of pijn oproepen. De resultaten toonden aan dat een hoge verwachting van jeuk inderdaad kan resulteren in meer jeuk dan wanneer men een lage verwachting voor jeuk heeft. De bevindingen van het effect van negatieve verwachtingen op pijn waren vergelijkbaar met die voor jeuk en in overeenstemming met eerder onderzoek. Voor het eerst zijn

er dus aanwijzingen gevonden dat het nocebo-effect tevens een rol kan spelen bij de verergering van jeuk. Ook werden er aanwijzingen gevonden dat een positieve verwachting, geïnduceerd door verbale suggestie, kan leiden tot een afname van jeuk (placebo-effect). In toekomstig onderzoek kan verder worden onderzocht welke rol verwachtingen spelen bij patiënten met chronische jeuk of pijn, met name met betrekking tot klinische verslechtering of verbetering. Deze kennis kan bijdragen aan het optimaliseren van behandelingen om de klachten van patiënten met chronische jeuk te verminderen, vooral voor mensen met een hoge mate aan negatieve verwachtingen.<sup>2</sup>

*Deze bijdrage is een Nederlandse samenvatting van:* Laarhoven AI van, Vogelaar ML, Wilder-Smith OH, Riel PL van, Kerkhof PC van de, Kraaimaat FW, Evers AW. Induction of nocebo and placebo effects on itch and pain by verbal suggestions. *Pain* 2011;152:1486-94.

## LITERATUUR

1. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: Recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 2008;59:565-90.
2. Colloca L, Finniss DG. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *J Am Med Assoc* 2012;307:567-8.
3. Colloca L, Miller FG. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med* 2011;73:598-603.
4. Colloca L, Sigauco M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain* 2008;136(1-2):211-8.



## KENNISQUIZ

# Dermatopathologie

P. Dikrama<sup>1</sup>, T. Middelburg<sup>1</sup>, V. Noordhoek Hegt<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

<sup>2</sup> Klinisch Patholoog, Pathan/ Sint Franciscus Gasthuis en Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

Erasmus Medisch Centrum

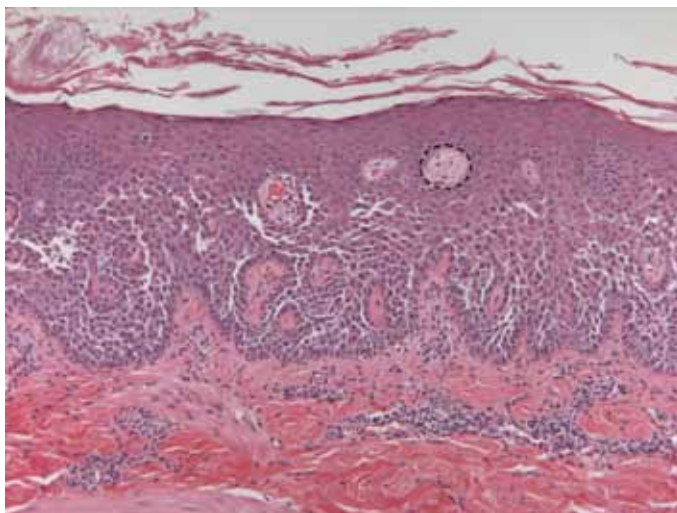
Burgemeester s'Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

Naast onze klinische beoordeling is het nemen en beoordelen van een huidbiopt voor de dermatoloog het diagnosticum bij uitstek. Kennis van de dermatopathologie is daarom belangrijk en helpt ons bij het begrijpen, herkennen en behandelen van huidziekten. Tevens draagt het bij aan een vruchtbaar overleg met de beoordelend patholoog, hetgeen de patiënt ten goede komt.

Het niveauverschil wat betreft kennis van de dermatopathologie onder dermatologen en a(n)ios dermatologie, is groot. Met als doelstelling om de kennis van de dermatopathologie in Nederland te verbreden, is deze dermatopathologische kennistest opgezet. Wij hebben ervoor gekozen om te starten met de basale inflammatoire dermatosen. Om het accent te leggen op de histologie, worden klinische gegevens niet vermeld. In de bespreking zal telkens de link tussen histologie en kliniek gemaakt worden.



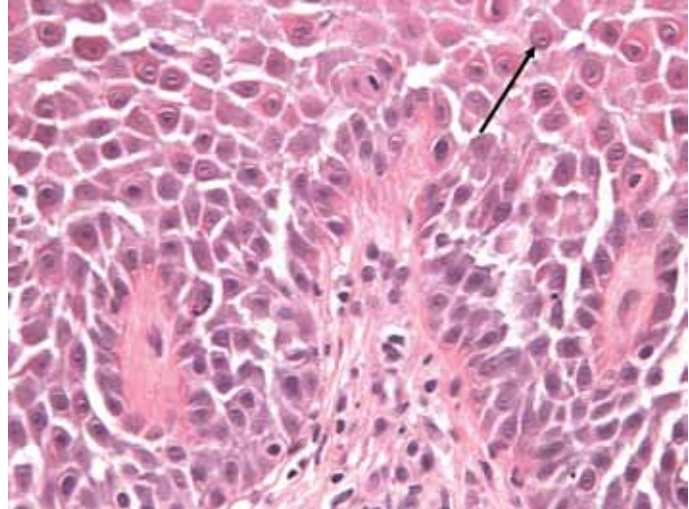
Figuur 1.

## CASUS 6

- Van welk histologisch reactiepatroon is hier het meest sprake (figuur 1)?
  - spongiosisch reactiepatroon
  - psoriasiform reactiepatroon
  - grensvlak reactiepatroon
  - vesicobulleus reactiepatroon
  - granulomateus reactiepatroon
  - vasculopathisch reactiepatroon
- De ruimte tussen de cellen is ontstaan door (figuur 1):
  - spongiose
  - acantholyse
  - ballonvormige degeneratie
  - vacuolaire degeneratie
- De splijting in deze coupe bevindt zich (figuur 1):
  - subcorneaal
  - intraepidermaal
  - suprabasaal
  - subepidermaal
- Wat wordt in het kader aangegeven (figuur 1)?
  - pustel
  - vesikel
  - papiltop
  - apoptotische keratinocyten



5. Wat wordt er met de zwarte pijl aangegeven (figuur 2)?
- a. apoptotische keratinocyt
  - b. koilocyt (door virus geïnficeerde keratinocyt)
  - c. dyskeratotische keratinocyt
6. De histologische bevindingen passen het beste bij:
- a. pemphigus vulgaris
  - b. ziekte van Darrier
  - c. acuut eczeem
  - d. herpes infectie
  - e. bulleus pemfigoïd
  - f. ziekte van Hailey-Hailey



Figuur 2.

De antwoorden vindt u op pagina 33.

## GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

## Cignoline

W. Westerhof

*Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie*

*Correspondentieadres:  
Wiete Westerhof  
E-mail: wietewesterhof@zonnet.nl*

Van de dermatologica, die in deze artikelenreeks aan de orde komen, is Cignoline als een van de laatste geïntroduceerd. Het middel is nog steeds in gebruik en onderwerp van modern moleculair biologisch onderzoek. Het is een eerstelijnsmiddel voor psoriasis, zonder systemische bijwerkingen. Echter wel met lokale bijwerkingen van de huid en slijmvliezen, met name conjunctivitis door ernstige irritatie. Verder is het onpraktisch, omdat het kleren en beddengoed irreversibel paarsbruin verkleurt. Daarom wordt het de laatste decennia steeds minder toegepast.

**GESCHIEDENIS**

De eerste vermelding van een sterk werkend, lokaal middel tegen hardnekkige huidziekten (psoriasis, eczeem?) is van D.S. Kemp in 1867.<sup>1</sup> Hij spreekt van *Goa powder* uit de voormalige Portugese kolonie. Tien jaar later worden door J.F. Da Silva Lima zijn ervaringen met het Goa poeder gepubliceerd.<sup>2</sup> Het middel werd ook wel 'Brazil poeder' of 'Araroba poeder' genoemd. Araroba is de naam van een Braziliaanse boom uit het Amazonegebied (zie figuur 1a, b). Het poeder werd gewonnen uit vermolmd hout uit holten van de boom. De indianen waren bekend met de werking van het poeder tegen bepaalde huidziekten. Da Silva vermoedde dat het vanuit Brazilië via Portugal naar Goa in India werd gebracht, omdat het hier om twee Portugese koloniën ging. In 1875 publiceerde Atfield zijn onderzoek naar de chemische samenstelling van goapoeder.<sup>3</sup> Het bestond voor 80-84% uit gereduceerd chrysofaanzuur. De naam is afgeleid van de gele kleur van de geïsoleerde stof. Zijn conclusie was dat goapoeder en ararobapoeder hetzelfde zijn (qua samenstelling). In 1876 volgde een bijdrage van wederom een Engelsman, A.J. Balmanno Squire, over de behandeling van psoriasis met chrysarobine.<sup>4</sup> Thomson noemde het chrysarobine.<sup>5</sup> Het betrof hier echter een interne toepassing (als purgeermiddel). In hetzelfde nummer van de *British Medical Journal* van 1877, maar het volgende artikel, noemt Murray het chrysofaanzuur (zie figuur 2).<sup>6</sup> Dit ging wel over de dermatologische toepassing van het middel. De verwarring ontstond door Scholz<sup>7</sup>, die door vele

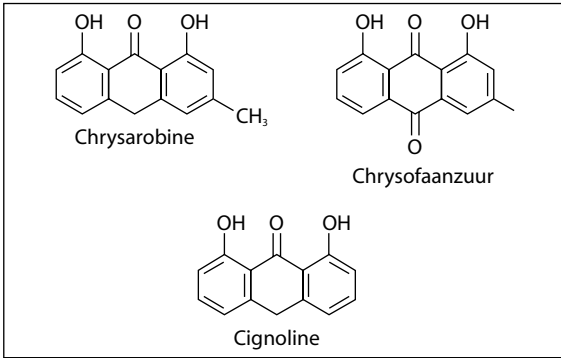


Figuur 1a. Oude tekening van *Andira araroba* Aguiar.



Figuur 1b. *Andira araroba* Aguiar (links) met bloeiwijze (rechts).

auteurs werd overgenomen. Liebermann toonde in 1888 aan dat de actieve anti-psoriatische component in goapoeder niet de anthrachinon chrysofaanzuur was, maar een gereduceerd product ervan, genoemd chrysarobine (zie figuur 2).<sup>8</sup> Het plantaardige extract chrysarobine bleek zeer ernstige, vaak oncontroleerbare huidirritaties te veroorzaken. Dit zou eventueel kunnen komen door de onzuiverheid van het extract. Het synthetische product chrysarobine, dat uit steenkoolteer werd geëxtraheerd, werd door chemicus Paul Galewski in 1916 ontwikkeld voor Bayer AG te Wuppertal, Duitsland.<sup>9</sup> Zijn broer Eugen Galewski, die dermatoloog was, heeft dit middel voor het eerst toegepast op psoriasispatiënten. Dit product is stabiel en geeft minder irritaties. Behalve voor psoriasis, heeft Galewski als eerste aangegeven dat het middel ook toepasbaar was voor lichen simplex chronicus, eczema seborrhoicum, lichen ruber planus, mycosen, alopecia areata en pityriasis rosea. Cignoline werd spoedig in heel Europa en later in de Verenigde Staten toegepast.<sup>10-12</sup> Vooral in de jaren '80 en '90 van de vorige eeuw en in het begin van het tweede millennium is er veel patiëntgebonden onderzoek en basaal wetenschappelijk onderzoek gedaan om de behandeling te verbeteren en veiliger te maken.<sup>13,14</sup>



Figuur 2.

## EIGENSCHAPPEN

Cignoline induceert een cascade van vrije radicalen in de huid, die vooral gericht zijn op de granulocyten in de oppervlakkige dermis, wat leidt tot een antiproliferatief proces in de epidermis. Cignoline remt de T-cellen, monocyt en langerhanscellen in de huid niet, waardoor de normale afweerfuncties van de huid intact blijven. Cignoline hoopt zich op in mitochondriën van huidcellen, wat leidt tot remming van de energievoorziening naar de cellen, waarschijnlijk door oxidatie van cignoline en het vrijkomen van vrije radicalen. Dit remt de DNA-deling en vertraagt zo de excessieve celdeling die optreedt in psoriasisplaques. Aanvullend kan cignoline ook de verhoogde waarden van c-GMP in psoriasis doen verminderen.<sup>13</sup>

## GEBRUIK

Cignoline is relatief goed in het verlengen van de remissieduur van psoriasis in vergelijking met andere lokale en systemische antipsoriatica. Een groot nadeel blijft de zwartbruinpaarse verkleuring van de huid, de kleding, beddengoed, badkamer, toilet en alles wat verder wordt aangeraakt. De 'short-contactbehandelingen', die poliklinisch of in dagbehandeling worden toegepast, zijn een oplossing voor dit probleem.<sup>14</sup> Uitgebreide vormen van psoriasis en een erythrodermie zijn niet effectief te behandelen met cignoline. Cignoline wordt behalve bij psoriasis ook toegepast bij eczema seborrhoicum, lichen ruber planus, lichen simplex chronicus, schimmelinfecties van de huid, alopecia areata en wratten. Dit roept gelijk de vraag op wat de grootste gemene deler is van genoemde ziektebeelden met een totaal verschillende etiologie en pathogenese. Mogelijk dat een 'grondig door elkaar schudden' van onder andere lymfocyten en leukocyten, een normale 'restart' tot gevolg heeft. Dat de schimmels permanent het loodje leggen is dan een welkome uitzondering. Anderzijds weten we ook dat UVB-bestraling heilzaam is voor een groot aantal huidziekten met vaak totaal verschillende etiologie en pathogenese.

## EFFECTIVITEIT

De pathogenese van psoriasis is nog steeds niet volkomen duidelijk. Een toename van reactieve zuurstofradicalen en verminderde antioxidantactiviteit zijn aangetoond in psoriasislaesies.<sup>15</sup> Cignoline is

bij juiste toepassing (geleidelijk stijgen in concentratie) zeer effectief in de behandeling van psoriasis. Het middel remt de hyperproliferatie van keratinocyten en granulocyten, die onderdeel zijn van het pathogenetische proces van psoriasis.<sup>16</sup> De cignolinebehandeling kan goed gecombineerd worden met UV-lichttherapiemodaliteiten en/of vitamine A-zuurpreparaten. De oxidatieve producten van cignoline geven helaas aanleiding tot tijdelijke verkleuring van de huid en permanente verkleuring van kleding, beddengoed, enzovoort. De effectiviteit is mede afhankelijk van de gebruiksvriendelijkheid en de bijwerkingen. Door het ontbreken van gewenning, mutageniteit en systemische bijwerkingen blijft het middel uniek en aantrekkelijk. Dat kan van de modernere antipsoriatica, en zeker de biologics niet gezegd worden.

## LITERATUUR

1. Kemp DS. *Pharm J* 1864;2:345-47. 609. Zitat nach [18]
2. Silva Lima JF. *Goa powder. Med Times Gazette* 1875;249-50.
3. Atfield J. *Pharmaceut J Transact* 1875;3:246:721-3.
4. Balmanno Squire AJ. *Treatment of psoriasis by an ointment of chrysophanic acid. Br Med J* 1876;2:819-20.
5. Thompson JA. *Deductions from three hundred and nineteen observations of the action of Chrysarobin. A new emetic purge. Br Med J* 1877;May 19:607-9. (De hier genoemde referentie wordt in de literatuur ten onrechte opgegeven als eerste vermelding van Chrysarobin betrekking hebbende op een dermatologische toepassing. Het betrof hier echter een interne toepassing, een purgeermiddel).
6. Murray JI. *On a new remedy in certain forms of skin disease. Br Med J* 1877;May 19:609. (De verwarring ontstond mogelijk omdat het opeenvolgende artikelen zijn! Zie ook het volgende artikel, waarin fout geciteerd werd.)
7. Scholz A, Kadner H. *75 Jahre Cignolin. Hautarzt* 1991;42:775-8.
8. Liebermann C. *Über therapeutische Ersatzmittel des Chrysarobins. Chem Ber* 1888;21:447-52.
9. Galewsky E. *Über Cignolin, ein Ersatzpreparat des Chrysarobins. Dermatol Wochenschr* 1916;62:113-5.
10. Urna. PG. *Cignolin als Heilmittel der Psoriasis. Dermatol Wochenschr* 1916;62:116-37, 151-63, 175-83.
11. Galewsky E. *Cignolin, ein synthetisches deutsches Chrysarobin und Laneps, eine neue Salbengrundlage. Dtsch Med Wochenschr* 1917;43:238-9.
12. Beerman H, Kulchar GV, Pillsbury DM, Stokes JH. *Dioxyanthranol 1-8 as a substitute for chrysarobin. JAMA* 1935;104(1):26-9.
13. Ashton RE, Andre P, Lowe NJ, Whitefield M. *Anthralin: historical and current perspectives. J Am Acad Dermatol* 1983;9(2):173-92.
14. Sminkels OQ, Prins M, Veenhuijs RT, Boo T de, Gerritsen MJ, Wilt GJ van der, et al. *Effectiveness and side effects of UVB-phototherapy, dithranol inpatient therapy and a care instruction programme of short contact dithranol in moderate to severe psoriasis. Eur J Dermatol* 2004;14(3):159-65.
15. Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Deshpande KH. *Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. Indian J Clin Biochem* 2010;25(4):388-92.
16. Schröder JM. *Anthralin (1,8-dihydroxyanthrone) is a potent inhibitor of leukotriene production and LTB4-omega oxidation by human neutrophils. J Invest Dermatol* 1986;87:624-9.

## QUIZ

# Dermatoscopie

N. Molders, N.A. Kukutsch

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen*  
*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*

*Correspondentieadres:*  
*Dr. N.A. Kukutsch*  
*Afdeling Dermatologie*  
*Leids Universitair Medisch Centrum*  
*Albinusdreef 2*  
*2300 RC Leiden*  
*E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl*

In de voorafgaande twee quizseries is vooral nadruk gelegd op het herkennen en plaatsen van dermatoscopische kenmerken, die uiteindelijk samen met het macroscopisch beeld de diagnose vormden. In de volgende reeks van 10 x 6 casus vragen wij u bij iedere casus de juiste diagnose te kiezen uit onderstaande lijst, volgens het principe van *extended matching*. Iedere serie van casus is gekozen rond een bepaalde klinische presentatie of lokalisatie. De letters, die achter de juiste antwoorden staan, vormen samen een persoon uit de dermatologie.

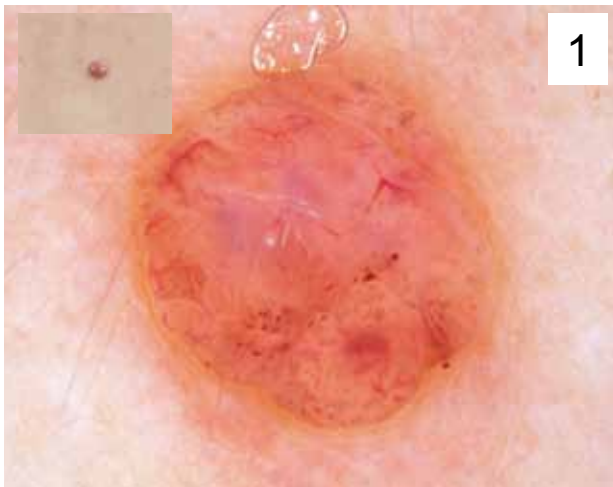
Naevus naevocellularis (B)  
 Spitz/Reed naevus (K)  
 Blue naevus (O)  
 Dysplastisch naevus naevocellularis (Y)  
 Melanoom/Melanoom in situ (E)  
 Melanoommetastase (D)  
 Lentigo benigna (G)  
 Lentigo maligna (H)  
 Morbus bowen (A)  
 Basaalcelcarcinoom (S)  
 Keratoacanthoom (I)  
 Plaveiselcelcarcinoom (L)  
 Dermatofibroom (Z)  
 Verruca seborrhoica (W)  
 Talgklierhyperplasie (T)  
 Angioom/Angiokeratoom (R)  
 Granuloma pyogenicum (U)  
 Clearcellacanthoom (P)  
 Hematoom/Hemorrhagie (C)

**De oplossing met een korte uitleg over de voor de diagnoses belangrijkste dermatoscopische kenmerken vindt u op pagina 37.**

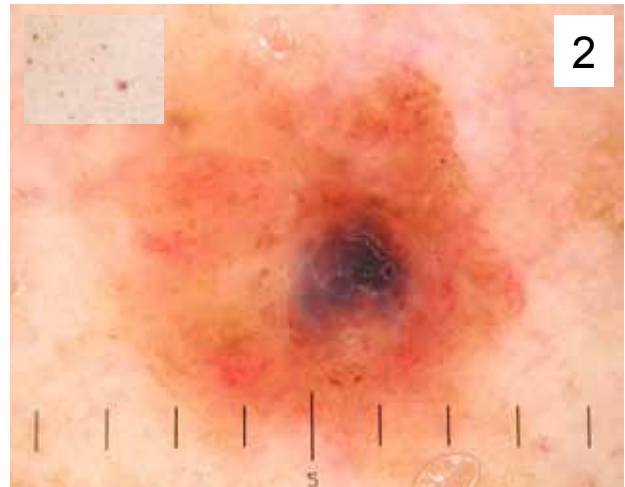
Casus	1	2	3	4	5	6
Letter						



## Serie 6: Rode laesies



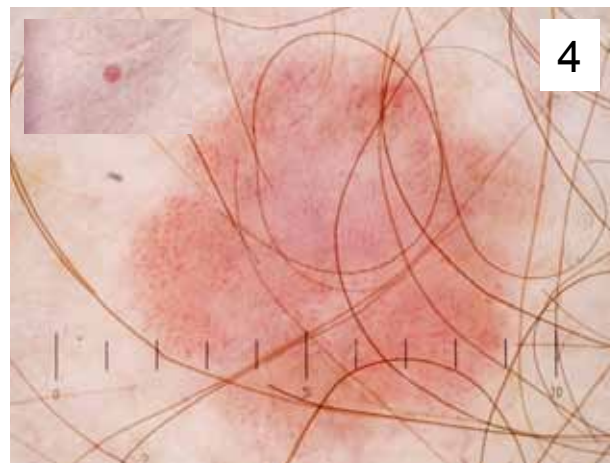
♀, 25 jr. Rode papel op de rug; door patiënte met multipele dysplastische naevi niet zelf opgemerkt.



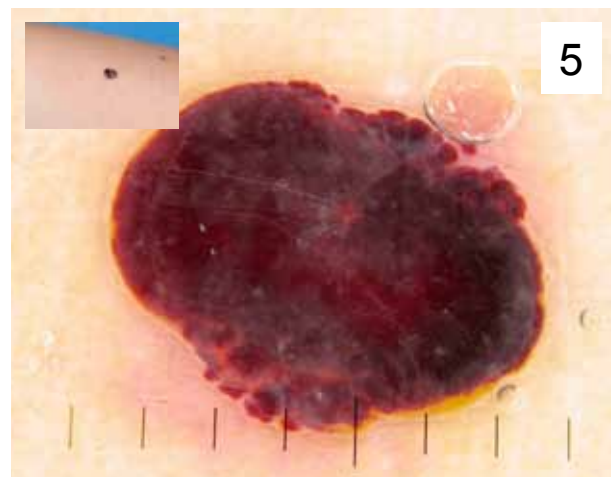
♀, 44 jr. Sinds een jaar jeuk, groei en rode verkleuring van laesie op de mamma links.



♂, 45 jr. Harde, roze papel pretibiaal links.



♂, 71 jr. Sinds 2 jaar een langzaam groeiende rode plek op het bovenbeen.



♀, 20 jr. Sinds enkele weken een dieprode afwijking op de linkeronderarm.



♀, 27 jr. Sinds onbekende tijd een rare afwijking op de rug. Het heeft twee keer gebloed.



VERENIGING

BESTUUR

# Dermatologisch dashboard: D-page

Tamar Nijsten

*Voorzitter NVDV bestuur*

Zelfs de meest rudimentaire auto geeft in een oogopslag de belangrijkste informatie die je nodig hebt: Hoe hard ga je, het aantal toeren dat je maakt, hoe ver kan je nog rijden, staan je lichten aan? Allerlei lichtjes en alarmsignalen die afgaan als het fout dreigt te lopen. Als je deze metafoor doortrekt naar onze praktijkvoering dan moet je constateren dat we grotendeels in het donker werken. Op de tast.

Hoe langer hoe meer is managementinformatie nodig voor een goede financiële praktijkvoering. Het blijft voor de managementlagen van de meeste ziekenhuizen zeer lastig om de kostprijzen in te schatten. Dit is nog enigszins begrijpelijk, maar het is onvergeeflijk als ze de DOT-declaraties niet tijdig inzichtelijk kunnen maken. Mijn ervaring leert me dat het inzichtelijk maken van de geleverde en onderhande zijnde productie problematisch is, weinig betrouwbaar en niet direct toegankelijk voor de dermatologen. Nu volumeafspraken, budgetten met 2% groei, de nieuwe DOT-systematiek en de dure dermatologische geneesmiddelen hun intrede hebben gedaan is er een acute nood aan informatie. Elke dermatoloog (in om het even welke setting) zou moeten willen weten wat hij/zij heeft geproduceerd (welke DBC's met welke verrichtingen zijn geopend en welke gesloten) in elke maand van het jaar en of het binnen de grenzen van de opgedrongen afspraken valt. Deze productiegegevens helpen om je praktijk (bij) te sturen en vormen tegelijkertijd de noemer van specifieke klinische registraties.

De maatschappij schreeuwt om informatie. Patiënten willen weten waar ze naar toe moeten, zorgverzekeraars willen weten waar ze het meeste voor hun geld krijgen en de politiek vraagt om stringent pakketbeheer en zinnige zorg. Deze maatschappelijke vragen verdienen een antwoord, maar de complexiteit van de zorg en de setting waarin we die leveren maakt dat het enorm lastige vragen zijn. Het antwoord op deze vragen komt momenteel voort uit analyses van routinedatabases (bijvoorbeeld declaraties opgesla-

gen in Vektis of DIS), uitgevoerd door commerciële bedrijven op verzoek van zorgverzekeraars of door het post-hoc invullen van indicatoren en kwaliteitscriteria aan het einde van het jaar (bijvoorbeeld ZiZo en keurmerken). Iedereen voelt intuïtief aan dat deze databronnen tekortschieten. Om een gefundeerd en gedragen antwoord te krijgen op deze vragen zullen we zelf moeten registreren. De meesten onder ons zullen ondertussen al antilichamen gevormd hebben tegen 'registreren', maar het is onvermijdelijk.

Klinische registraties zijn geen langdradige wetenschappelijke vragenlijsten waar je doorheen moet ploegen, maar korte en krachtige vragen en klinische observaties die dienen om het eigen handelen te monitoren en te verbeteren. De kunst zit 'm in de eenvoud en focus, om te vermijden dat we afhaken. Het is de bedoeling om minder dan 10% van onze patiënten te includeren in registraties. Het zijn de dure of controversiële patiënten en/of behandelingen. De *usual suspects* zijn psoriasispatiënten die biologics of een dagbehandeling krijgen, patiënten met een melanoom van stadium II of meer, patiënten die micrografische mohschirurgie of PDT ondergaan of degenen die doorverwezen worden naar de plastisch chirurg en/of radiotherapeut. Deze patiëntengroepen met bijbehorende behandelingen stellen reeds vragen of gaan dat doen in de nabije toekomst. In de ideale wereld 'praten' de klinische registraties met onze EPD's, maar dat is onmogelijk gezien privacyregels en uiterst moeizaam gezien de veelheid aan softwareleverancier van EPD's en de wisselende registratienoden. Het zal dus parallel aan het EPD moeten gebeuren. In hetzelfde systeem kunnen we ook de beschikbare kwaliteitsindicatoren prospectief invullen zodat dat niet op het einde van het jaar hoeft te gebeuren. Dat maakt dat de gegevens bovendien veel betrouwbaarder zijn.

Naast managementinformatie, klinische registraties en kwaliteitsindicatoren hebben we nog andere administratieve verplichtingen, zoals de complicatieregistratie. Naast het vanzelfsprekende belang voor jezelf en voor je patiënt is dit in veel ziekenhuizen een voorwaarde voor het variabel deel van je hono-

rarium. Door de complicatieregistratie uniform te maken voor de dermatologen kunnen we dit ook als beroepsgroep beter bijhouden. Deze data kunnen gebruikt worden als er door derden getwijfeld wordt aan de kwaliteit en/of veiligheid van de zorg, geleverd door dermatologen.

De NVDV loopt ook achter als het gaat om de digitale huishouding van de visitatiepaperassen. Al meer dan de helft van de wetenschappelijke verenigingen stuurt hun visitaties digitaal aan waardoor de opvolging, administratie en verslaglegging voor de betrokken maatschappijen, klinieken en het bureau veel soepeler loopt. Het is de intentie dat de NVDV vanaf het tweede kwartaal van 2013 volgt in de digitale ondersteuning van de visitaties. De accreditatie

wordt reeds online voor u bijgehouden door het GAIA en maakt de herregistratie reeds gemakkelijker en minder arbeidsintensief.

Als je deze mogelijkheden samen laat vallen met de bestaande NVDV website zodat er snelle toegang is tot patiënteninformatiefolders, richtlijnen, farmacotherapeutisch Kompas,...en andere belangrijke links voor de praktiserend dermatoloog, dan ontstaat er de D-page. Op deze online portaal komen alle belangrijke links voor de dermatoloog, maar ook de actief in te vullen registraties. U weet het nog niet, maar D-page wordt uw nieuwe startpagina op uw ziekenhuis-PC. Het is deze pagina die u 's ochtends als eerste op het scherm zult zien blinken en bijstaat in de sturing van uw praktijk en de borging van de hoge kwaliteit die wij leveren.

# De nieuwe ontwikkelingen in het zorgstelsel

**Eric van der Hijden**

*Partner bij Strategie Consult*

Dr. Eric van der Hijden hield op 16 november 2012 in Zeist op de themadag 'Positionering van de dermatologie in de toekomst' voor de NVDV een voordracht over de nieuwe ontwikkelingen in het zorgstelsel, toegespitst op het regeerakkoord dat toen enkele dagen oud was. Dit is een samenvatting van zijn voordracht.

Alhoewel de aandacht in de media de afgelopen periode vooral lag bij de inkomensafhankelijke premie, omvat het regeerakkoord van het nieuwe kabinet een aantal voorstellen die zeer verstrekkend zijn. Waarom? Omdat ze direct van invloed zijn op de manier waarop je als arts werkt en op de behandelkeuzen die je maakt.

## **WAAROM IS HERZIENING VAN HET BELEID VAN VWS ONVERMIJDELIJK EN WAT IS DE RODE DRAAD VAN HET REGEERAKKOORD?**

Gemiddeld zijn de zorgkosten van verzekerden € 2300,- (<http://www.cpb.nl>). Dat bedrag wordt op twee manieren opgehaald bij de burger. Zo'n € 1200,- via de basisverzekering en de rest via de belasting. Dat bedrag wordt (anoniem) op basis van verzekerdenkenmerken verdeeld over de verzekeraars. Dit gaat via het zogenoemde 'risicovereeningsfonds'. De kern van ons stelsel is kort gezegd dat de verzeke-

raar dat gemiddelde bedrag per verzekerde vooraf krijgt en moet zorgen dat het ook genoeg is voor alle kosten. Dat is niet eenvoudig: een verzekeraar heeft geen idee wat er precies aan zorg nodig is en welke beslissingen er in de behandelkamer genomen worden. Daarom wordt gesproken over 'risicodragende zorgverzekeraars' en dat is de reden waarom zorginkoop zo belangrijk is en waarom zij proberen afspraken te maken met zorgaanbieders om kosten te beheersen. Als achteraf blijkt dat het bedrag per verzekerde niet genoeg is, middelen de verzekeraars de verschillen voor een deel onderling in een nacalculatie. De tekorten die hierdoor ontstaan leiden dan in de jaren daarna weer tot een hogere VWS-begroting. Het systeem is met andere woorden nog niet sluitend: ongemerkt wordt er toch steeds meer uitgegeven dan begroot. Dat probleem doet zich des te meer gelden als de kosten in de zorg harder stijgen dan de economie groeit.

Er zijn drie maatregelen genomen in dit regeerakkoord om deze knelpunten op te lossen.

### **Maatregel 1: dichttimmeren budget landelijk en per ziekenhuis**

De laatste jaren is duidelijk geworden dat als achteraf alle nota's worden opgeteld, dit elke keer meer is dan VWS oorspronkelijk had begroot. Daarom komen er twee afspraken. Ziekenhuizen en verzekeraars spreken via een landelijk akkoord collectief met elkaar af dat de kosten niet meer dan 2,5%

mogen stijgen. Een ziekenhuis dat daaroverheen gaat, moet de teveel gedeclareerde zorg terugbetalen. Dat was dit jaar al zo. Het percentage gaat volgend jaar nog verder omlaag naar 2% en een aanvulling op de huidige regeling is dat de NZA de verzekeraar en het ziekenhuis niet meer op de blauwe ogen gelooft: ze toetsen vooraf wat de financiële gevolgen zijn van de afspraken. Als die afspraken uiteindelijk toch tot meer kosten leiden, betaalt de verzekeraar dat voortaan zelf. Er wordt niet meer achteraf gemiddeld tussen verzekeraars. Samenvattend: de onderhandeling tussen ziekenhuis en verzekeraar zit in een NOG strakker keurslijf dan nu. De NZA zit feitelijk ook aan tafel en de verzekeraar draagt een volledig risico voor de gemaakte kosten. Dit gaat zeker leiden tot bezuinigingsmaatregelen die ook de dermatoloog zullen raken.

**Maatregel 2: een vast budget per regio voor 1,5 lijnszorg in plaats van declareren per zorgaanbieder**

Er zijn allerlei manieren waarop een verzekeraar de aanbieder kan vergoeden. Bij fysiotherapie is dat per sessie, bij DOT's is dat per behandeltraject en bij ketenzorg voor diabetes een vast bedrag per jaar. Het goed kiezen van de inkooptechniek is allesbepalend voor welke zorg geleverd wordt en tegen welke kosten. Groot nadeel van dit systeem is dat het geen rekening houdt met het feit dat chronisch zieken met meerdere zorgaanbieders te maken hebben. Dat is vooral een probleem gezien de enorme toename van het aantal chronisch zieken. Boven de 50 jaar heeft een steeds grotere groep Nederlanders zelfs meerdere chronische aandoeningen (CBS). Dit probleem speelt wereldwijd en er zijn allerlei experimenten gedaan hoe hier mee om te gaan. De meest belovende is een variant die populatiegebonden bekostiging heet. Er is een vast budget per regio. Hoe werkt dat? In bijvoorbeeld Utrecht wonen honderdduizend mensen. Er zijn tweeduizend diabeten, achtduizend reumapatiënten et cetera. De gemiddelde kosten van deze mensen worden opgeteld en dat wordt aan het geheel van aanbieders in die regio ter beschikking gesteld. Dat heeft voor- en nadelen. Voordeel is dat niet meer iedere behandelaar zijn eigen nota opmaakt: er is één bedrag voor iedereen per jaar! Nadeel (voor sommigen juist ook een voordeel) is dat samenwerking tussen aanbieders absoluut noodzakelijk is. De praktijk is dat het veel verder gaat: het gaat om bijna volledige integratie van aanbieders ten aanzien van behandelplan, standaarden en vaak ook ICT. Of dat goed of slecht is, is een andere discussie: het zet de eerstelijnszorg volledig op zijn kop. Belangrijk detail is dat deze nieuwe aanbieders in de eerste lijn extra geld krijgen als ze minder naar de tweede lijn verwijzen. Zo ontstaat een ander soort concurrentie in ons stelsel: tussen de eerste en de tweede lijn! Daarnaast is er vraag wie de lead neemt in de eerste lijn bij de vorming van deze samenwerkingsverbanden. Is dat de huisarts of doen aanbieders dat gezamenlijk? Elke regio verschilt hier in en verzekeraars zoeken elk op hun eigen manier uit hoe dit het beste kan. Voor dermatologen zou dit kunnen betekenen dat - wanneer men gaat participeren in het

1,5 lijnsconcept - een groot aantal van hen voor een deel van hun tijd en daarmee verdienen in de 1,5 lijnszorg terecht komt en dat is een budget dat met veel andere aanbieders gedeeld moet worden.

**Maatregel 3: niet gecontracteerde zorg gaat naar de aanvullende verzekering**

Het mag duidelijk zijn dat dit kabinet er alles aan doet om kostenoverschrijding te voorkomen en de vergoeding van niet-gecontracteerde zorg is ze een doorn in het oog. Het is een lek en omzeilt de contracten en de controle van de NZA. Er was al het plan om de vergoeding van niet gecontracteerde zorg tot 0% terug te brengen in plaats van de gangbare 80%. Het kabinet heeft nu een zeer verstrekkend alternatief voorgesteld: de restitutiepolis gaat uit de basisverzekering naar de aanvullende verzekering. Het is nog onduidelijk wat dit betekent: wil dat zeggen dat alle zorg uit de basispolis ook via de aanvullende verzekering te krijgen is? Betekent dit dat een arts ook alle behandelingen mag doen tegen directe contante betaling van een patiënt, los van de vraag of deze daarvoor verzekerd is? Mag een arts in beide stelsels tegelijk werken en worden de inkomens bij elkaar opgeteld bij een eventuele discussie over norminkomens in de zorg? Leidt het ertoe dat artsen in opleiding en nog relatief onervaren specialisten in de basisverzekering gaan werken en ervaren juist alleen via de aanvullende verzekeringen? Met dit voornemen is de stap gezet naar een 'duplicaatstelsel'. Alle zorg uit de basisverzekering is in zo'n stelsel ook te leveren via een aanvullende verzekering. De voorwaarden en context zijn alleen compleet anders. In termen van het regeerakkoord: de verzekeraar selecteert aanbieders in de basisverzekering, de verzekerde kan kiezen voor vrije keus, maar betaalt daar extra premie voor, vandaar de term 'duplicaatstelsel'. In Groot Brittannië bestaat al lang zo'n systeem en daar zijn fervente voor- en tegenstanders van dit systeem. Juist voor dermatologen is dit een relevante ontwikkeling: er wordt al steeds meer contant door cliënten betaald voor bijvoorbeeld cosmetische zorg of zorg die niet in het verzekeringspakket zit. Zetten deze polissen de deur open naar meer eigen betalingen?

**ZORGVERZEKERINGSWET BLIJKT PAS BEGIN STELSELHERZIENING**

De samenhang van deze drie maatregelen met de overige in het kabinetsvoorstel rechtvaardigen de conclusie dat de impact ervan veel groter is dan menig een zich realiseert. Achteraf gezien was de stelselwijziging pas de opmaat: iedereen krijgt eenzelfde soort polis en alle verzekeraars en aanbieders worden tot de onderhandelingstafel gedwongen. Deze maatregelen raken de kern van het behandelbeleid en hebben direct merkbare gevolgen in de spreekkamer. Belangrijke vraag is wat de inspiratiebron was van dit kabinet bij de onderhandelingen? Was bijvoorbeeld het Engelse systeem het voorbeeld of is het een toevallige combinatie van maatregelen, puur gericht op kostenbeheersing en ontbreekt een langetermijnvisie? De tijd zal het leren!

## TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC, Utrecht

Correspondentieadres:  
Dr. Anton de Groot  
Schipsootweg 5  
8351 HV Wapserveen  
E-mail: antondegroot@planet.nl  
www.patchtesting.info

### ANAMNESE

Met een spoedverwijzing komt een man van 43 jaar met een mistroostig gezicht binnen en laat zich met een zucht op de stoel zakken. 'Het is weer zover, dokter, ik heb weer wondroos aan mijn linkeroor, dit is al de vijfde keer. Nu heb ik er gelukkig geen koorts bij. Mijn huisarts geeft me steeds antibiotica, en dat helpt ook wel, maar na verloop van tijd komt

het weer terug. En ik heb die wondroos ook al een keer gelijktijdig aan mijn beide oren gehad! Kunt u me hier niet van afhelpen?

### LICHAMELIJK ONDERZOEK

U ziet roodheid en zwelling van het linkeroor, waar- bij de oorlel weinig aangedaan is.

### VRAGEN

1. Welke vragen stelt u als eerste aan de patiënt?
2. Wat is uw diagnose?
3. Wat weet u van de etiopathogenese?
4. Welke afwijkingen kunnen bij deze aandoening voorkomen?
5. Wat is de prognose, welke therapie stelt u in?

De antwoorden vindt u op pagina 34.





## DERMATOLOGIE IN BEELD

# Tumor op de rug van een 51-jarige vrouw

A. Kusuma<sup>1</sup>, M.I. Koedam<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Correspondentieadres:

Drs. M.I. Koedam

Afdeling Dermatologie

Meander Medisch Centrum

Ringweg Randenbroek 110

3816 CP Amersfoort

E-mail: [mi.koedam@meandermc.nl](mailto:mi.koedam@meandermc.nl)

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 51-jarige Nederlandse vrouw presenteerde zich op verzoek van haar huisarts op onze polikliniek met een sinds 1,5 jaar langzaam groeiende plek op de rug. In verband met angst voor artsen had zij hier nooit eerder naar laten kijken. Vanwege de toenemende grootte van de tumor kon ze zelfs niet meer op haar rug slapen. Haar medische voorgeschiedenis vermeldde een doorgemaakte TIA. Als medicatie gebruikte zij acetylsalicylzuur cardio, hydrochloorthiazide en alprozolam.

## Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek zagen we paraspinaal rechts een vast aanvoelende, erosieve, erythematuze, exofytisch groeiende tumor van 10 x 10 x 5 cm met grijzig beslag en hemorragische crustae. De tumor was gesteeld op een basis van 3 x 3 cm (figuur 1, 2, en 3). Bij lichamelijk onderzoek konden locoregionaal geen pathologisch vergrote lymfklieren worden gepalpeerd.

## Therapie

Gezien het feit dat patiënte alle moed had moeten verzamelen om voor dit probleem naar het ziekenhuis te komen werd direct een 'diagnostische' excisie verricht onder *field block* anaesthesie. Het ontstane defect kon primair worden gesloten.

## Histopathologisch onderzoek

Het histopathologisch onderzoek toonde een uitgebreide celrijke laesie met een geülcereerd oppervlak. Er werden verspreid talrijke mitosen gevonden. De tumor was uitgebreid positief voor S100, Melan-a en HMB45. De breslowdikte bedroeg ongeveer 40 mm, er was beginnende ingroei in het subcutaan vetweefsel. Clarkniveau V. Er was geen microsatellitose of regressie.







### Diagnose

Slecht gedifferentieerd, groot (10 cm doorsnede) nodulair melanoom, breslowdikte 40 mm, clark-niveau V.

### BELOOP

De aard van de tumor en de waarschijnlijk matige prognose gezien de exceptionele breslowdikte werd met haar en haar partner besproken. Voor aanvullend onderzoek en verdere behandeling werd patiënte verwezen naar het Nederlands Kanker

Instituut Antoni van Leeuwenhoek te Amsterdam, afdeling heelkunde. Een reëxcisie van het melanoom met 2 cm marge werd verricht. De echogeleide punctie van een vergrote lymfeklier in de rechteroksel toonde een metastase van het melanoom. De lymfeklieren in de rechteroksel werden verwijderd. De MRI van de hersenen was normaal. Verrichte PET-CT-scan toonde uitsluitend aanwijzingen voor een uterus myomatosus. Er werd gekozen voor een expectatief beleid op gynaecologisch gebied. Wegens haar extreme angst werd psychologische begeleiding aangeboden.

## HUID OP DOEK EN BOEK

## Oog voor kadaverhuid

F. Meulenberg<sup>1</sup>, J.J.E. van Everdingen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Publicist en onderzoeker 'ethiek en fictie', afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam*

<sup>2</sup> *Dermatoloog n.p.*

*Correspondentieadres:*

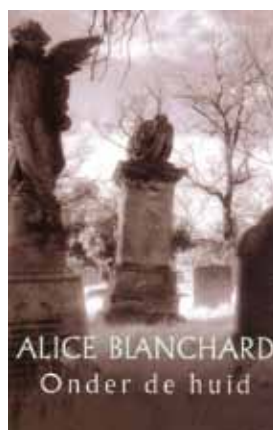
*E-mail: frans.meulenberg@woordenwinkel.nl*

*Onder de huid* van de Amerikaanse Alice Blanchard speelt deels in de wereld van blinden, doven en gehandicapten. Het is onduidelijk waarom de oorspronkelijk titel *Darkness peering* niet letterlijk vertaald is met *Staren/ tasten in de duisternis*. De huid komt er in ieder geval bekaaid vanaf in deze thriller. Een gehandicapte tiener met het syndroom van Down wordt vermoord in een stadje in Maine. Een herkenbaar decor dat voor het zelfde geldt Friesland of Zeeland had kunnen zijn. Streken waar het leven rustig voortkabbelt, maar het af en toe helemaal uit de hand loopt. De zaak blijft onopgelost. Achttien jaar later wordt er weer iemand op gruwelijke wijze omgebracht.

**BEERPUT**

Rachel Storow, de dochter van de toenmalige commissaris van politie, is inmiddels rechercheur en wordt op het onderzoek gezet van de recente moord, en het heronderzoek van de onopgeloste misdaad. Rachels eigen verleden hangt samen met die moord van toen. Haar oudere broer Billy was destijds ook al een van de verdachten. Maar er is veel meer aan de hand in deze beerput van verdenkingen, angsten, onverwerkt verleden en psychische stoornissen. De laatste moord is dan nog in aantocht. Dat maakt het spannend tot het eind, zij het dat de ontknoping nog wel wat vrij bizarre verrassingen in petto heeft, die we hier moeilijk kunnen verklappen. De ongeloofwaardigheid begint al in het eerste deel als blijkt dat alles zich afspeelt in een stadje ter grootte van Harlingen of Zierikzee. Maar in Flowering Dogwood, zoals deze plaats in Maine heet, beschikt men over een vrij grote politiemacht, een eigen ziekenhuis met een drukke eerstehulpafdeling en een patholoog die zelf alle gerechtelijke forensische onderzoeken verricht. Deze patholoog, Archie Fortuna - 'een en al dansende buik' -, is een kalende veertiger die het liefst de deur niet uitgaat maar op de plaats van het misdrijf afbeent met het enthousiasme dat de meeste mensen bewaren voor

seks of lekker eten. Archie ruikt graag aan zijn lijken ('zijn adem was berucht; het gerucht wilde dat die adem in staat was een dobbermannpincher op zes passen afstand te vellen') en heeft oog voor alles wat een kadaverhuid te bieden heeft. De werkwijze die Archie toepast om vingerafdrukken te nemen van een stoffelijk overschot teneinde de identiteit te kunnen vaststellen, is het afpellen van kleine ovale stukjes huid, die hij dan als flapjes over zijn eigen vingertoppen plaatst om die dan eerst op een inkkussen en daarna op een stuk vloeipapier te drukken.



Als voorbeeld van ongeloofwaardigheid liegt ook de tweede moord er niet om. Het vrouwelijke slachtoffer wordt zwaar toegetakeld op straat gevonden. Haar lippen en oogleden zijn dichtgenaaid en haar armen zijn aan haar romp vastgestikt. Het lichaam als een dwangbuis gemaakt van dichtgenaaide huid en ledematen. Zij kon zich dus niet bevrijden en heeft zich kruipend door het bos bevrijd van haar belager. Op de eerste hulp van het ziekenhuis wordt zij opgevangen door haar vader, een chirurg. De moordenaar rekent er op dat de vader de paniek van zijn dochter die bekend is met astma, aanziet voor een astma-aanval en dat hij haar daarvoor behandelt met epinefrine-injecties. Dat gebeurt ook. Maar wat de vader niet weet, is dat de moordenaar het slachtoffer thorazine heeft toegediend (via een injectie tussen de tenen. Dat is in combinatie met epinefrine dodelijk. Zo is het dus uiteindelijk de vader die zijn eigen dochter 'vermoordt'. Vergezocht, maar mooi gevonden. Het motief is wraak, maar dat weet de lezer dan nog niet.

*Alice Blanchard, Onder de huid, Sijthoff, Amsterdam 2000.*

## ANTWOORDEN

### DERMATOPATHOLOGIE

#### Casus 6

1 d, 2b, 3b en c, 4c, 5c, 6f

**Histologische beschrijving** (zie tevens figuur 3):

**Epidermis:** hyper- en parakeratotische crust. Brede epidermis (acanthose) met intraepidermale acantholyse en suprabasale splijting. Er is een abnormale uitrijping van het epitheel met dyskeratotische keratinocyten.

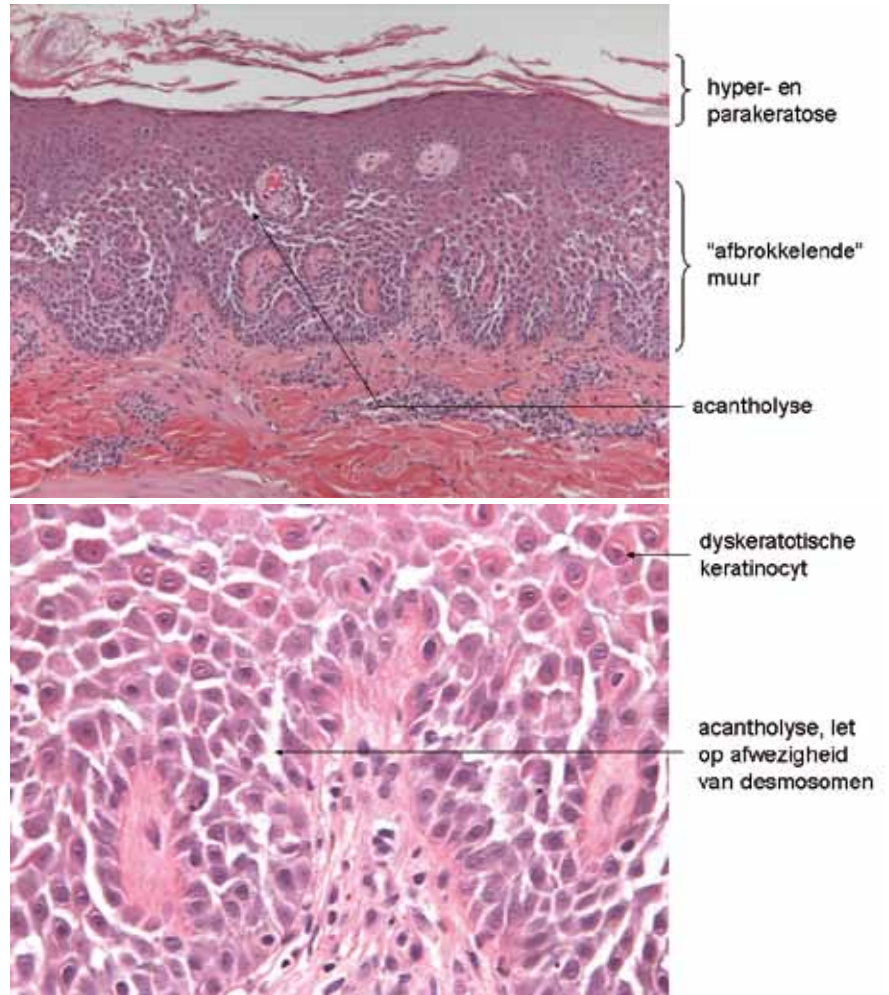
**Dermis:** perivasculair een rondkernig infiltraat. Glad spierweefsel wordt tevens waargenomen.

#### Diagnose

Ziekte van Hailey-Hailey

#### Bepreking

In de gehele breedte van de epidermis zijn er duidelijk losliggende cellen zonder intercellulaire verbindingsstructuren (desmosomen) zichtbaar. De keratinocyten in het stratum basale zijn nog wel aan de basale membraan verbonden. We hebben hier te maken met een **vesicobulleuze dermatose met intraepidermale acantholyse en suprabasale splijting**. Door de acantholyse wordt de normale uitrijping van de keratinocyten verstoord en ontstaat langzame celdood van keratinocyten: **dyskeratotische keratinocyten**. Kenmerkend voor het ziektebeeld in deze casus is het aspect van een oude muur waarvan het cement verdwenen is en afbrokkelt (*dilapidated brickwall*). Dit is de **acantholyse in het stratum spinosum** en is karakteristiek voor de **ziekte van Hailey-Hailey**.



Vesicobulleuze dermatosen kunnen op meerdere manieren ontstaan, zoals door spongiose, acantholyse en ballonvormige degeneratie. Zowel het splijtingsmechanisme als het splijtingsniveau kan als basis worden gebruikt om een onderscheid te maken tussen de verschillende vesicobulleuze dermatosen. In tabel 1 wordt dit onderscheid op basis van splijtingsniveau weergegeven.

Tabel 1. Onderverdeling van vesicobulleuze dermatosen naar splijtingsniveau.

intra/ subcorneaal	intraepidermaal	subepidermaal
impetigo bullosa stafylococcal scalded skin syndrome subcorneale pustulaire dermatose pemphigus foliaceus oppervlakkige schimmel/gistinfectie infantiele acropustulosis erythema toxicum neonatorum transient neonatale pustulaire melanos miliaria crystallina	spongiotische dermatosen (o.a. eczeem) virale infectie psoriasis pustulosa pemphigus vulgaris pemphigus vegetans ziekte van Hailey-Hailey ziekte van Darier ziekte van Grover	bulleus pemphigoid dermatitis herpetiformis lineaire IgA dermatose epidermolysis bullosa lichen planus bullosa lupus erythematoses erythema multiforme toxische epidermale necrolyse bulleuze geneesmiddelenreactie porfyria cutanea tarda herpes gestationes

**Acantholyse** is een proces waarbij epitheelcellen los van elkaar komen te liggen door destructie van desmosomen. Hierdoor zonderen de cellen zich af en gaan langzaam dood. De beschadiging van desmosomen kan het gevolg zijn van afzetting van immuunglobulinen (bijvoorbeeld pemfigus) of door een verworven of erfelijke afwijking in het tonofilament-desmosoomcomplex. In het geval van de ziekte van Hailey-Hailey is er sprake van een aanlegstoornis in het ATP2C1-gen, dat codeert voor een eiwit dat verantwoordelijk is voor de normale calciumhuishouding in de cel. Door intercellulair calciumtekort raakt de hechting tussen de keratinocyten verstoord. Een stafylococcensuperinfectie bevordert deze acantholyse door de uitscheiding van proteolytische enzymen (epidermolysinen) en moet daarom voorkomen/ bestreden worden. Voor de differentiële diagnose moet vooral worden gedacht aan de ziekte van Darier, pemfigus vulgaris en de ziekte van Grover. Bij de ziekte van Darier is er sprake van focale suprabasale acantholyse met een uitgebreidere dyskeratose in de vorm van zogenaemde *corps ronds* en *grains*. Bij pemphigus vulgaris is er alleen suprabasale acantholyse, er kan een eosinofiel infiltraat zijn en er is minder dyskeratose dan bij Hailey-Hailey. Tevens is er bij Hailey-Hailey geen uitbreiding naar het adnexepitheel. De beginstadia van beide ziekten zijn moeilijk van elkaar te onderscheiden; immunofluorescentieonderzoek is dan onontbeerlijk. De ziekte van Grover kan histologisch gezien bovengenoemde beelden imiteren en het beste klinisch onderscheiden worden.

De link tussen kliniek en histologie bij de ziekte van Hailey-Hailey wordt in tabel 2 weergegeven.

Tabel 2. Van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
slappe vesikels/blaren	uitgebreide acantholyse
erosies	ontbreken van epidermis
plaques	brede zones met epidermale hyperplasie en ontstekingsinfiltraten in de oppervlakkige dermis
squamae	parakeratose
crustae	blaarinhoud bovenop de epidermis
impetigenisatie	neutrofielen in crust en soms bacteriekolonies

## TEST UW KENNIS

- U vraagt aan de patiënt of hij weleens last heeft van pijn in zijn neus, gewrichtspijnen of oogontstekingen.
- U stelt de diagnose chronisch recidiverende polychondritis (CRP, polychondritis recidivans; Engels: *relapsing polychondritis*).
- De oorzaak van CRP is onbekend. Het is een potentieel ernstige auto-immuunziekte, waarbij door onbekende insulten kraakbeen door het gehele lichaam ontstoken kan raken bij daarvoor genetisch gepredisponeerde individuen. Soms worden auto-antilichamen tegen type-II-collageen, dat alleen in kraakbeen voorkomt, gevonden. Niet zelden worden ook andere weefsels die rijk zijn aan proteoglycanen aangedaan, zoals de ogen, bloedvaten, het hart en de huid. CRP treedt vooral op bij patiënten tussen de 40 en 60 jaar. De incidentie wordt geschat op drie per miljoen per jaar. Ongeveer 30% van de patiënten heeft ook andere aandoeningen zoals inflammatoire bindweefselziekten, systemische vasculitiden, auto-immuunaandoeningen of myelodysplastische afwijkingen.
- De meest voorkomende klachten en verschijnselen zijn chondritis van de oorschelpen, gewrichtsklachten, chondritis van de neus, oogontstekingen, laryngotracheale chondritis, cochleaire schade, huidafwijkingen, nierafwijkingen, vestibulaire schade, aneurysmata en arteriitis.

*Chondritis van de oorschelpen.* Recidiverende ontstekingen van de oorschelpen, in 95% van de gevallen dubbelzijdig, is het meest frequente en karakteristieke symptoom. Omdat patiënten ook ziek kunnen zijn met koorts, wordt bijna altijd gedacht aan erysipelas en de patiënt wordt behandeld met antibiotica. Kenmerkend is dat de oorlellen gespaard blijven, omdat die geen kraakbeen bevatten. Op termijn kunnen de oren gedeformeerd raken ('bloemkooloren', figuur 2).

*Gewrichtsaantasting* kan zich presenteren als niet-erosieve, niet-nodulaire, asymmetrische artralgieën en artritiden, vooral van de centrale thoracale gewrichten (sternoclaviculair, manubriosternaal en costochondraal); voorts enkels, polsen, proximale interfalangeale en metacarpofalangeale gewrichten, ellebogen en metatarsofalangeale gewrichten.

*Chondritis van de neus* kenmerkt zich door een acuut optredende heftige pijn in de neus, eventueel in combinatie met rinorroe en neusbloeding. Recidiverende ontsteking van het kraakbenige neusseptum kan leiden tot inzakking van de neusrug en het typische aspect van een zadelneus.



*Oogontstekingen.* Alle oogheelkundige structuren kunnen bij het ziekteproces betrokken zijn. Het frequentst treedt (epi) scleritis op, al dan niet met uveïtis.

*Respiratoire klachten,* die ontstaan door ontsteking en destructie van de kraakbeenringen rond trachea en bronchi, betreffen onder andere heesheid, pijnlijke trachea, hoesten, dyspnoe en luchtweginfecties.

*Cochleaire schade* kan leiden tot gehoorverlies; mogelijke vestibulaire klachten en verschijnselen zijn vertigo, ataxie, misselijkheid en braken.

*Huidafwijkingen* zijn beschreven bij tussen de 17 en 36% van de patiënten en kunnen zich manifesteren als niet-specifieke erupties, aften, erythema nodosumachtige afwijkingen, op vasculitiden gelijkende manifestaties, urticaria, erythema multiforme, livedo reticularis, panniculitis, tromboflebitis en leukocytoklastische vasculitis.

Een mogelijk voor CRP karakteristieke huidmanifestatie bestaat uit harde urticariële papels in een annulaire configuratie, die vooral voorkomt op het bovenste deel van de romp en die veelal eerder ontstaat dan de chondritis zelf. Histopathologisch is daarbij sprake van een lymfocyttaire vasculitis zonder leukocytoklasie. Hematologische afwijkingen (veelal maligne) treden frequent op bij deze patiënten en de prognose lijkt slechter te zijn.

5. CRP heeft een onvoorspelbaar beloop met exacerbaties en remissies. Na het stellen van de diagnose is de vijf- en tienjaarsoverleving respectievelijk 74 en 55%. De meest voorkomende doodsoorzaken zijn luchtweginfecties, pulmonale insufficiëntie ten gevolge van collaps van de luchtwegen, systemische vasculitiden, aneurysmata, klepafwijkingen en nierinsufficiëntie.

De behandeling van CRP is symptomatisch. Bij lichte ontsteking van de oorschelpen of neus of bij artritis kan worden volstaan met NSAIDs. Bij uitgebreidere pathologie zijn corticosteroiden, eventueel in combinatie met immunosuppressiva, noodzakelijk. TNF- $\alpha$ -blokkers lijken effectief te zijn.

## LITERATUUR

1. Groot AC de, Toonstra J. *Casuïstiek in de dermatologie – deel 2.* Houten: Bohn Stafleu van Loghum 2010:23-4.
2. Borg E-J ter, Waal RIF van der. *Een man met een rood oor.* *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A3175
3. Tronquoy A-F, Quatrebarbes J de, Picard D, et al. *Papular and annular fixed urticarial eruption: a characteristic skin manifestation in patients with relapsing polychondritis.* *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1161-6.
4. Lahmer T, Treiber M, Werder A von, et al. *Relapsing polychondritis: An autoimmune disease with many faces.* *Autoimmunity Reviews* 2010;9:540-6.

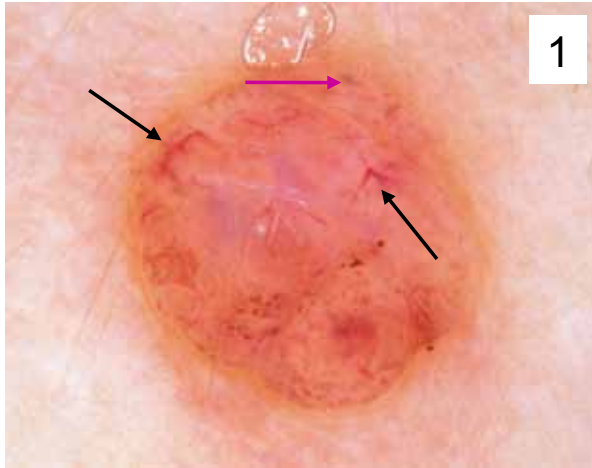


Figuur 2. Deformatie van het oor door chronisch recidiverende ontstekingen ('bloemkooloor').

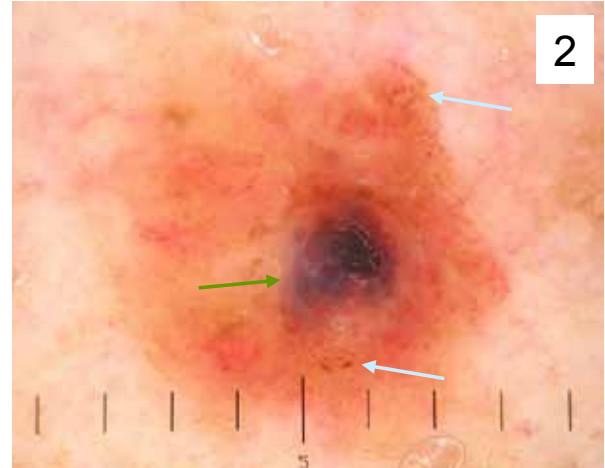


**DERMATOSCOPIE**

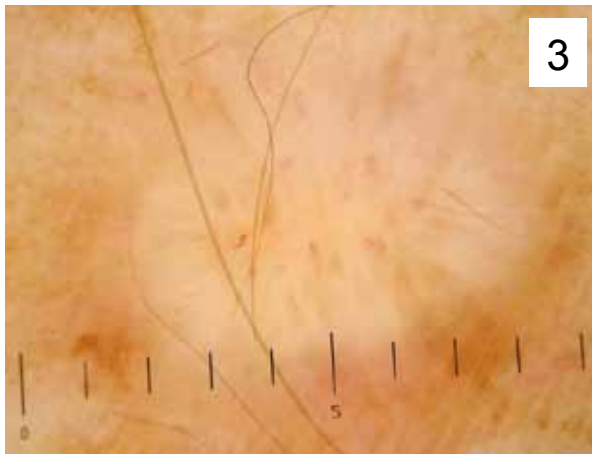
**OPLOSSING: SÉZARY**



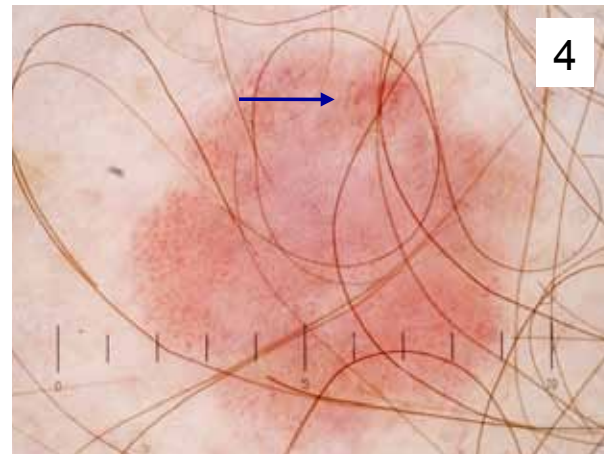
Basaalcelcarcinoom (S). Melanocyttaire kenmerken: -. Vertakkende vaten (→). Leisteengrijze globules (→).



Superficieel spreidend melanoom (E). Melanocyttaire kenmerken: globules (→). Irregulaire vaten, asymmetrie, structuurloze/blauwe was (→)



Dermatofibroom (Z). Melanocyttaire kenmerken: -. Centraal wit structuurloos gebied. Grijsbruine pigmentatie in de periferie.



M. Bowen (A). Melanocyttaire kenmerken: -. Bruine globules (→) (cave: verwarring is mogelijk met melanocyttaire globules). Glomeruli vaatjes.



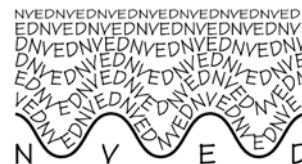
Angioom (R). Melanocyttaire kenmerken: -. Scherp begrensde roodzwarte vaatkluwens: gele begrenzing.



Dysplastische naevus (traumatisch beschadigd) (Y). Melanocyttaire kenmerken: pigmentnetwerk. Structuurloos, blauwwit gebied (cave: DD melanoom!)

# 14<sup>th</sup> Annual scientific meeting of the Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie

31 January and 1 February 2013



## PROGRAMME

At the 14th Annual scientific meeting of the NVED the ongoing scientific research in dermatology in the Netherlands will be presented.

## PROGRAMME SUMMARY

### Thursday 31 January 2013

- 09.30 - 10.15 Registration and welcome with coffee / tea
- 10.15 - 10.25 Opening by the chair of the NVED
- 10.25 - 12.10 Session I: Immunology
- 12.10 - 13.15 Lunch
- 13.15 - 14.00 Session II: Epidemiology
- 14.00 - 15.30 Poster session I
- 15.30 - 17.15 Session III: Skin physiology and -structure
- 17.15 - 17.45 15th general assembly of the NVED
- 17.45 - 20.00 Drinks and diner
- 20.00 - 21.00 Guest lecture by Prof.dr. Wim DeClercq (Ghent University)

### Friday 1 February 2013

- 09.00 - 10.00 Session IV: Clinical research
- 10.00 - 11.00 Poster session II
- 11.00 - 12.15 Session V: Oncology
- 12.15 - 13.15 Lunch
- 13.15 - 14.00 Guest lecture by Prof.dr. Maurice A. van Steensel (MUMC)
- 14.00 - 15.30 Session VI: Gene mutations and - functions
- 15.30 - 15.40 Awards for best presentation and poster
- 15.40 Closure

## THURSDAY 31 JANUARY 2013

09.30 - 10.15 Registration and welcome with coffee / tea

10.15 - 10.25 Opening by the chair of the NVED

10.25 - 12.10 Session I: Immunology

Session chairs: Gilles Diercks, DirkJan Hijnen

- |    |  |   |
|----|--|---|
| 1. | Sander Spiekstra<br><i>VUMC</i>        | Epidermal equivalent (EE) model for identification and ranking potency of a contact sensitizer  |
| 2. | Ewout Baerveldt<br><i>Erasmus MC</i>   | Skin denervation impairs TLR7 responses in human and murine psoriasis   |
| 3. | Ineke Janse<br><i>UMCG</i>             | Apoptosis is not involved in pemphigus acantholysis   |
| 4. | Janneke Landheer<br><i>UMCU</i>        | Epicutaneous application of house dust mite (HDM) induces TSLP expression in atopic dermatitis patients   |
| 5. | Ilse Haisma<br><i>LUMC</i>             | The LL-37 derived peptides OP-145 and PX are highly effective against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> on organotypic skin cultures |
| 6. | Armanda Onderdijk<br><i>Erasmus MC</i> | Fumaric acid esters and etanercept target different gene signalling pathways in psoriasis   |
| 7. | Ellen van den Bogaard<br><i>RUNMC</i>  | Arylhydrocarbon receptor activation enhances skin barrier function and interferes with TH2 cytokine signaling in atopic dermatitis  |



12.10 - 13.15 **Lunch**

13.15 - 14.00 **Session II: Epidemiology**

Session chairs: Marlies Wakkee, Phyllis Spuls

- 8. Paula van Lümig  
*RUNMC* Occurrence of nonmelanoma skin cancer during treatment with TNF-inhibitors in patients with psoriasis versus patients with rheumatoid arthritis in a prospective cohort study
- 9. Nynke de Vrieze  
*GGD Amsterdam* Transmission of LGV via urethral infections; the missing link
- 10. Leonie Jacobs  
*Erasmus MC* Risk factors and genetics of sagging eyelids in 5,578 Dutch individuals

14.00 - 15.30 **Poster session I (with coffee / tea)**

- P1 Marieke Roozeboom  
*MUCM* Comparison of the clinical diagnosis and histological diagnosis by punch biopsy to determine basal cell carcinoma subtype
- P2 Ilona Kosten  
*VUMC* Comparison of inflammatory mediators released by skin and gingiva
- P3 Anne Berthe Halk  
*LUMC* Prospective study of betapapillomavirus infection and risk of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: evaluation of different markers
- P4 Lisa Hoogedoorn  
*RUNMC* The potential of the skin as a readout system to test artificial turf systems
- P5 Annet Westers-Attema  
*MUCM* How accurate is staging of cutaneous Squamous Cell Carcinoma by Punch Biopsy?
- P6 Margit van Rijsingen  
*RUNMC* Actinic keratosis: treatment costs and patient characteristics in a one year follow-up.
- P7 Romy Keijsers  
*RUNMC* Skin inflammation in vivo: the sequence of events.
- P8 Anne de Waal  
*RUNMC* Impact of adding mitotic activity to the pathological staging protocol in pT1 cutaneous melanoma.
- P9 Satu Siiskonen  
*Erasmus MC* Alcohol intake is associated with increased risk of squamous cell carcinoma of the skin: prospective cohort study and meta-analysis
- P10 Janneke Landheer  
*UMCU* SerumTARC: a biomarker for atopic dermatitis disease severity in daily practice
- P11 Loes Hollestein  
*Erasmus MC* Burden of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands
- P12 Ella van der Voort  
*Erasmus MC* Psoriasis is independently associated with NAFLD: results from a population-based study
- P13 Sri Awalia Febriana  
*UMCG* Occupational skin exposure and occupational dermatoses in Indonesian shoe manufacturing
- P14 Stéphanie Boonk  
*LUMC* Heterogeneity in tumor stage mycosis fungoïdes correlates with prognosis
- P15 Juul van den Reek  
*RUNMC* Effectiveness of adalimumab dose escalation, combination therapy of adalimumab with methotrexate, or both in patients with psoriasis in daily practice.
- P16 Angelique Poot  
*UMCG* Phosphorylated Mammalian Target of Rapamycin is not frequently increased in human pemphigus vulgaris lesions, in vivo and in vitro
- P17 Mariam Alloul-Ramdhani  
*LUMC* Characterization of Toll-like receptors in N/TERT epidermal models for skin sensitization studies.
- P18 Charlotte Vrijman  
*AMC* The prevalence of thyroid disease in vitiligo patients: a systematic review
- P19 Annet Oostveen  
*RUNMC* Treatment of juvenile scalp psoriasis in daily clinical practice with calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound scalp formulation: efficacy and influence on quality of life
- P20 Peter van den Akker  
*UMCG* A "late-but-fitter revertant cell" explains the high frequency of revertant mosaicism in epidermolysis bullosa
- P21 Lolu Eweje  
*LUMC* Th2 cytokines induce atopic eczema like characteristics in human skin equivalents
- P22 Joost Meijer  
*UMCG* Recognition of n- and u-serrated deposition patterns in subepidermal autoimmune blistering diseases.

- P23 Katarzyna Gostyńska  
UMCG Unrelated cord blood transplantation with mesenchymal stromal cell co-infusion in patients with severe epidermolysis bullosa in the Netherlands.
- P24 Edin Hajder  
Erasmus MC The effect of differentiation grade of cutaneous squamous cell carcinoma on local recurrence, metastasis and patient survival: A retrospective follow-up study
- P25 Laura Maehara  
UMCG High prevalence of anti-desmoglein antibodies in leishmaniasis sera from Brazil but not from Iran
- P26 Janine Blok  
UMCG Ustekinumab for hidradenitis suppurativa
- P27 Emilia Dowlatshahi  
Erasmus MC Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis
- P28 Ena Sokol  
UMCG Dynamics of desmosomal proteins in pemphigus
- P29 Tjinta Brinkhuizen  
MUMC Comprehensive analysis of the basal cell carcinoma DNA methylome using MBD-enriched genomic sequencing

15.30 - 17.15 **Session III: skin physiology and -structure**

Session chairs: Ellen van den Bogaard, Abdoel El Ghalbzouri

11. Christianne Reijnders  
VUMC Skin equivalent derived from human TERT immortalized keratinocytes and fibroblasts: implementation in wound-healing assay
12. Gerline van de Glind  
LUMC Lgr5+ and Lgr6+ stem cells in mouse and man
13. David Janson  
LUMC Characteristics of reticular and papillary fibroblasts and their potential implications in skin aging
14. Duco Kramer  
UMCG Ultrastructural analysis of IgG induced Dsg1 clustering in skin of pemphigus foliaceus patients.
15. Laura Pot  
UMCG Real-time detection of p-phenylenediamine in the human skin by in vivo Raman spectroscopy
16. Leonarda van den Broek  
VUMC Early inflammatory differences between normotrophic and hypertrophic scars in humans
17. Vincent van Drongelen  
LUMC Characterization of skin barrier properties in a human skin equivalent after knockdown of filaggrin

17.15 - 17.45 **15<sup>th</sup> general assembly of the NVED**

17.45 - 20.00 **Drinks and diner**

20.00 - 21.00 **Guest lecture by Prof. dr. Wim DeClercq (Ghent University)**  
"The role of caspase-14 in epidermal cornification: an overview"

**FRIDAY 1 FEBRUARY 2013**

09.00- 10.00 **Session IV: Clinical research**

Session chairs: Lidian Lecluse, Marieke Seyger

18. Stef Menting  
AMC One year data of the extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in the treatment of plaque type psoriasis.
19. Jorien van der Schaft  
UMCU Long-term follow-up of patients with severe atopic dermatitis treated with Enteric-Coated MycoPhenolate Sodium in daily practice.
20. Sanne Prinsen  
AMC Interpretation of Skindex-29 score differences using item response theory modelling
21. Martijn van Rooijen  
GGD Amsterdam High persistence of pharyngeal chlamydia in high risk visitors at the STI clinic, Amsterdam

10.00 - 11.00 **Coffee / tea**

**Poster session II, including posterwalk and presentation of selected posters**





**11.00 - 12.15 Session V: Oncology**

Session chairs: Remco van Doorn, Rosalie Luiten

- |     |                                 |   |
|-----|---------------------------------|---|
| 22. | Wim Zoutman<br><i>LUMC</i>      | Validation of diagnostic and prognostic biomarkers for Sézary syndrome.   |
| 23. | Malou Peppelman<br><i>RUNMC</i> | In vivo diagnosis of basal cell carcinoma subtype by reflectance confocal microscopy  |
| 24. | Linda Gao<br><i>LUMC</i>        | Promoter hypermethylation occurring during melanoma progression   |
| 25. | Inge Seubring<br><i>RUNMC</i>   | Cost-effectiveness and quality of life on MAL-PDT versus Imiquimod and simple surgical excision in basal cell carcinoma; a decision tree model. |
| 26. | Lisanne Secker<br><i>LUMC</i>   | Total body photography as an aid to skin self-examination: a patient's point of view.   |

**12.15 - 13.15 Lunch**

**13.15 - 14.00 Guest lecture by Prof. dr. Maurice A. van Steensel (MUMC)**

"Everything is interesting"

**14.00 - 15.30 Session VI: Gene mutations and - functions**

Session chairs: Maurice van Steensel, Marjon Pasmooij

- |     |                                  |   |
|-----|----------------------------------|---|
| 27. | Jennifer Easton<br><i>MUMC</i>   | The G45E mutation in $\beta$ -type skin connexin GJB3 causes EKV and a unique associated cellular phenotype |
| 28. | Tijds Claessens<br><i>MUMC</i>   | Birt-Hogg-Dubé syndrome is a novel ciliopathy   |
| 29. | Marigje Vernooij<br><i>MUMC</i>  | Truncating mutations in folliculin-interacting protein 1 cause familial multiple discoid fibromas           |
| 30. | Judith Bergboer<br><i>RUNMC</i>  | Epistatic interaction between LCE3C_LCE3B-del and PSORS1 in psoriasis: genetic and functional studies       |
| 31. | Anthoni Gostyński<br><i>UMCG</i> | Melanocyte supply to the epidermis in human skin depends on type XVII collagen                              |
| 32. | Patrick Jansen<br><i>RUNMC</i>   | Cystatin M/E deficiency may be incompatible with development of human epidermis                             |

**15.30 - 15.40 Awards for best presentation and poster**

**15.40 Closure**

**Meeting location:**

Congress hotel "De Werelt"  
Westhofflaan 2  
6741 KH Lunteren  
Tel. 0318 - 484641

**Accreditation:**

The NVDV has awarded 11 points for full participation in this scientific meeting

**Programme committee:**

L. van der Fits, G.S. Tjabringa, G. Elliott, M. van Geel, P.L. Zeeuwen, C.M.A. Reijnders, G.F.H. Diercks, E.R. de Haas, H.J.C. de Vries

**Jury for presentation and poster prizes:**

N.A. Gruis, P.L. Zeeuwen, S. Gibbs, M.S. de Bruin-Weller, M.A. Middelkamp-Hup.

**Information:**

Dr. M.M.B. Seyger, Secretarial Officer NVED,  
RUNMC, Nijmegen  
m.seyger@derma.umnc.nl, and on our website www.nved.nl

*This meeting has been made possible in part by financial contribution of ZonMW. Programme and abstracts of the NVED Annual meeting are the editorial responsibility of guest editors C.P. Tensen and L. van der Fits.*

## ABSTRACTS

### 1. EPIDERMAL EQUIVALENT (EE) MODEL FOR IDENTIFICATION AND RANKING POTENCY OF A CONTACT SENSITIZER

S.W. Spiekstra<sup>1</sup>, E. Corsini<sup>2</sup>, E. Roggen<sup>3</sup> and S. Gibbs<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology VU medical center, Amsterdam, the Netherlands; <sup>2</sup>University of Milan, Italy; <sup>3</sup>Rs Management and Consultancy and Coordinator of the FP6 project Sens-it-iv; <sup>4</sup>ACTA Amsterdam, the Netherlands

At present, the identification of potential sensitization of chemicals relies on animal models. However, it is very important from ethical, safety, regulatory and economic points of view to have biomarkers to discriminate sensitizers from non sensitizers without the use of animals and also preferably to determine the chemical potency. Over the last decade, several *in vitro* methods have been proposed to identify the potential of chemicals to induce skin sensitization. Two of these assays are the epidermal equivalent potency assay and the keratinocyte IL-18 assay (both developed in Sens-it-iv Framework 6 project). The aim of this study was to determine whether these two assays could be combined into a single assay making use only of epidermal equivalents.

**Methods:** Epidermal equivalents were topically exposed to 11 sensitizers and 9 non sensitizers in two laboratories. Secretion of IL-18 into culture supernatant was used to distinguish sensitizers from non sensitizers (ELISA: > 2 fold increase in IL-18 indicates a sensitizer). The chemical concentration which resulted in 50 % decrease in viability (MTT assay) known as the EC<sub>50</sub> value was used to rank sensitizers according to potency.

**Results:** 10/11 sensitizers and 8/9 non sensitizers were correctly identified by assessment of IL-18 secretion. Increasing EC<sub>50</sub> values corresponded to decreasing potency (strength) of the sensitizer. Results showed good correlation with data obtained from the gold standard mouse Local-Lymph-Node-Assay.

**Discussion:** This single assay may enable sensitizers to be identified and also ranked according to potency. This organotypic assay may provide a solution for testing chemicals of poor solubility.

### 2. SKIN DENERVATION IMPAIRS TLR7 RESPONSES IN HUMAN AND MURINE PSORIASIS

E.M. Baerveldt<sup>1</sup>, A.J. Onderdijk<sup>1,2</sup>, C. Wohn<sup>2</sup>, M. Kant<sup>2</sup>, E.F. Florencia<sup>1,2</sup>, N.L. Ward<sup>3</sup>, J.E. Gudjonsson<sup>4</sup> and E.P. Preuss<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology, and <sup>2</sup>Immunology, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands;

<sup>4</sup>Department of Dermatology, CWRU, Cleveland, Ohio, USA; <sup>5</sup>Department of Dermatology, University of Michigan, Michigan, USA.

Unique cases have been reported concerning resolution of psoriasis due to skin denervation. In murine psoriasiform dermatitis, the peripheral nerves, and the neuropeptides substance P (SP) and calcitonin gene related peptide (CGRP) proved critical for disease maintenance.

**Methods:** We investigated gene expression in denervated and contralateral skin in a patient with unilateral resolution of psoriasis due to denervation. We additionally performed unilateral surgical denervation in mice before application of imiquimod and assessed molecular and clinical effects of denervation.

**Results:** Denervation of human skin affected psoriasis genes involved in interferon signalling and epidermal differentiation. Ingenuity Pathway Analysis indicated TLR7 agonist imiquimod as a target of denervation. In mice, denervation diminished PGP+ nerves and expression of CGRP. Gene expression analysis showed that denervation induced Wallerian degeneration, and increased expression of the negative TLR-regulators CD11b, TRIM30a, BCL-3, STAT-1, and SOCS3. Denervation prevented imiquimod induced psoriasiform inflammation, and inhibited dermal CD11c+ and CD4+ expression. To determine the contribution of wounding, surgery was performed without denervation. Wounding partially inhibited clinical skin inflammation, without induction of Wallerian degeneration or negative regulators of TLR-signalling.

**Discussion:** These data indicate that functional peripheral nerves are critical for TLR activation leading to both human and murine psoriasis.

### 3. APOPTOSIS IS NOT INVOLVED IN PEMPHIGUS ACANTHOLYSIS

I. Janse, G. van der Wier, M. Jonkman, H. Pas and G. Diercks

Department of Dermatology, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

Pemphigus is a chronic autoimmune blistering disease, caused by autoantibodies directed against desmogleins. The exact mechanism by which these autoantibodies induce acantholysis remains unsolved. Recently, a novel role of anti-apoptotic treatment in pemphigus has been suggested. In this study we explore the role of apoptosis in pemphigus acantholysis.

**Methods:** Twenty skin biopsies from pemphigus vulgaris (PV) and pemphigus foliaceus (PF) patients and eight biopsies from a PV and PF *in vitro* skin model were included. In these biopsies immunofluorescence staining of cleaved caspase 3, cleaved caspase 8, PARP, fractin and TUNEL was performed. Fifteen skin biopsies from PV and PF patients were studied by electron microscopy for morphological features of apoptosis.



**Results:** In PV and PF patient skin there was no expression of cleaved caspase 3, cleaved caspase 8, PARP and fractin. The *in vitro* skin model showed only very focal expression of cleaved caspase 3 and cleaved caspase 8 after 16 and 24 hours of incubation with pemphigus antibodies. TUNEL was only focally positive in 3 lesional PF biopsies and the biopsies from the *in vitro* skin model. None of the pemphigus skin biopsies showed electron microscopic morphological features of apoptosis.

**Discussion:** The absence of specific apoptotic signalling and morphological features of apoptosis in pemphigus patient skin indicates that apoptosis is not involved in pemphigus acantholysis.

#### 4. EPICUTANEOUS APPLICATION OF HOUSE DUST MITE (HDM) INDUCES TSLP EXPRESSION IN ATOPIC DERMATITIS PATIENTS

J. Landheer, B. Giovannone, G. Tjabringa, C. Bruijnzeel-Koomen, E. Knol and D. Hijnen  
*Department of Dermatology and Allergy, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, the Netherlands*

The atopy patch test (APT) is a model for the induction of eczema. By epicutaneous application of HDM, eczema can be induced in nonlesional Atopic Dermatitis (AD) skin. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) has been suggested to play an important role in AD. We investigated if epicutaneous application of HDM induces TSLP expression *in vivo* in AD patients.

**Methods:** From five AD patients (with previously a positive APT to HDM) five skin biopsies were obtained, including a nonlesional, lesional, 24 hours and 48 hours after initiation of APT with HDM extract, and a biopsy 48 hours after petrolatum-only (solvent control). TSLP and TARC gene expression and TSLP protein were determined in skin sections using real time PCR and immunohistochemistry, respectively.

**Results:** In the APT samples, relative TSLP gene expression was increased at 24 hours (median 5 fold; range 0.4-10 fold) and 48 hours (median 6 fold; range 2-17 fold). The results of TSLP gene expression were confirmed in lesional and APT skin biopsies by immunohistochemistry. The expression of TSLP protein in APT skin was comparable to lesional skin with respect to location and pattern. The increase in TSLP expression was accompanied by an increased gene expression of the chemokine TARC.

**Discussion:** Epicutaneous application of HDM results in early TSLP expression in AD patients. This suggests that in addition to its IgE inducing properties, HDM induces an innate immune response that plays a role in the early phases of eczema.

#### 5. THE LL-37 DERIVED PEPTIDES OP-145 AND PX ARE HIGHLY EFFECTIVE AGAINST METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND PSEUDOMONAS AERUGINOSA ON ORGANOTYPIC SKIN CULTURES

E.M. Haisma<sup>1</sup>, H.L. Chan<sup>1</sup>, J.T. van Dissel<sup>1</sup>, J.W. Drijfhout<sup>2</sup>, P.S. Hiemstra<sup>3</sup>, P.H. Nibbering<sup>1</sup> and A. El Ghalbzouri<sup>4</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Infectious Diseases, <sup>2</sup>Immunohematology and Blood Transfusion, <sup>3</sup>Pulmonology and <sup>4</sup>Dermatology, Leiden University, Medical Center, Leiden, the Netherlands*

Burn wound infections are often difficult to treat due to the presence of antibiotic-resistant bacterial strains, often *Pseudomonas aeruginosa* and (methicillin resistant) *Staphylococcus aureus* (MRSA). Antimicrobial peptides are considered candidates for new therapeutic agents in these circumstances. The human cathelicidin LL-37 stands out among antimicrobial peptides because of its multiple activities. In this study we compared the antibacterial properties of the synthetic peptides OP-145 and PX with those of the parent peptide LL-37.

**Methods:** The activity of the peptides was tested *in vitro* both on plastic and on organotypic skin cultures against MRSA (LUH14616) and *P. aeruginosa* (LUH7243).

**Results:** The bactericidal activity of both OP-145 and PX on plastic surfaces exceeds that of LL-37 on both log-phase MRSA and *P. aeruginosa*. Furthermore, OP-145 and PX show enhanced killing activity against biofilm-derived *P. aeruginosa* as compared to LL-37 while PX demonstrated a more effective killing activity against MRSA than OP-145 and LL-37. Further investigation of the peptides on *P. aeruginosa* and MRSA infected and thermally injured organotypic skin cultures, revealed that both OP-145 and PX have greater effect on *P. aeruginosa* infected organotypic skin cultures than LL-37. PX demonstrated a better activity against organotypic skin cultures infected with MRSA than OP-145 and LL-37.

**Discussion:** The synthetic peptides OP-145 and PX appear to be attractive candidates for the development of new agents against burn-wound infections with multidrug resistant strains. The use of organotypic skin culture models may play an important role in the development of skin-surface active antibiotics.

#### 6. FUMARIC ACID ESTERS AND ETANERCEPT TARGET DIFFERENT GENE SIGNALLING PATHWAYS IN PSORIASIS

A.J. Onderdijk<sup>1</sup>, D.M.W. Balak<sup>2</sup>, E.M. Baerveldt<sup>1</sup>, E.F. Florencia<sup>2</sup>, M. Kant<sup>2</sup>, E. Racz<sup>2</sup>, H.B. Thio<sup>1</sup> and E.P. Prens<sup>2</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Immunology and <sup>2</sup>Dermatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands*

Fumaric acid esters (FAE) are an effective oral treatment for psoriasis that is widely used in Europe. However, the mechanism of action is largely unknown.

**Methods:** To identify pathways and mechanisms affected by FAE-treatment, Affymetrix gene expression profiling was performed. Biopsies were taken from lesional skin of responders ( $n=5$ ,  $>$  PASI-75 improvement) and non-responders ( $n=5$ ,  $<$  PASI-50 improvement) at baseline and after 12 weeks. Gene expression was analysed using Ingenuity Pathway Analysis (IPA). In addition, results were compared with gene expression affected by etanercept treatment.

**Results:** FAE treatment most significantly affected the canonical pathway "role of IL17A in psoriasis", reducing the expression of CCL20, CXCL1, DEFB4, S100A8, S100A9 and the transcription factor NFkBIZ that is important in Th17 cell development. Comparison of gene expressions affected by FAE and etanercept treatment revealed several overlapping genes including SERPINB4 and CCL20, but also differentially affected genes including IL8 and IL1 $\beta$  that were not downregulated in FAE treated patients. Also separate canonical pathways were detected including the glutathione signalling pathway that was upregulated in FAE, but not in etanercept treatment.

**Discussion:** FAE as well as etanercept treatment were firmly linked to suppression of the IL-17 pathway, which is an evident but novel mechanism of action of FAE in psoriasis.

### 7. ARYLHYDROCARBON RECEPTOR ACTIVATION ENHANCES SKIN BARRIER FUNCTION AND INTERFERES WITH TH2 CYTOKINE SIGNALLING IN ATOPIC DERMATITIS

E.H. van den Bogaard<sup>1,2</sup>, J.G.M. Bergboer<sup>1</sup>, I.M.J.J. van Vlijmen-Willems<sup>1</sup>, P.G.M. van der Valk<sup>1</sup>, J.M. Schröder<sup>3</sup>, I. Joosten<sup>2</sup>, P.L.J.M. Zeeuwen<sup>1</sup> and J. Schalkwijk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences and <sup>2</sup>Laboratory of Medical Immunology, Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity, Radboud University Nijmegen Medical Centre, the Netherlands; <sup>3</sup>Department of Dermatology, University Hospital of Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

Topical application of coal tar is one of the oldest therapies for atopic dermatitis (AD), a T helper 2 (Th2)-lymphocyte mediated skin disease associated with loss-of-function mutations in the skin barrier gene, filaggrin (*FLG*). Despite its longstanding clinical use and efficacy, the molecular mechanism of coal tar therapy is unknown.

**Methods:** Primary human keratinocytes *in vitro*, 3D organotypic skin models and skin biopsies of normal and lesional AD skin were used to study the molecular mechanisms of coal tar effects by genetic (siRNA) and cell biological (nuclear translocation, protein phosphorylation, gene/protein expression) analysis.

**Results:** We found coal tar to activate the arylhydrocarbon receptor (AhR) resulting in induction of epi-

dermal differentiation. AhR knockdown by siRNA completely abrogated this effect. Coal tar restored filaggrin expression in *FLG*-haploinsufficient keratinocytes to wild type levels, and counteracted Th2-cytokine-mediated downregulation of expression of skin barrier proteins. In AD patients, coal tar completely restored expression of major skin barrier proteins, including filaggrin. Using organotypic skin models stimulated with Th2-cytokines IL-4 and IL-13, we found coal tar to diminish spongiosis, apoptosis and CCL26 expression, all AD hallmarks. Coal tar interfered with Th2-cytokine signalling via dephosphorylation of STAT6, most likely due to AhR-regulated activation of the Nrf2 anti-oxidative stress pathway.

**Discussion:** The therapeutic effect of AhR activation herein described opens a new avenue to reconsider the AhR as a pharmacological target potentially leading to the development of mechanism-based drugs for AD.

### 8. OCCURRENCE OF NONMELANOMA SKIN CANCER DURING TREATMENT WITH TNF-INHIBITORS IN PATIENTS WITH PSORIASIS VERSUS PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN A PROSPECTIVE COHORT STUDY

P.P.M. van Lümig<sup>1</sup>, S.P. Menting<sup>2</sup>, J.M.P.A. van den Reek<sup>1</sup>, P.I. Spuls<sup>3</sup>, P.L. van Riel, P.C.M. van de Kerkhof<sup>1</sup>, J. Franssen<sup>2</sup>, W. Kievit<sup>2</sup> and E.M.G.J. de Jong<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Rheumatic Diseases, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands; <sup>3</sup>Dermatology, Academic Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands

Concerns exist about an increased risk of malignancies, including NMSC, in psoriasis patients and rheumatoid arthritis (RA) patients treated with TNF-inhibitors. Psoriasis patients may have a higher baseline risk for NMSC, mainly due to previous phototherapy. Our hypothesis was that if exposition to TNF-inhibitors is similar between psoriasis and RA, but the time until first NMSC is shorter and the incidence of NMSC is higher in psoriasis, this may be a result of disease specific treatments like phototherapy or of the specific disease.

**Methods:** Time until first NMSC and the rate of NMSC were compared between a group of psoriasis patients and a group of RA patients from the same region treated with TNF-inhibitors with a follow-up of at least one year in prospective cohort studies. Time until first NMSC and the event rate were analysed using Cox regression and Poisson regression, respectively. Both analyses were corrected for confounders.

**Results:** The risk of NMSC was significantly higher in the psoriasis group (HR 6.0 (1.6 – 22.4 95%CI)) with a shorter time until first NMSC in psoriasis patients compared to RA patients. By Poisson regression, psoriasis patients had a 5.5 (2.2 – 13.4 95%CI) higher rate of NMSC.





**Discussion:** In this study, the risk of developing NMSC was significantly higher in the psoriasis group compared with the RA group with a shorter time until first NMSC. This indicates that disease related factors like phototherapy applied in psoriasis patients may be an important contributing factor to NMSC diagnosed in psoriasis patients treated with TNF-inhibitors.

### 9. TRANSMISSION OF LGV VIA URETHRAL INFECTIONS; THE MISSING LINK

N.H.N. de Vrieze<sup>1</sup>, M. van Rooijen<sup>1</sup>, A.G.C.L. Speksnijder<sup>1</sup> and H.J.C. de Vries<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Public Health Service, Cluster of Infectious diseases, Amsterdam, Netherlands; <sup>2</sup>Academic Medical Center, Department of Dermatology, Amsterdam, the Netherlands

Recently we see a significant increase in the number of Lymphogranuloma venereum (LGV) cases among Men who have Sex with Men (MSM) at the STI-clinic in Amsterdam. LGV is caused by Chlamydia trachomatis (Ct) genovar L. LGV has a completely different clinical picture and outcome, and requires more extensive treatment compared to non-L genovar Ct infections. Therefore correct genovar identification is clinically relevant. Routinely LGV is diagnosed via additional genovar typing of Ct positive anal, ulcer, and bubo samples, but is not typed in Ct positive urethral samples. The primary aim of this study was to determine whether there is a reservoir of LGV infections which reside at other locations than the rectum, as such a reservoir might be contributing to the on-going LGV transmission. **Methods:** To identify the presence of urethral LGV, we retrospectively selected visitors with an anorectal LGV infection plus their sexual partners on record between January 2008 and August 2012. On all Ct positive urine samples LGV genovar analysis was performed.

**Results:** We identified 371 MSM with anorectal LGV and 49 sexual partners on record. Respectively 33 (8,9%) and 11 (22,4%) urine samples were Ct positive. In 7 (1,9%) men with anorectal LGV and 4 (8,2%) partners urine samples were LGV positive.

**Discussion:** Our data show the presence of urethral LGV and a potential reservoir for LGV in the urethra. Screening protocols for LGV need adjustment to diagnose urethral LGV infections and therefore on-going transmission might be prevented.

### 10. RISK FACTORS AND GENETICS OF SAGGING EYELIDS IN 5,578 DUTCH INDIVIDUALS

L.C. Jacobs<sup>1</sup>, F. Liu<sup>2</sup>, I. Bleyen<sup>3</sup>, A. Hofman<sup>4</sup>, C.C. Klaver<sup>3,4</sup>, A.G. Uitterlinden<sup>4,5</sup>, M. Kayser<sup>2</sup> and T. Nijsten<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, <sup>2</sup>Department of Forensic Molecular Biology, <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, <sup>4</sup>Department of Epidemiology, <sup>5</sup>Department of Internal Medicine, all from Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands

Sagging eyelids are a frequent cosmetic concern in the elderly, however risk factors are largely unknown. Sagging eyelid skin shows the same features as normal aged skin, suggesting a shared aetiology. In this study we investigate the contribution of long-term exposure to environmental influences to sagging eyelids in elderly and the genetic predisposition towards developing sagging eyelids at a younger age.

**Methods:** Sagging status was graded for 5,578 Dutch Europeans using digital eye photographs (mean age 67 years, N cases = 993, N early-onset cases (<60 years) = 176). Potential risk factors including aging, gender, smoking, severe sunburn, skin colour, BMI and hormonal status were examined for association with sagging status using multivariate logistic regression. We also conducted a genome-wide association study (GWAS) searching for single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with sagging and early-onset sagging status.

**Results:** We identified age (OR=1.02 per year; 95%CI=1.01-1.03), male gender (OR=1.48; 95%CI=1.28-1.70), current smoking (OR=1.28; 95%CI=1.08-1.51) and light skin colour (OR=1.24, 95%CI=1.07-1.44) as significant and independent risk factors for sagging eyelids. Our GWAS revealed SNPs at three loci associated with sagging status with suggestive evidence (P<1x10<sup>-5</sup>), including fibrillin 2 (FBN2), ELK3, and DLGAP1. We further identified one SNP close to ZDHHC7 associated with early-onset sagging at the genome-wide significance level (rs1566462, P=4x10<sup>-9</sup>).

**Discussion:** This is the first observational study demonstrating that in addition to age and gender, skin colour, smoking, and genetic variants are important factors causing skin sagging. Our results may have potential applications in cosmetics and forensics.

### 11. SKIN EQUIVALENT DERIVED FROM HUMAN TERT IMMORTALIZED KERATINOCYTES AND FIBROBLASTS: IMPLEMENTATION IN WOUND-HEALING ASSAY

C.M.A. Reijnders<sup>1</sup>, S.W. Spiekstra<sup>1</sup>, A. van Lier<sup>1</sup>, R.J. Scheper<sup>2</sup> and S. Gibbs<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Pathology, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

Currently skin equivalents (SE) used for *in vitro* assays such as wound-healing make use of primary skin cells. Limitations of primary keratinocytes and fibroblasts include availability of donor skin and donor variation. The use of physiologically relevant cell lines could solve these limitations. The aim was to develop a fully-differentiated SE constructed entirely from human skin cell lines, which could be used as an *in vitro* wound-healing assay.

**Methods:** Skin equivalents were constructed from human TERT immortalized keratinocytes and fibroblasts and compared with native skin and primary SE. Characterization was assessed by immuno-

histochemical stainings with markers for epidermal proliferation and differentiation, basement membrane and fibroblasts. Viability was also measured. To test the functionality of the human cell line SE burn and freeze wounds were applied, followed by immuno-histochemical stainings, measurement of re-epithelialization and determination of secreted wound-healing mediators.

**Results:** The human cell line SE was composed of a fully-differentiated epidermis and a fibroblast-populated dermis comparable to native skin and primary SE. The epidermis consisted of proliferating keratinocytes in the basal layer, the spinous layer, granular layer and cornified layer. The human cell line SE was able to re-epithelialize after wounding. Wound-healing mediators were secreted by the human cell line SE after wounding.

**Discussion:** We succeeded to construct a novel SE entirely from human cell lines. We conclude that this model has the potential to replace currently available constructs based on primary cells. In the future it will be a valuable tool for *in vitro* wound-healing, e.g. to test therapeutics.

## 12. LGR5+ AND LGR6+ STEM CELLS IN MOUSE AND MAN

G.C. van de Glind, S.A. Hoeboer, H.G. Rebel, A. El Ghalbzouri, C.P. Tensen and F.R. de Gruijl  
*Department of Dermatology, Leiden University, Medical Center, Leiden, the Netherlands*

Stem cells drive the life long renewal of the epidermis, and their long residency makes them prime targets for accumulating mutations from which cancer initiating cells may arise. Goal of this exploratory study was to establish whether newly identified epidermal stem cells (Lgr5+ and Lgr6+) are present in hairless mouse and human epidermis.

**Methods:** QRT-PCR was used to establish gene expression. Lgr5-EGFP and Lgr6-EGFP mouse strains (haired and hairless) were available to investigate expression in skin samples by confocal microscopy.

**Results:** Earlier reported expression of Lgr5 in hair follicles of haired mouse was confirmed, as well as a more scanty expression of Lgr6. However, in the skin of hairless mice we could not detect any Lgr5 expression, except in some deep-seated cysts, and Lgr6 expression occurred in clusters in the interfollicular epidermis. QRT-PCR showed a clear expression of LGR5 in plucked human hairs, but hardly any LGR6 expression. In long-lived human skin equivalents (FDM; no hair follicles) expression was reversed, with a clear expression of LGR6.

**Discussion:** Expression of Lgr5 differed between haired and hairless mouse skin, most likely corresponding to the hair cycle defect in hairless mice. Lgr6+ cells were present in hairless mouse epidermis, and could be the major stem cells there. First indications are that the LGR5 and LGR6 expressions in human skin are very similar to those in mice.

## 13. CHARACTERISTICS OF RETICULAR AND PAPILLARY FIBROBLASTS AND THEIR POTENTIAL IMPLICATIONS IN SKIN AGING

D. Janson<sup>1</sup>, G. Saintigny<sup>2</sup>, J. Zeypveld<sup>1</sup>, C. Mahé<sup>2</sup> and A. El Ghalbzouri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Dermatology, Leiden University Medical Centre, The Netherlands;* <sup>2</sup>*CHANEL Parfums Beauté, Paris, France*

The dermis can be divided in two morphologically different layers: the papillary and reticular dermis. Fibroblasts isolated from these layers behave differently when cultured *in vitro*. During skin aging the papillary dermis decreases in volume and the number of papillary fibroblasts decreases. In this study we investigated if papillary fibroblasts can differentiate into reticular fibroblasts and if TGF- $\beta$ 1 is involved in this process.

**Methods:** Reticular and papillary markers were analysed in prolonged papillary fibroblast cultures and in cultures treated with TGF- $\beta$ 1. Similarly, reconstructed human skin equivalents (HSEs) were generated and treated with TGF- $\beta$ 1 to study the functional properties of these fibroblast subpopulations.

**Results:** Both in prolonged and TGF- $\beta$ 1 treated cultures, papillary fibroblasts express markers of reticular fibroblasts and lose expression of papillary markers. In HSEs, long cultured papillary fibroblasts behave more like reticular fibroblasts. Supplementation of TGF- $\beta$ 1 to HSEs generated with papillary fibroblasts did not result in fibroblast differentiation, nor in significant effects on dermis and epidermis.

**Discussion:** Papillary fibroblasts can differentiate into reticular fibroblasts. TGF- $\beta$ 1 can induce this differentiation in monolayer culture, but not in HSEs. This suggests that the microenvironment of the papillary dermis can inhibit TGF- $\beta$ 1 (or its effects). The papillary microenvironment thus becomes an interesting subject for further study for its role in skin aging.

## 14. ULTRASTRUCTURAL ANALYSIS OF IGG INDUCED DSG1 CLUSTERING IN SKIN OF PEMPHIGUS FOLIACEUS PATIENTS

D. Kramer<sup>1</sup>, A. Poot<sup>1</sup>, M. Jonkman<sup>1</sup>, R. Kalicharan<sup>2</sup>, J. Kuipers<sup>2</sup>, B. Giepmans<sup>2</sup> and H. Pas<sup>1</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Dermatology and <sup>2</sup>Cell Biology, UMCG, Groningen, the Netherlands*

In the skin of pemphigus foliaceus (PF) patients, deposition of IgG occurs in a clustered pattern. Based on immunofluorescence analysis of distribution of desmosomal components in patient skin, we have proposed that the PF antigen, desmoglein 1 (Dsg1), is not incorporated in desmosomes anymore. It instead forms large clusters within the cell membrane due to crosslinking by IgG. In immunofluorescence these clusters appear broad and seem to extend from the cell membrane into the cytoplasm. Endosomes seem to form at the position of



these clusters in higher epidermal layers. In this present study we investigated the fate of Dsg1 in patient skin at the ultrastructural level by immunoelectron microscopy.

**Methods:** Biopsies from PF patient skin were fixated in formaldehyde and embedded in HM20. Ultrathin sections were then immunostained for Dsg1 followed by a secondary antibody labelled with both a fluorescent and an ultra small gold label. Further analysis was done by immunofluorescence and transmission electron microscopy.

**Results:** Large clusters of non-desmosomal Dsg1 were present outside desmosomes. At the positions of these clusters membranes of neighbouring cells invaginated into each other. Clusters were absent in normal human skin.

**Discussion:** The ultrastructural data confirm previous immunofluorescence data on clustering of the targeted Dsg1. The invaginations explain the coarse clusters observed in immunofluorescence. These interdigitations are likely to play a role in endocytosis of IgG and Dsg1.

### 15. REAL-TIME DETECTION OF P-PHENYLENEDIAMINE IN THE HUMAN SKIN BY IN VIVO RAMAN SPECTROSCOPY

L.M. Pot<sup>1</sup>, P.-J. Coenraads<sup>1</sup>, B. Blömeke<sup>2</sup>, G.J. Puppels<sup>3</sup> and P.J. Caspers<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dermatology, University Medical Center, Groningen, the Netherlands; <sup>2</sup>Environmental Toxicology, University of Trier, Germany and <sup>3</sup>Dermatology, Center for Optical Diagnostics and Therapy, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Although the extreme sensitizer p-phenylenediamine (PPD) has been studied for many years, the skin penetration characteristics have only been determined in *in vitro* and *ex vivo* studies. By using non-invasive Raman spectroscopy, this study aimed to examine the real-time penetration of PPD into the living human skin after topical application.

**Method:** Raman spectroscopy uses near-infrared laser light to provide molecule specific 'fingerprints' (Raman spectra) by which the chemical or tissue of investigation can be detected. Before penetration of PPD into the skin could be studied, reference Raman spectra of all compartments involved (skin, PPD, petrolatum) were needed. Thereafter, Raman spectra of the 1%PPD-petrolatum treated skin could be measured. Normalization to the spectrum of keratin, provided a semi-quantitative measure of the amount of PPD in relation to skin depth.

**Results:** Reference spectra of the non-treated skin, PPD and petrolatum could be obtained. After application of the PPD patch for 2h40, peaks of PPD were found in the skin. No petrolatum peaks were observed. The normalization procedure confirmed that PPD had penetrated into the skin, whereas petrolatum stayed on the surface. Furthermore, it was shown that the amount of PPD in the skin had decreased 1h30 min after the first measurement.

**Discussion:** This study revealed for the first time

that real-time detection of PPD penetration into the living human skin is possible. Results show that after application of a 1%PPD-pet. patch for 2h40 a significant amount of PPD has penetrated. The time-gradient observed indicates clearance; either by diffusion or by chemical conversion.

### 16. EARLY INFLAMMATORY DIFFERENCES BETWEEN NORMOTROPHIC AND HYPERTROPHIC SCARS IN HUMANS

L.J. van den Broek<sup>1</sup>, W.M. van der Veer<sup>2</sup>, S. Gibbs<sup>1,3</sup> and F.B. Niessen<sup>2</sup>

Department <sup>1</sup>Dermatology, and <sup>2</sup>Plastic, Reconstructive and Hand Surgery, VU University Medical Center, <sup>3</sup>Amsterdam, the Netherlands and Academic centre for dentistry (ACTA), Amsterdam, the Netherlands

Hypertrophic scar formation is a result of adverse cutaneous wound healing. The pathogenesis of hypertrophic scar formation is still poorly understood. A problem next to the lack of suitable animal models, is that most studies compare normal skin to hypertrophic scar samples and rarely to normotrophic scar samples. Also often only one time point after wounding is studied.

**Methods:** In this study we performed a microarray analysis on material of human normotrophic scars (n=6) and hypertrophic scars (n=5) at 6 different time points (before wounding and up to 52 weeks after wounding).

**Results:** RNA levels for several factors involved in different phases of cutaneous wound healing, especially in the inflammation and proliferation phase (e.g. IL-1 $\alpha$ , CCL2, bFGF) were decreased in hypertrophic scars compared to normotrophic scars. Gene levels were only increased in hypertrophic scar compared to normotrophic scars for factors involved in matrix production, remodelling or degradation (Col3A1, THBS1, PLAU, TGF $\beta$ 3). The RNA data was confirmed by immunofluorescence protein staining of tissue sections for several of the biomarkers: CCL2, TGF- $\beta$ 3 and bFGF.

**Discussion:** Generally it is described that hypertrophic scar formation is observed after an exaggerated inflammation. In contrast, our data suggests that hypertrophic scar formation is related to an extended down regulation of inflammatory and mitogenic genes whereas genes involved in matrix production remain up regulated thus resulting in an overproduction of extracellular matrix. This study has enabled us to identify typical biomarkers characteristic for hypertrophic scar formation.

### 17. CHARACTERIZATION OF SKIN BARRIER PROPERTIES IN A HUMAN SKIN EQUIVALENT AFTER KNOCKDOWN OF FILAGGRIN

V. van Drongelen<sup>1</sup>, M.O. Eweje<sup>1</sup>, J.A. Bouwstra<sup>1</sup> and A. El Ghalbzouri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Drug Delivery Technology, LACDR, Leiden University, the Netherlands and <sup>2</sup>Department of Dermatology, LUMC, Leiden, the Netherlands

Atopic Eczema (AE) is characterized by impaired barrier function and an inflammatory immune response resulting in erythema and severe itching. An important protein involved in barrier formation and maintenance is filaggrin (FLG). Since no representative *in vitro* AE models are available, we aimed to develop a human skin equivalent (HSE) that recapitulates characteristics of AE that could be eventually be used for the development of novel therapies.

**Method:** Filaggrin knockdown (FLG-KD) was established in the immortalized keratinocyte cell line N/TERT-1, using RNA interference. AE-HSEs were generated with these FLG-KD cells and analyzed for barrier properties and the expression of early and late differentiation markers.

**Results:** KD of FLG resulted in a significant decrease of filaggrin expression on RNA and protein level in AE-HSEs. AE-HSEs showed a lower number of viable cell layers and decreased proliferation. Evaluation of barrier properties did not reveal significant differences between the AE-HSEs and their controls in terms of lipid organization and composition. Permeability studies using butyl-PABA did not result in an increased penetration after FLG-KD.

**Discussion:** Evaluation of our AE-HSE showed that KD of filaggrin alone is not sufficient to affect skin barrier function as found in AE-patients. Optimization of the AE-HSEs is necessary in order to use this model as a tool for development of new compounds and drugs for treatment of AE.

### 18. ONE YEAR DATA OF THE EXTENT AND CLINICAL CONSEQUENCES OF ANTIBODY FORMATION AGAINST ADALIMUMAB IN THE TREATMENT OF PLAQUE TYPE PSORIASIS

S.P. Menting<sup>1</sup>, P. Lumig<sup>2</sup>, A.Q. de Vries<sup>1</sup>, G.J. Wolbink<sup>3</sup>, E.M.G.J. de Jong<sup>2</sup>, Ph. I. Spuls<sup>1</sup> and L.L.A. Lecluse<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology AMC, Amsterdam, the Netherlands; <sup>2</sup>Department of Dermatology UMC St Radboud, Nijmegen, the Netherlands; <sup>3</sup>Sanquin Research, Amsterdam, the Netherlands

In a previously reported cohort of 29 patients with plaque type psoriasis followed for 24 weeks, clinically relevant antibody formation to adalimumab was frequently found. We now present the extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in the treatment of 59 patients followed for 1 year.

**Methods:** From 59 consecutive patients treated with adalimumab for plaque type psoriasis at the department of dermatology in the participating centres, the disease severity (measured by PASI) was assessed at baseline, week 12, 24 and 52. At these moments blood was drawn at an adalimumab trough level. Adalimumab (ADA)- and antibody (ATA) concentration was determined. A correlation was calculated between clinical response, ADA- and ATA concentration.

**Results:** In total, 45.8% of patients formed ATA, 10 patients before week 12, 14 patients between week

12 and 24 and 3 patients between week 24 and 52. The Spearman's rank test showed a correlation between ADA concentration and ATA concentration, clinical efficacy and ATA concentration and ADA concentration and clinical response of -0.824, -0.561 and 0.578 respectively. 5 patients were treated with methotrexate concomitantly, one of them formed (low) ATA.

**Discussion:** This study shows that patients who do not develop ATA in the first six months of treatment have little chance of developing antibodies the following six months. Concomitant patients with rheumatoid arthritis, also in patients with psoriasis there is a trend of less antibody formation with concomitant methotrexate.

### 19. LONG-TERM FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH SEVERE ATOPIC DERMATITIS TREATED WITH ENTERIC-COATED MYCOPHENOLATE SODIUM IN DAILY PRACTICE

J. van der Schaft, H. Röckmann, C.L.H. Guikers, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen and M.S. de Bruin-Weller

Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center Utrecht, the Netherlands

Enteric-Coated Mycophenolate Sodium (EC-MPS) can be used as an alternative treatment in patients with severe atopic dermatitis with side effects, contra-indications or non-responsiveness to Cyclosporin A. Clinical efficacy of EC-MPS has been proven in clinical studies; data concerning long-term maintenance treatment are lacking. The objective of this study is to identify the course of long-term treatment in daily practice in patients with severe recalcitrant AD, with respect to reasons for stopping treatment, side effects and follow-up after stopping.

**Methods:** A retrospective medical chart review was performed of AD patients treated with EC-MPS in daily practice between September 2004 and June 2012.

**Results:** Eighty patients were identified; 60 patients finished treatment; 20 patients were still continuing treatment. Most patients (92.5%) received earlier treatments with oral immunosuppressive drugs. The median duration of treatment was 296.0 (107.0-668.0) days. The main reason for discontinuation of treatment was non-responsiveness (36.7%). Although no serious objective side effects were reported, subjective side effects were a reason for stopping in 15 (25.0%) patients. Remission was a reason for discontinuation of treatment in 11 (18.3%) patients, of which 80% was still free of oral immunosuppressive drugs > 3 months after stopping treatment.

**Discussion:** This study showed that long-term treatment with EC-MPS is safe. One third of the patients stopped treatment because of non-responsiveness. Long-term remission can be achieved during EC-MPS treatment and even after stopping treatment in this severe patient group.



## 20. INTERPRETATION OF SKINDEX-29 SCORE DIFFERENCES USING ITEM RESPONSE THEORY MODELLING

C.A.C. Prinsen<sup>1</sup>, J. de Korte<sup>1</sup>, Ph.I. Spuls<sup>1</sup>, M.A.G. Sprangers<sup>2</sup>, M.A. de Rie<sup>1</sup> and R. Lindeboom<sup>3</sup>  
 Departments of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Medical Psychology and <sup>3</sup>Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, AMC, Amsterdam, the Netherlands

The clinical use of health-related quality of life (HRQoL) scores is impeded by lack of an empirically- and clinically-based interpretation. To increase the meaningfulness of HRQoL scores, an important challenge is how to interpret score differences. The objective of this study was to determine the meaningfulness of differences in Skindex-29 scores using item response theory (IRT) modelling.

**Methods:** Skindex-29 data, completed by 291 dermatology outpatients, were applied to a specific extension of an IRT model (i.e., OPLM) to test the dimensionality of the Skindex-29, to obtain item discrimination parameters, and to identify distinct Skindex-29 sum score strata that mark meaningful differences in HRQoL.

**Results:** A two-dimensional structure of the Skindex-29 was found, consisting of a 22-item psychosocial and a 7-item symptoms domain. After dichotomizing the response options and weighting the items according to their discrimination, ordered thresholds for all items were found. Overall fit to the OPLM model was demonstrated for both the psychosocial and symptoms domain:  $P=0.56$  and  $0.52$  respectively. Cross-validation on an independent sample ( $N=183$ ) confirmed these results. Fifteen and six sum score strata could be distinguished for the psychosocial and symptoms domains respectively that marked a one-increment step of one or more Skindex-29 items.

**Discussion:** IRT analysis was useful in determining what constitutes a clinical meaningful difference in HRQoL as measured with the Skindex-29. Items clearly differed in their discriminative capacity and thus needed weighting before summation. Herewith, the established score strata can be readily applied in dermatological research and practice.

## 21. HIGH PERSISTENCE OF PHARYNGEAL CHLAMYDIA IN HIGH RISK VISITORS AT THE STI CLINIC, AMSTERDAM

M.S. van Rooijen<sup>1,2,3</sup>, M.F. Schim van der Loeff<sup>2,4</sup>, A.P. van Dam<sup>3</sup>, A.G.C.L. Speksnijder<sup>3</sup> and H.J.C. de Vries<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>STI Outpatient Clinic, Public Health Service of Amsterdam (GGD Amsterdam), Amsterdam, the Netherlands; <sup>2</sup>Department of Research and <sup>3</sup>Public Health Laboratory, Public Health Service of Amsterdam (GGD Amsterdam), Amsterdam, the Netherlands; <sup>4</sup>Center for Infection and Immunology Amsterdam (CINIMA) and <sup>5</sup>Department of Dermatology, Academic Medical Center (AMC), University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

We examined the prevalence and persistence of oropharyngeal Chlamydia trachomatis (Ct) detection among clients of the sexually transmitted infections (STI) clinic, Amsterdam.

**Methods:** All men having sex with men (MSM) and women with a high risk for STI were routinely screened for oropharyngeal Ct by sensitive nucleic-acid amplification tests. If positive, clients were invited to attend the clinic one week after the initial visit. Clients who had not taken antibiotics since the initial visit were asked to complete a questionnaire about oral sexual behaviour and a repeat pharyngeal swab was taken.

**Results:** Between January 2011 and July 2012 148 cases of oropharyngeal Ct detection were identified among MSM (prevalence 1.1%) and 160 cases among women (2.3%). The overall prevalence of urogenital or rectal Ct infections was 10.3% among MSM and 11.1% among women. Oropharyngeal Ct was not associated with oropharyngeal symptoms. Of 43 MSM and 55 women questionnaire data and follow-up swabs were available. The median time between initial and follow-up visit was 12 days in MSM and 9 in women. Ct persisted in 27 (63%) MSM and in 35 (64%) women. In both MSM and women 50% had had unprotected active oral sex between visits, but persistence did not differ by oral sex history ( $p=0.916$ ).

**Discussion:** The prevalence of oropharyngeal Ct detection is low among STI clinic clients; Ct detection is not associated with clinical symptoms. Persistence of Ct after 1-2 weeks is common. The oropharynx is a potential reservoir for Ct although transmission is not proven.

## 22. VALIDATION OF DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC BIOMARKERS FOR SÉZARY SYNDROME

W.H. Zoutman, S.E. Boonk, L. van der Fits, C. Out, C.P. Tensen, R. Willemze and M.H. Vermeer  
 Department of Dermatology, LUMC, Leiden, the Netherlands

Sézary syndrome (SS) is an aggressive type of cutaneous T-cell lymphoma with a poor prognosis. Identification and quantification of tumour cells is often difficult, thereby hampering diagnosis and monitoring of progression. Several small, single center studies reported potential biomarkers for Sézary cells, however these markers have not been evaluated in independent studies. In this prospective, multicenter study we evaluate the diagnostic and prognostic value of potential markers that were previously described in literature. To increase the robustness of the study all analyses are performed in two independent centers.

**Methods:** We collected peripheral blood from SS patients and patients with benign erythroderma as controls. CD4+ T cells were analysed for expression of cell surface proteins by flow cytometry, and for gene expression and copy number alterations using custom made qPCR platforms.

**Results:** Until now, samples from 102 patients were included. Characteristic alterations in copy number for MYC and MNT were observed in a majority of patients. In addition, aberrant expression of multiple genes such as CD26, CD7, DNM3 and STAT4 was confirmed by flow cytometry and RT-qPCR.

**Discussion:** Our data demonstrate that Sézary cells can be identified by (combinations of) specific biomarkers using different techniques. The prognostic significance of those markers still awaits analysis of samples and data from the follow up.

### 23. IN VIVO DIAGNOSIS OF BASAL CELL CARCINOMA SUBTYPE BY REFLECTANCE CONFOCAL MICROSCOPY

M. Peppelman<sup>1\*</sup>, E.A.W. Wolberink<sup>1\*</sup>, P.C.M. van de Kerkhof<sup>1</sup>, W.A.M. Blok<sup>2</sup>, P.E.J. van Erp<sup>1</sup> and M.J.P. Gerritsen<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology and <sup>2</sup>Pathology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands

*In vivo* reflectance confocal microscopy (RCM) is a novel non-invasive imaging technique, which is able to image the skin at a cellular resolution. Currently, RCM is used for diagnosis of melanoma and non melanoma skin cancer including basal cell carcinoma (BCC). Until now, it is not possible to distinguish between subtypes of BCC using RCM. Therefore the purpose of this study was to establish RCM features for the nodular, micronodular and superficial subtype of BCC.

**Methods:** In 14 patients, 27 suspicious lesions for BCC were selected for RCM imaging. For histological evaluation, a 3-mm punch biopsy was obtained and stained with haematoxylin-eosin.

**Results:** In total, 13 biopsy proven BCCs were found. It was demonstrated that size and shape of the tumour nests, peripheral palisading, branch-like structures, fibrotic septa and increase of vascular diameter were characteristic RCM features for nBCC and mnBCC. Size and shape of the tumour nests allows further distinction between nBCC and mnBCC. Solar elastosis and the location of the tumour nest just below or in connection with the basal cell layer characterizes sBCC.

**Conclusion:** This study presents novel RCM features for BCC, which allow *in vivo* diagnosis of the nodular, micronodular and superficial subtype of BCC. Additionally, the complete lesion can be evaluated non-invasively.

### 24. PROMOTER HYPERMETHYLATION OCCURRING DURING MELANOMA PROGRESSION

L. Gao<sup>1</sup>, J. Goeman<sup>2</sup>, J. van den Oord<sup>3</sup>, S. Beck<sup>4</sup>, N.A. Gruis<sup>1</sup> and R. van Doorn<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology and <sup>2</sup>Medical Statistics, LUMC, Leiden, the Netherlands; <sup>3</sup>Department of Pathology, KU Leuven, Leuven, Belgium; <sup>4</sup>Leiden Cytology and Pathology Laboratory, Leiden, the Netherlands

Genetic and epigenetic alterations, such as aberrant DNA methylation, underlie the progression of cutaneous melanoma. In many cases formation of a benign or dysplastic naevus precedes the development of melanoma. Individuals with multiple dysplastic naevi are also at higher risk of developing melanoma. Recently we completed a genome-wide analysis of DNA methylation alterations in primary cutaneous melanoma. Analysis of 14,495 genes revealed frequent promoter hypermethylation of 106 genes. For this study, the methylation status of the genes most frequently hypermethylated in melanoma was assessed in benign and dysplastic naevus.

**Methods:** Promoter methylation of 10 genes was assessed in 15 benign naevus, 20 dysplastic naevus and 39 primary melanoma biopsies using bisulphite melting curve analysis.

**Results:** Epigenomic analysis of naevus and primary melanoma tumours revealed aberrant hypermethylation of dozens of genes including several homeobox genes and a MAPK family member. Methylation analysis results of the most frequently methylated genes varied in dysplastic naevus.

**Discussion:** The transition from benign naevus to primary melanoma is associated with aberrant methylation of many genes. Selective methylation events in primary melanoma can be of diagnostic value to distinguish dysplastic naevus from melanoma. This study also informs about the onset of epigenetic deregulation during multi-step tumour progression.

### 25. COST-EFFECTIVENESS AND QUALITY OF LIFE ON MAL-PDT VERSUS IMIQUIMOD AND SIMPLE SURGICAL EXCISION IN BASAL CELL CARCINOMA; A DECISION TREE MODEL

I. Seubring<sup>1\*</sup>, M.C.J. van Rijsingen<sup>1\*</sup>, M.B. Maessen-Visch<sup>2</sup>, J.A.C. Alkemade<sup>3</sup>, R. van Doorn<sup>4</sup>, P.C.M. van de Kerkhof<sup>1</sup>, G.J. van der Wilt<sup>5</sup> and M.J.P. Gerritsen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departments of Dermatology and <sup>5</sup>Epidemiology, Biostatistics and HTA, Radboud University Nijmegen Medical Centre, the Netherlands; <sup>2</sup>Department of Dermatology, Rijnstate Hospital Velp, the Netherlands; <sup>3</sup>Department of Dermatology, Canisius-Wilhelmina Hospital Nijmegen, the Netherlands; <sup>4</sup>Department of Dermatology, Leids University Medical Centre, the Netherlands

The incidence of basal cell carcinoma (BCC) is increasing worldwide, placing an enormous burden on health care. Although surgery remains treatment of preference, methyl aminolevulinic acid-based photodynamic therapy (MAL-PDT) and Imiquimod are increasingly used non-invasive treatment modalities. The aim of the present study was to evaluate efficacy, cosmetic outcome and costs after one year of MAL-PDT versus Imiquimod and surgery in patients with BCC in a multicentre, prospective, observational study.

**Methods:** A decision tree model was used, based on lesion response and cosmetic outcome.

**Results:** 186 patients with 243 superficial BCC (sBCC) were treated with MAL-PDT (n=81), Imiquimod

(n=48) and surgery (n=57). 79 patients with 85 nodular BCC (nBCC) were treated with MAL-PDT (n=12) and surgery (n=67). At three months, there was no significant difference in efficacy in all treatment modalities for both BCC groups. Over one year, the estimated total costs for sBCC were highest for MAL-PDT (€2071) versus surgery (€1994) and Imiquimod (€1084) (p=.000) and for nBCC, €2156 (MAL-PDT) and €2028 (surgery). The incremental cost ratio (ICER) of MAL-PDT over Imiquimod for sBCC was €933 and €84 for MAL-PDT over surgery. For nBCC, the ICER favoured MAL-PDT over surgery by €118.

**Discussion:** To our knowledge, this is the first observational real-life prospective study performed in this field. Although surgery remains the most effective treatment in sBCC, the one year results indicate that MAL-PDT shows the best cosmetic outcome, whereas Imiquimod was least costly. However, most patients who were treated with MAL-PDT were treated in an academic setting, which may have been of influence on higher costs. In nBCC, MAL-PDT was the most effective in cosmetic outcome and least expensive.

## 26. TOTAL BODY PHOTOGRAPHY AS AN AID TO SKIN SELF-EXAMINATION: A PATIENT'S POINT OF VIEW

L.J. Secker, W. Bergman and N.A. Kukutsch  
*Department of Dermatology, LUMC, Leiden, the Netherlands*

Getting patients more involved in their treatment is a new trend in healthcare. For patients at high risk for developing melanoma, total body photography (TBP) and skin self-examination (SSE) are methods to improve patients' self-reliance and to get them more involved in their treatment. So far, little is known about patients' viewpoints on performing regular SSE with or without the use of TBP and getting more involved in their treatment. This study examined the use of TBP as an aid to SSE from a patient's point of view.

**Methods:** A total of 179 individuals at high risk for developing melanoma who had undergone TBP (60.5% response rate) completed a self-report questionnaire assessing annual frequency of SSE, perceived usefulness and use of a CD with total body photographs and a variety of potential demographic, clinical and psychological correlates.

**Results:** 28% of participants indicated to use the photographs on the CD as comparison when suspecting a mole is new or has changed. Participants who reported to feel confident in being able to detect changes in moles were more likely to use the CD when performing SSE (rs = 0.275, P = 0.001).

**Discussion:** We found that a CD with total body photographs is of additional value to a small group of patients. Providing all patients who have undergone TBP with a CD containing their images is not advisable. However, TBP has proven to be of great additional value to doctors on follow-up clinical skin examinations and should thus remain a part of treatment.

## 27. THE G45E MUTATION IN $\beta$ -TYPE SKIN CONNEXIN GJB3 CAUSES EKV AND A UNIQUE ASSOCIATED CELLULAR PHENOTYPE

J.A. Easton<sup>1,2</sup>, M. Kamps<sup>1,2</sup>, M. van Geel<sup>1,2</sup> and M.A.M. van Steensel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and <sup>2</sup>GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, the Netherlands

Erythrokeratoderma variabilis (EKV) is an autosomal dominant genodermatosis, which is due to a mutation in either the GJB3 (Cx31) or GJB4 gene (Cx30.3). The clinical appearance of EKV ranges from temporary, fast moving erythemas to permanent hyperkeratosis that is brown in appearance. A rare GJB3 mutation c.134G>A (p.G45E) was identified in two patients. We focused upon the underlying molecular mechanism to explain how the mutated Cx31 protein may cause the clinical skin phenotype.

**Methods:** By utilising the HeLa cell model, effects of Cx31(G45E) at the cellular level were characterised. HeLa cells were transiently transfected with either Cx31WT-GFP or Cx31(G45E)-GFP and analysed using immunofluorescent microscopy. Interactions between WT and mutated Cx31(G45E) were examined via immunoprecipitation procedures. Site-directed mutagenesis was performed to determine whether characteristics of Cx31(G45E) were due to this specific mutation or whether any mutation of residue45 caused similar effect.

**Results:** Expression of Cx31(G45E) caused novel morphological changes within HeLa cells. While Cx31WT localises to the plasma membrane, expression of Cx31(G45E) causes formation of distinct vesicular structures. Co-expression with Cx31WT did not mitigate this phenotype; neither did co-expression with Cx26WT nor Cx30.3WT. Several cell components – including the microtubule network, nuclear membrane and Golgi apparatus – were adversely affected by Cx31(G45E) expression. Immunoprecipitation indicated that there was no interaction between WT and Cx31(G45E). All mutations introduced at residue45 resulted in the same morphological changes occurring.

**Discussion:** A distinct Cx31 (p.G45E) mutation causing EKV, results in a unique cellular phenotype. Cells expressing Cx31(G45E) show distress, provoked by large vesicular structures. Residue 45 of Cx31 appears crucial to normal transport of Cx31 throughout the cell. These results indicate that any substitution of glycine results in the same morphological change. How this may consequently lead to the EKV skin phenotype is still unexplained.

## 28. BIRT-HOGG-DUBÉ SYNDROME IS A NOVEL CILIOPATHY

T. Claessens, M.N.H. Luijten, M. Vernooij, B.J. Coull and M.A.M. van Steensel

*Department of Dermatology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands*

Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHD) is an autosomal dominant disorder predisposing to benign skin tumours, pneumothorax and kidney cancer. BHD is caused by mutations affecting folliculin (FLCN), a conserved protein, which may be a tumour suppressor. Previous research suggests that FLCN has a role in nutrient-sensing, hypoxia, autophagy and vesicular transport. Since BHD manifests hallmark characteristics of a ciliopathy, we speculated that FLCN might have a ciliary role in skin, but also in other affected tissues.

**Methods:** For localisation studies, human kidney (HK-2) and Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells were stained with antibodies against FLCN, acetylated alpha-tubulin (a marker for cilia) and gamma tubulin (a centrosomal marker). In HK-2 cells FLCN was knocked down with shRNAs and in MDCK cells, wild type as well as mutant FLCN was overexpressed. In these cells cilia were counted. Additionally, the MDCK cells were put into a 3D culture model.

**Results:** FLCN localises to cilia, centrosomes and the mitotic spindle. Knockdown of FLCN in HK-2 cells results in significantly fewer cilia. MDCKs overexpressing FLCN-WT also showed significantly fewer cilia whereas mutant FLCN-K508R showed no difference compared to EGFP expressing cells. In 3D culture MDCK cells overexpressing wildtype FLCN showed aberrant lumen formation whereas mutant FLCN-K508R showed no difference compared to normal cells.

**Discussion:** We show that FLCN localises to cilia, centrosomes and the mitotic spindle. Its function in these structures is not yet known. Further, we show that knocking down endogenous FLCN in HK-2 cells and overexpression of wildtype FLCN in MDCK cells affect ciliogenesis and lumen formation, whereas overexpression of mutant FLCN-K508R in MDCK cells does not. This indicates that this mutation is a loss-of-function mutation.

### 29. TRUNCATING MUTATIONS IN FOLLICULIN-INTERACTING PROTEIN 1 CAUSE FAMILIAL MULTIPLE DISCOID FIBROMAS

M. Vernooij<sup>1</sup>, M.A.M. van Steensel<sup>1</sup>, T. Starink<sup>2</sup>, F.H. Menko<sup>3</sup> and Q. Waisfisz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dermatology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands; <sup>2</sup>Dermatology, <sup>3</sup>Clinical genetics, VU Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands

Recently, we delineated the genetic skin disorder familial multiple discoïd fibromas (FMDF), an autosomal dominant condition. The skin features in FMDF resemble the cutaneous symptoms of Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHD), a multisystem disorder due to germline FLCN (folliculin) defects. Previously, FLCN has been shown to interact with two conserved proteins, folliculin-interacting protein-1 and -2 (FNIP1/2). Because of the clinical similarities between FMDF and BHD, we hypothesized

possible involvement of FNIP1 or FNIP2.

**Methods:** We performed linkage analysis and sequencing in seven Dutch families with FMDF. Histopathological and immunohistochemical examination was done on the discoïd fibromas of FMDF patients as well as fibrofolliculomas from BHD patients.

**Results:** We demonstrated cosegregation with the FNIP1 locus in two Dutch kindreds with FMDF, while excluding FNIP2. Sequence analysis revealed a heterozygous truncating germline mutation in FNIP1, c.1989delT, which predicts the frame-shift p.Val663fsX6. All the families we analysed hailed from Urk, a small fisherman's village in the Netherlands. Common ancestry was established for six of these kindreds. Histopathological examination of discoïd fibromas suggests that they are connective tissue tumours. Immunohistochemical studies on discoïd fibromas showed strong staining for phosphorylated S6 in addition to nuclear and cytoplasmic  $\beta$ -catenin, suggestive of activated mTOR and Wntless signalling. Fibrofolliculomas from BHD patients showed strong  $\beta$ -catenin staining, but we found no evidence for mTOR activation in those lesions.

**Discussion:** We show that FMDF is a distinct entity caused by truncation of FNIP1, which could lead to mTOR and Wntless activation.

### 30. EPISTATIC INTERACTION BETWEEN LCE3C\_LCE3B-DEL AND PSORS1 IN PSORIASIS: GENETIC AND FUNCTIONAL STUDIES

J.G.M. Bergboer<sup>1\*</sup>, M.G. Dulak<sup>1\*</sup>, I.M.J.J. van Vlijmen-Willems<sup>1</sup>, N. Jonca<sup>2</sup>, P.L.J.M. Zeeuwen<sup>1</sup> and J. Schalkwijk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, NCMLS, Nijmegen, the Netherlands; <sup>2</sup>Unité Différenciation Epidermique et Autoimmunité Rhumatoïde, Université Toulouse III, Toulouse, France

Deletion of the Late Cornified Envelope 3B and 3C genes (LCE3C\_LCE3B-del) is an established genetic risk factor for psoriasis. Moreover, a genetic interaction (epistasis) between LCE3C\_LCE3B-del and the PSORS1 locus, harbouring the HLA-C\*06 gene, has been reported in several populations. Because of high linkage disequilibrium between genes HLA-C\*06 and corneodesmosin (CDSN), both genes are potentially involved in psoriasis. As corneodesmosin and LCE proteins are both constituents of the stratum corneum, we investigated the direct protein-protein interaction between LCE proteins (LCE1E, 2A, 3B, 3C, 3E, 5A) and two corneodesmosin sequence variants.

**Methods:** Normal and psoriasis skin sections were stained for LCE2 and CDSN. eCFP-LCE and mRFP-CDSN proteins were co-expressed in COS-1 cells and primary human adult keratinocytes. COS-1 cells transfected with FLAG-CDSN were used in a GST-LCE3B pull down assay.

**Results:** Partial co-localization of LCE2 and CDSN was observed in normal and psoriasis skin.





Co-expression of eCFP-LCE and mRFP-CDSN proteins in COS-1 cells and keratinocytes, and GST pull-down results did not provide evidence for direct interactions between LCE proteins and CDSN.

**Discussion:** There is no direct protein-protein interaction between LCE proteins and CDSN. This will guide future studies, directed at investigating a possible functional interaction between the LCE3 risk genes and the other PSORS1 candidate gene HLA-C\*06.

### 31. MELANOCYTE SUPPLY TO THE EPIDERMIS IN HUMAN SKIN DEPENDS ON TYPE XVII COLLAGEN

A. Gostyński<sup>1</sup>, A.M.G. Pasmooij<sup>1</sup>, M. Del Rio<sup>2</sup>, G.F. Diercks<sup>1</sup>, H.H. Pas<sup>1</sup> and M.F. Jonkman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Blistering Diseases, Department of Dermatology, UMCG and <sup>2</sup>University of Groningen, the Netherlands, Regenerative Medicine Unit, CIEMAT and CIBERER U714, Madrid, Spain

Deficiency of the proteins laminin-332, type VII collagen or type XVII collagen (C17) results in the genetic blistering disorder epidermolysis bullosa (EB). In EB revertant mosaicism (RM) is common. It is caused by a second somatic mutation that restores protein expression resulting in clinically healthy (revertant) patches surrounded by fragile (mutant) skin. Interestingly, in some patients patches of revertant skin may show hyperpigmentation. To study the possible role of affected proteins in pigmentation and melanocyte distribution we investigated revertant EB patients.

**Methods:** We have studied clinical documentation and skin biopsy specimens of 13 patients with EB having correcting mutations in LAMB3, COL17A1 or COL7A1 gene.

**Results:** Analysis revealed that lack of C17 in mutant skin of patients with COL17A1 null mutations led to a decrease in amount of melanin and density of melanocytes in epidermis. In contrast, revertant skin of these patients showed similar density of melanocytes as skin of healthy individuals. Interestingly, micro-mosaicism for C17 within revertant patches did not correlate with distribution of melanin and melanocytes. Reversions in both LAMB3 and COL7A1 did not influence pigmentation and density of melanocytes.

**Discussion:** We conclude that in human skin melanocyte supply to the epidermis depends on C17 expression. Based on our data we propose a model of a melanocyte proliferative unit surrounding a C17 positive hair follicle.

### 32. CYSTATIN M/E DEFICIENCY MAY BE INCOMPATIBLE WITH DEVELOPMENT OF HUMAN EPIDERMIS

P.A.M. Jansen<sup>1</sup>, E.H. van den Bogaard<sup>1</sup>, F.F.J. Kersten<sup>1</sup>, I.M.J.J. van Vlijmen-Willems<sup>1</sup>, H. Traupe<sup>2</sup>, H.C. Hennies<sup>3</sup>, J. Schalkwijk<sup>1</sup> and P.L.J.M. Zeeuwen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands;

<sup>2</sup>Department of Dermatology, University Hospital, Münster, Germany; <sup>3</sup>Cologne Center for Genomics and Cologne Cluster of Excellence on Cellular Stress Responses in Aging-associated Diseases, University of Cologne, Cologne, Germany

The protease inhibitor cystatin M/E (encoded by the *CST6* gene) regulates a biochemical pathway involved in stratum corneum homeostasis. Cystatin M/E deficiency in mice causes ichthyosis and neonatal lethality, but cystatin M/E deficiency has not been described in humans so far. Based on the mouse phenotype we proposed that *CST6* might be a candidate gene for autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI).

**Methods:** We have performed mutation analysis for 106 patients with ARCI, who were negative for mutations in known ichthyosis-associated genes. To investigate the phenotype of cystatin M/E deficiency in human epidermis, we used lentiviral delivery of short hairpin RNAs that target cystatin M/E mRNA in a 3D reconstructed skin model.

**Results:** We did not detect disease-causing mutations in the *CST6* gene in patients with ARCI. Knockdown of *CST6* expression did not cause the expected ichthyosis-like phenotype, but prevented the development of a multilayered epidermis.

**Discussion:** From this study, we conclude that cystatin M/E deficiency may be incompatible with normal human fetal development. The phenotypic discrepancy between mouse and human may be explained by (1) the differences in specificity of cystatin M/E towards one of the target proteases (legumain), (2) differences between the mouse and human cathepsin L orthologues or (3) the presence of cathepsin V, a paralogous gene of cathepsin L that is absent in mice.

### P1. COMPARISON OF THE CLINICAL DIAGNOSIS AND HISTOLOGICAL DIAGNOSIS BY PUNCH BIOPSY TO DETERMINE BASAL CELL CARCINOMA SUBTYPE

M.H. Roozeboom

Department of Dermatology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands

Clinically suspected BCC are biopsied prior to treatment to confirm the diagnosis and to identify the most aggressive histological subtype in order to determine treatment. In primary BCC, a punch biopsy can detect the most aggressive BCC subtype in 84%. There is limited information on the clinical diagnosis of BCC subtype prior to treatment. We aimed at evaluating the diagnostic value of the clinical diagnosis compared to the histological diagnosis on punch biopsy to predict the most aggressive BCC subtype of the tumour.

**Methods:** This prospective study determined BCC subtype (superficial, nodular or aggressive) by clinical diagnosis, punch biopsy and surgical excision in

102 primary BCC. Diagnostic values were analysed for (1) nodular/aggressive vs. superficial BCC and (2) aggressive vs. nodular BCC.

**Results:** The positive predictive value (PPV) to differentiate between nodular/aggressive and superficial BCC was 99% for punch biopsy and 95% for the clinical diagnosis. The discrimination between aggressive and nodular BCC by punch biopsy and the clinical diagnosis showed a PPV of 69% and 58%, respectively. The most aggressive growth pattern on surgical excision is correctly predicted in 72% (73/102) of punch biopsies compared to 60% (61/102) of clinical diagnosis. Clinical diagnosed BCC are undertreated in 27% (28/102) and over-treated in 23% (23/102).

**Conclusions:** Punch biopsies are a better diagnostic tool compared to the clinical diagnosis to predict the most aggressive subtype of primary BCC on surgical excision and, hereby, reduce overtreatment and undertreatment.

## P2. COMPARISON OF INFLAMMATORY MEDIATORS RELEASED BY SKIN AND GINGIVA

I.J. Kosten<sup>1</sup>, T.D. de Gruijl<sup>2</sup> and S. Gibbs<sup>1,3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology and <sup>2</sup>Medical Oncology VU medical center, Amsterdam, the Netherlands;

<sup>3</sup>ACTA Amsterdam, the Netherlands

Skin and gingiva are fully immunological competent tissues with strong participation in the induction and effector phase of the immune response. However, these tissues are thought to react differently, possibly due to intrinsic differences within the cells in these tissues. The aim of this research is to compare responses of keratinocytes and fibroblasts from skin and gingiva exposed to general inflammatory stimuli; TNF- $\alpha$  or IL-1 $\alpha$ . Secretion of keratinocyte derived cytokines was examined: IL-1 $\beta$  and IL-18 (DC migration), CCL27 (skin specific chemokine) and CCL28 (mucosa specific chemokine) and the secretion of the fibroblast derived factors: CCL2, CCL5, CCL20 and CXCL12 (key players in LC migration) and IL-6 and IL-8 (general inflammatory mediators) was examined.

**Methods:** Fibroblasts and keratinocytes were isolated from  $\geq 3$  donors. These cells were cultured in monolayer and exposed for 4 h to TNF- $\alpha$  or IL-1 $\alpha$ , medium was renewed and supernatant was collected 24hrs later. These supernatants were analysed by ELISA.

**Results:** When skin keratinocytes are exposed to TNF- $\alpha$  or IL-1 $\alpha$  they produce higher levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18 and CCL27 compared to gingival keratinocytes. When skin fibroblasts are exposed to TNF- $\alpha$  or IL-1 $\alpha$ , they produce higher levels of CCL2, CCL5, CCL20 and CXCL12 compared to the gingival fibroblasts, whereas IL-6 and IL-8 are secreted in comparable amounts. CCL28 is only produced by gingival keratinocytes when exposed to TNF- $\alpha$ .

**Discussion:** The results suggest the existence of different innate chemokine pathways in skin and oral mucosa when exposed to inflammatory stimuli, especially with regards to LC migration.

## P3. PROSPECTIVE STUDY OF BETAPAPILLOMAVIRUS INFECTION AND RISK OF CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS: EVALUATION OF DIFFERENT MARKERS

A.B. Halk, R.E. Genders<sup>1</sup>, M.C.W. Feltkamp<sup>2</sup> and J.N. Bouwes Bavinck<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Microbiology, LUMC, Leiden, the Netherlands

Case-control studies have advocated a potential role of betapapillomaviruses (Beta-PV) in the development of cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) but additional prospective studies are still needed to assess causal inference. This study aimed to clarify the role of Beta-PV infection in SCC development in immunocompromized individuals.

**Methods:** Using Cox proportional hazard analyses we evaluated whether and which factors of Beta-PV infection predict future SCC risk in a cohort of 101 organ transplant recipients (OTRs). We determined seropositivity for 16 Beta-PV types and DNA presence for 25 Beta-PV types as markers of infection shortly after transplantation and at 5 subsequent time points during the next 18 months.

**Results:** Between recruitment (2002-2006) and follow-up (2012) 7 patients developed SCC. We found a (not statistically significant) positive trend for baseline seropositivity for Beta-PV overall towards increased SCC risk. No such association was found for DNA positivity or for simultaneous detection of antibodies and DNA for the same Beta-PV type. A trend towards increased risk was seen for subjects seroconverting within 18 months to one or more Beta-PV types, with a significant type-specific association for HPV-38.

**Discussion:** Seropositivity seems to have some predictive value in determining elevated skin cancer risk in OTRs, regardless of (concordant) DNA positivity. The role of Beta-PV infection in SCC development remains unclear. Larger studies evaluating Beta-PV infection markers over a longer period of time are needed to clarify the understanding of Beta-PV-associated SCC risk in OTRs.

## P4. THE POTENTIAL OF THE SKIN AS A READOUT SYSTEM TO TEST ARTIFICIAL TURF SYSTEMS

M. Peppelman<sup>1</sup>, L. Hoogedoorn<sup>1</sup>, W. van de Eijnde<sup>2</sup>, A. Langewouters<sup>1</sup>, M. Olde Weghuis<sup>3</sup> and P. van Erp<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Radboud University Nijmegen Medical Centre, Department of Dermatology, the Netherlands;

<sup>2</sup>Consumervoices, Sint Nicolaasga, the Netherlands and

<sup>3</sup>Ten Cate Thilon bv, Nijverdal, the Netherlands

Skin damage is often studied in skin disorders at a biological level. Mechanical skin damage is studied to a lesser extent, for example skin aberrations after a sliding. To our best knowledge, studies that characterize skin lesions caused by a sliding on natural



grass and artificial turf have not been performed. For this reason, we investigated the interaction of skin with different playing surfaces at clinical, histological and immunohistochemical level.

**Methods:** 14 male amateur soccer players (volunteers) performed slidings on artificial turf, dry and wet natural grass. Directly and 24 hours after the sliding, a clinical picture and a 3 mm punch biopsy of the lesion were obtained. Paraffin sections were haematoxylin-eosin stained. Immunohistochemistry was performed for CD3, hBD-2, Ki6, Ki10, Ki67 and HSP70.

**Results:** Clinically, a sliding performed on artificial turf causes less erythema but more abrasion compared to natural grass. At histological level, artificial turf or dry natural grass damaged the stratum corneum the most. Directly after the sliding, CD3, hBD-2, Ki6, Ki10, Ki67 and HSP70 expression was normal. 24 hours after a sliding on artificial turf or dry natural grass, an increase of Ki6, hBD-2 and HSP70 expression was observed.

**Discussion:** In this pilot study, it was not possible to clearly distinguish between skin damage induced by a sliding on artificial turf or natural grass. However, small differences at clinical and histological level seem to exist. This demonstrates the potential of the skin as readout system to evaluate artificial turf systems and mechanical skin damage.

### P5. HOW ACCURATE IS STAGING OF CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA BY PUNCH BIOPSY?

A. Westers-Attema<sup>1,2</sup>, V. Joosten<sup>1</sup>, M.H. Roozeboom<sup>1,2</sup>, P.J. Nelemans<sup>3</sup>, B.G.P.M. Lohman<sup>4</sup>, A.A. Botterweck<sup>5</sup>, P.M. Steijlen<sup>1,2</sup>, A.M.W. van Marion<sup>4</sup> and N.W.J. Kelleners-Smeets<sup>1,2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology and <sup>4</sup>Pathology, <sup>2</sup>GROW Research Institute for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands; <sup>3</sup>Department of Epidemiology, CAPHRI, Maastricht University, the Netherlands; <sup>5</sup>Maastricht Cancer Registry, Comprehensive Cancer Centre Limburg, Maastricht, the Netherlands

Diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) are based on the histological findings of a punch biopsy. With regard to the current TNM (tumour, lymph nodes, metastasis) classification and stage grouping for cSCC, identifications of high risk features as an infiltration depth greater than 4 mm, perineural and/or lymphovascular invasion and poorly differentiated tumours is important. Tumours with a higher TNM stage are associated with an increased risk of metastasis and local recurrence in which case a more aggressive treatment is indicated. The main purpose of this study is to determine whether a punch biopsy is an accurate diagnostic to classify cSCC.

**Methods:** Patients diagnosed with cSCC between 2005 and 2007 at the Maastricht University Medical Centre were subject of the study. Retrospective analysis of the histological slides of the punch biopsy

and subsequent excision was conducted by two independent investigators.

**Results:** In total 105 patients were included. Statistical analysis of punch biopsy and surgical excision results revealed a reasonable overall agreement in the TNM grouping stage, in approximately 1 out of 6 cases the TNM stage was underestimated. Furthermore, 32% of stage II and III tumours were misjudged as stage I tumour in the punch biopsy. Of all SCC on lip or ear, misstaging occurred in 48% of cases.

**Discussion:** This study shows that a 3 mm punch biopsy is a poor diagnostic with respect to TNM staging in cSCC. This could lead to under treatment and a higher risk of local recurrence and metastasis.

### P6. ACTINIC KERATOSIS: TREATMENT COSTS AND PATIENT CHARACTERISTICS IN A ONE YEAR FOLLOW-UP

M.C.J. van Rijsingen<sup>1\*</sup>, I. Seubring<sup>2\*</sup>, M.B. Maessen-Visch<sup>2</sup>, J.A.C. Alkemade<sup>3</sup>, R. van Doorn<sup>4</sup>, P.C.M. van de Kerkhof<sup>5</sup>, G.J. van der Wilk<sup>6</sup> and M.J.P. Gerritsen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands; <sup>2</sup>Department of Dermatology, Rijnstate Hospital, Velp, the Netherlands; <sup>3</sup>Department of Dermatology, Canisius Willhelmina Hospital, Nijmegen, the Netherlands; <sup>4</sup>Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands; <sup>5</sup>Department of Epidemiology, Biostatistics and HTA, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands

The number of patients with actinic keratosis (AK) is increasing rapidly, including patients with field-cancerization. (Field)treatment, necessary to prevent skin cancer, causes a burden on healthcare-systems. Information on patients' characteristics and treatment costs in AK are scarce and based on medical trials, which does not reflect clinical practice. Thus, we aimed to determine characteristics and cost-effectiveness of patients with AK treated with field-therapy.

**Methods:** One year follow-up data of AK patients treated with Methyl-aminolevulinate photodynamic therapy (MAL-PDT), Imiquimod (IMI) or 5-Fluorouracil cream (5-FU) were collected in an observational multi-centre study.

**Results:** Patients with AK on face and/or scalp were included; 104 patients (M: 32.5 AK) were treated with MAL-PDT, 106 (M: 20.2 AK) with IMI and 110 (M: 22.8 AK) with 5-FU. At baseline, treatment groups differed significantly on sex, age, skin type, number, severity and location of AK, oncologic history, quality of life, cosmetic score and previous treatment. Treatment and follow-up costs of MAL-PDT (€2004.95) were significantly higher as compared to IMI (€920.68) or 5-FU (€776.68). There was no significant difference in effectiveness.

**Discussion:** Because of the extensive significant baseline differences it is questionable whether cost-

effectiveness is comparable between treatments, therefore and because of no significant differences in effectiveness, treatment-choice should be based on patient characteristics. Furthermore, it was found that patients in this observational study are severely more affected and costs are higher as compared to previously performed trials. Thus, it can be concluded that severity and costs of AK treatment in clinical practice are higher than expected.

### **P7. SKIN INFLAMMATION *IN VIVO*: THE SEQUENCE OF EVENTS**

R.R.M.C. Keijsers<sup>1,2</sup>, A.G.M. Hendriks<sup>1</sup>, P.E.J. van Erp<sup>1</sup>, R.T. de Boer-van Huizen<sup>1</sup>, I. Joosten<sup>2</sup>, H. Koenen<sup>2</sup> and P.C.M. van de Kerkhof<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Dermatology and <sup>2</sup>Laboratory of Medical Immunology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands

Immunopathology of skin inflammation has been studied in the context of chronic inflammatory skin diseases, such as psoriasis and atopic dermatitis. Until now, *in vivo* studies provide us static information of the disease at a time-point where symptoms are already present. Limited data are available involving the dynamics preceding and during early clinical disease. We used two established models for skin inflammation to study the dynamics of immune cells in time. Particularly, we focused on innate and adaptive immune responses.

**Methods:** Healthy volunteers (n=20) were recruited and were assigned to a standardized trauma, either the application of LTB<sub>4</sub> (n=10) or tape-stripping (n=10). Biopsies were taken at different time-points between 0 and 72 hours. Tissues were processed for immunohistochemistry.

**Results:** LTB<sub>4</sub> led to a maximum accumulation of elastase+ cells in the dermis at 32 hours, thereafter declining. This was followed by a peak incidence of CD4+ cells at 48 hours. Subsequently, tape-stripping caused a maximum influx of elastase+ cells at 16 hours while CD4+ cells stayed equally present from 16 until 72 hours. In both models, the influx of elastase+ cells in time coincided with the influx of IL-17+ and RORγ+ cells. Moreover, simultaneously to the influx of CD4+ cells there was influx of CD8+ and Foxp3+ cells. Trypsin+ cells were equally present at all time-points in both models.

**Discussion:** While both models differ in their mode of action (i.e. chemical versus mechanical injury), they show similar processes involved including innate and adaptive immune responses, but their dynamics vary in time.

### **P8. IMPACT OF ADDING MITOTIC ACTIVITY TO THE PATHOLOGICAL STAGING PROTOCOL IN PT1 CUTANEOUS MELANOMA**

A.C. de Waal<sup>1,2</sup>, A.S. Gerritsen<sup>2</sup>, K.K.H. Aben<sup>2</sup>, L.A.L.M. Kiemeny<sup>2</sup>, M.M. van Rossum<sup>1</sup> and W.A.M. Blokx<sup>3</sup>

Department of <sup>1</sup>Dermatology <sup>2</sup>Health Evidence, and <sup>3</sup>Pathology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands

Mitotic activity is an important prognostic factor in pT1 cutaneous melanoma (CM). In the transition from the 6<sup>th</sup> to the 7<sup>th</sup> edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma Staging System, mitotic activity was incorporated, whereas Clark level was abandoned. This study aims to investigate the impact of this change on the pT1 substaging of primary CMs.

**Methods:** CM patients with pT1 melanomas, diagnosed in the period January 2003-March 2011 in the Eastern part of the Netherlands, were selected from the Netherlands Cancer Registry. All tumours were systematically revised by an expert pathologist and classified twice: according to the 6<sup>th</sup> and the 7<sup>th</sup> AJCC staging system. The shift of tumours between pT1 substages was determined by comparing the pT1 substages according to the two staging systems.

**Results:** In total, 199 pT1 tumours were included in the study and revised by the expert pathologist. Approximately 22% (35 of 158) of all pT1a tumours shifted to pT1b when mitotic activity was taken into account in the staging classification. Thirty-one percent (11 of 36) of all pT1b tumours shifted to pT1a.

**Discussion:** Hence, the addition of mitotic activity to the pathological staging protocol resulted in a considerable change in the staging of CMs. This could have implications for the treatment of these patients, as it is suggested that pT1b CM patients should be offered a sentinel node procedure. The survival effect of this adjusted staging protocol has to be evaluated in the future, as a longer follow-up period is necessary.

### **P9. ALCOHOL INTAKE IS ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE SKIN: PROSPECTIVE COHORT STUDY AND META-ANALYSIS**

S.J. Siiskonen<sup>1</sup>, J. Han<sup>2,3,4</sup>, T. Li<sup>2</sup>, T.E.C. Nijsten<sup>1</sup> and A. Qureshi<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands; <sup>2</sup>Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>3</sup>Department of Dermatology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>4</sup>Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, USA

The role of alcohol intake on the occurrence of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) has not been investigated in large epidemiological studies. We conducted a prospective analysis and meta-analysis to evaluate the association between alcohol intake and risk of cSCC in three large cohorts of U.S. women and men.

**Methods:** A prospective cohort study in Nurses' Health Study, Nurses' Health Study II and Health Professionals' Follow-up Study was conducted. To



assess alcohol intake, a food-frequency questionnaire inquiring about the average use of beverages during the past year was used at baseline and every four years during follow up. Multivariate Cox survival models with time-dependent exposure and covariates were used to estimate adjusted relative risks (RR) and 95% confidence intervals (CI) for histopathologically verified, incident invasive or *in situ* cSCC. A meta-analysis was conducted to combine the results from the three cohorts.

**Results:** During a follow-up of 4,234,416 person-years, 2939 incident invasive cSCC and 1592 cSCC *in situ* were registered. Alcohol intake was significantly associated with an increased risk of invasive cSCC in all three cohorts and with an increased risk of cSCC *in situ* in men. A significant dose-response relationship was observed: each additional drink (12.8 gram of alcohol) per day was associated with 22% increased risk of invasive cSCC (RR 1.22, 95% CI: 1.13 to 1.31) and with 14% increased risk of cSCC *in situ* (RR 1.14, 95% CI: 1.04 to 1.26).

**Discussion:** Alcohol intake overall was associated with an increased risk of cSCC, in a dose-dependent manner.

#### P10. SERUMTARC: A BIOMARKER FOR ATOPIC DERMATITIS DISEASE SEVERITY IN DAILY PRACTICE

J. Landheer<sup>1</sup>, C. Boonacker<sup>2</sup>, M. de Bruin<sup>1</sup>, C. Cremers<sup>1</sup>, J. Beutler<sup>1</sup>, C. Bruijnzeel-Koomen<sup>1</sup> and H. Röckmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, the Netherlands,

<sup>2</sup>Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, University Medical Centre Utrecht, the Netherlands

Clinical scores are being used for evaluation of atopic dermatitis (AD) disease severity and therapy efficacy in follow up (FU). No FU studies are available evaluating clinical skin scores, e.g. Leicester sign score (LSS, consisting of 2 items: severity and extent), versus an objective biomarker such as serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) in a larger AD patient population in daily practice. This study evaluates this objective.

**Methods:** Retrospective cohort analysis. SerumTARC (TARC) and LSS measurements were collected from 579 consecutive AD patients visiting our Dermatology department (2009-2012). Patients were categorised according to therapy initiated at exacerbation (local versus systemic treatment: (non)calcineurine inhibitors). Inclusion criteria: AD and TARC (and LSS) measured at exacerbation (to). TARC (and LSS) were preferably measured at three time points in FU: exacerbation (to), short term (ST) FU (t=1-6 weeks) and long term (LT) FU (t=6-39weeks).

**Results:** Total number of patients with TARC/LSS measurement at to or all three time points was 325 and 63, respectively. Pearson's correlation coefficient of lnTARC/LSS was 0.46 (LSS-severity) and 0.60 (LSS-extent) for n=325. A parallel change in TARC and LSS was observed in FU. In only 7 and

5% of patients a discrepancy was observed between TARC and LSS change in the interval to-ST and to-LT FU, respectively. Change in TARC and LSS was independent of type of treatment.

**Discussion:** A single serum TARC measurement seems unable to determine AD disease severity. In the individual patient, FU of serum TARC measurements may be suitable for monitoring disease severity in daily practice.

#### P11. BURDEN OF CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN THE NETHERLANDS

L.M. Hollestein<sup>1</sup>, E. de Vries<sup>1,2</sup> and T. Nijsten<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology and <sup>2</sup>Public Health, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands

Burden of disease describes the loss of health and death due to a disease and has not yet been adequately described for cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) the Dutch population. The aim of our study was to assess the burden of disease due to SCC in the Netherlands.

**Methods:** Data from all patients with first primary SCC, diagnosed between 1 January 1989 and 31 December 2008 was obtained from the Netherlands Cancer Registry. The date of death was obtained from the municipal records. Nonmelanoma skin cancer (NMSC) mortality between 1989 and 2008 was obtained from Statistics Netherlands (CBS). We calculated the Years of Life lived with Disability (YLD) and Years of Life Lost (YLL) using the life tables obtained from the DISMOD software. The disability adjusted life years (DALY), a general measure of the burden of a disease, were estimated by adding YLD and YLL.

**Results:** The crude incidence rate of SCC has increased from 20.4 per 100,000 male inhabitants in 1989 to 42.5 per 100,000 in 2008. For females the crude incidence rate increased from 10.4 in 1989 to 32.5 per 100,000 inhabitants in 2008. The YLD for males increased from 11.1 to 23.2 per 100,000 inhabitants. The YLD increased from 6.4 to 20.8 per 100,000 inhabitants for females. The average YLL due to NMSC was 10 years for males and 11 years for females.

**Discussion:** SCC is a large burden to the Dutch society, mainly due to the increasing incidence rates.

#### P12. PSORIASIS IS INDEPENDENTLY ASSOCIATED WITH NAFLD: RESULTS FROM A POPULATION-BASED STUDY

E.A.M. van der Voort<sup>1</sup>, E.M. Koehler<sup>2</sup>, E.A. Dowlatshahi<sup>1</sup>, A. Hofman<sup>3</sup>, B.H.C. Stricker<sup>3,4,5</sup>, H.L.A. Janssen<sup>2</sup>, J.N.L. Schouten<sup>2</sup> and T.E.C. Nijsten<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departments of Dermatology, <sup>2</sup>Gastroenterology and Hepatology, <sup>3</sup>Epidemiology, <sup>4</sup>Internal Medicine and <sup>5</sup>Medical Informatics, Erasmus MC University Hospital, Rotterdam, the Netherlands

Recent small observational studies have found an increased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in psoriasis patients. This is clinically relevant because of optimal treatment selec-

tion. The exact mechanism explaining this association is unknown, but may be related to metabolic conditions that are highly prevalent in both diseases. To compare the prevalence of NAFLD in people with psoriasis and those without psoriasis in a large population-based cohort study of elderly persons.

**Methods:** This cross-sectional study was based on participants (aged >65 years) of the population-based Rotterdam Study. Each participant was interviewed and had a clinical examination, including a fasting blood collection, and liver ultrasonography. NAFLD was defined as fatty liver on ultrasonography, in the absence of secondary causes of fatty liver.

**Results:** In total 2292 participants are included analyses (mean age 76.2±6.0 years; 58.7% female; mean BMI 27.4±4.2kg/m<sup>2</sup>). In this study population, the prevalence of NAFLD was 46.2% for the participants with psoriasis and 33% for the reference group without psoriasis (p=0.005). Of all participants 118 participants (5.1%) had psoriasis. In logistic regression analysis, psoriasis was significantly associated with NAFLD after adjustment for age and gender (crude OR=1.7, 95%CI 1.2-2.5; p=0.006). After additional adjustment for alcohol consumption, pack years of smoking, smoking status, and presence of the metabolic syndrome, psoriasis remained significantly associated with NAFLD (adjusted OR=1.7, 95%CI 1.1-2.5; p=0.01).

**Discussion:** Elderly patients were significantly more likely to have NAFLD than those without psoriasis.

### P13. OCCUPATIONAL SKIN EXPOSURE AND OCCUPATIONAL DERMATOSES IN INDONESIAN SHOE MANUFACTURING

S. Awalia Febriana<sup>1</sup>, H. Subono<sup>1</sup> and P.-J. Coenraads<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatology and Venerology, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia;

<sup>2</sup>Dermatology, University Medical Centre Groningen, Groningen, the Netherlands

Shoe manufacturing workers are exposed to an extensive range of potential chemicals and physical hazards. Sustained growth of the shoe manufacturing industry in Indonesia, as one of the newly industrialized countries, came with high numbers of exposed workers. There is no recent report on occupational skin diseases among Indonesian shoe factory workers. The objective of this study is to investigate the skin exposure to chemical and physical skin hazards in workers and to determine the prevalence of occupational dermatoses

**Methods:** A cross-sectional observational study of the shoe manufacturing industry in Indonesia. We made an inventory and skin risk assessment of chemicals and tools in this factory. All workers were interviewed using NOSQ-2002/LONG and underwent dermatological examination.

**Results:** We identified 5 different risk groups with differences in physical hazards and chemical exposure. Allergens are present in adhesives, leather, polyurethane, rubber, resin and dyes. Physical hazards are repetitive friction, skin laceration/cutting, and

heat exposure from heat generating machine. In our population of 514 exposed workers 29% of the workers had occupational dermatoses. Based on the interview guided questionnaire, 8.5% workers reported current and 4.8% a history of occupational skin disease. Only a minority of those having occupational dermatoses was aware of the etiological relation between the occupation and the dermatoses.

**Discussion:** We were able to produce an inventory of skin risk exposure in different stages of shoe manufacturing and observed a high prevalence of occupational dermatoses in shoe factory workers in Indonesia.

### P14. HETEROGENEITY IN TUMOUR STAGE MYCOSIS FUNGOIDES CORRELATES WITH PROGNOSIS

S.E. Boonk<sup>1</sup>, H. Putter<sup>2</sup>, L. Koolhof<sup>1</sup> and M.H. Vermeer<sup>1</sup>.

Department of <sup>1</sup>Dermatology and <sup>2</sup>Medical Statistics, LUMC, Leiden, the Netherlands

Mycosis fungoides (MF) is the most common type of cutaneous lymphoma. The disease course is clinically characterized by progression through defined clinical stages; from patches to plaques to tumours, and in a minority of patients to extracutaneous localizations. Nowadays tumour stage MF is considered as a homogenous stage. However, some patients present with one tumour and others with extensive tumour formation. It is unknown if this clinical heterogeneity correlates with differences in disease course and overall survival. The aim of this retrospective follow up study was to get a better insight into the heterogeneity and prognosis in tumour stage MF.

**Methods:** Of 55 patients with tumour stage MF clinical information was obtained and each period of tumour growth was registered with dates. Disease progression of each patient was visualized using timeline templates. The clinical heterogeneity was translated to a numerical 'frailty' score and was correlated with prognosis using the Kaplan Meier method.

**Results:** The numbers of (new) tumours and interval between tumour growth differed greatly among patients. The group with the highest 'frailty' score, containing patients with a higher than average rate of new tumours, was found to have the lowest survival.

**Discussion:** Our findings show that tumour stage MF is a heterogeneous disease stage with different prognosis. Further study needs to be done if tumour burden should be taken into account be choosing therapeutic regimen.

### P15. EFFECTIVENESS OF ADALIMUMAB DOSE ESCALATION, COMBINATION THERAPY OF ADALIMUMAB WITH METHOTREXATE, OR BOTH IN PATIENTS WITH PSORIASIS IN DAILY PRACTICE

J.M.P.A. van den Reek<sup>1</sup>, P.P.M. van Lümig<sup>1</sup>, W. Kievit<sup>2</sup>, J. Zweegers<sup>1</sup>, P.C.M. vd Kerkhof<sup>1</sup>, M.M.B. Seyger<sup>1</sup> and E.M.G.J. de Jong<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology, and <sup>2</sup>Epidemiology, Biostatistics and Health Technology Assessment, Radboud University Nijmegen Medical Centre, the Netherlands

To increase effectiveness of standard adalimumab treatment 40mg every other week (EOW) for patients with psoriasis, adalimumab dose escalation to 40 mg every week or addition of methotrexate (MTX) are possible treatment strategies.

**Methods:** Daily practice data about adalimumab treatment were extracted from a prospective observational cohort. Patients who experienced insufficient efficacy of adalimumab therapy EOW and received (1) adalimumab dose escalation, (2) addition of MTX to adalimumab EOW or (3) combination of both, were analysed. Effectiveness was analysed after 12 and 24 weeks compared to intervention baseline using PASI<sub>50</sub>, PASI<sub>75</sub> and mean differences in PASI ( $\Delta$  PASI) for total treatment group and responders (patients achieving PASI<sub>50</sub> after 12 weeks). Effectiveness was analysed using intention-to-treat approach with last observation carried forward. Differences in PASI were analysed using a paired t-test.

**Results:** Forty-five patients were included with 47 treatment episodes (TE) of adalimumab dose escalations, 11 episodes of MTX addition and six combinations of both. Twelve weeks after a first episode of adalimumab dose escalation, 25% achieved PASI<sub>50</sub> and no patients PASI<sub>75</sub>. After 24 weeks percentages were 35% and 9% respectively. The  $\Delta$ PASI for this whole group was 1.6,  $\Delta$ PASI for responders was 8.8. Twelve weeks after MTX introduction to adalimumab EOW, 9% achieved PASI<sub>50</sub> and 9% PASI<sub>75</sub>. After 24 weeks these were 18% and 9% respectively. The total MTX group achieved a  $\Delta$ PASI of 1.2,  $\Delta$ PASI for responders was 5.9. No related serious adverse events (SAE) were reported.

**Discussion:** Twenty-five percent of first TE with adalimumab dose escalation induced a PASI<sub>50</sub> response after 12 weeks and 35% after 24 weeks. Addition of MTX to adalimumab EOW resulted in a PASI<sub>50</sub> in 9% after 12 weeks and 18% after 24 weeks. Related SAE were not reported. Defining patient-groups that will benefit from these treatment interventions is an important future issue.

#### P16. PHOSPHORYLATED MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN IS NOT FREQUENTLY INCREASED IN HUMAN PEMPHIGUS VULGARIS LESIONS, *IN VIVO* AND *IN VITRO*

A.M. Poot, H. Eikmans, M.F. Jonkman and H.H. Pas  
Center for Blistering Diseases, Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands

In pemphigus vulgaris (PV) autoantibodies are directed against the desmosomal cadherins desmoglein 3 (Dsg3) and/or Dsg1, and induce acantholysis in mucosa and skin. Recent studies linked the Mammalian target of Rapamycin (mTOR) pathway,

a regulator of cell growth and proliferation, to acantholysis. Phosphorylated mTOR (p-mTOR) was increased in lesional mouse skin and its inhibition prevented acantholysis in a pemphigus mouse model. Our aim was to determine whether p-mTOR is increased in patient skin and in an *in vitro* human skin model.

**Methods:** We compared skin sections from 5 mucocutaneous PV (mcPV) patients, 4 mucosal PV patients (mPV) and 2 non-pemphigus controls. For our *in vitro* model we incubated healthy skin biopsies for 24 hours with PV- and control IgG. We visualized p-mTOR by immunofluorescence microscopy, and used image analysis software for quantification.

**Results:** Only one mcPV patient showed more p-mTOR in lesional skin compared to non-lesional PV skin, while 2 showed downregulation. Two mPV patients and 1 mcPV patient showed increased p-mTOR levels in non-lesional skin compared to control skin. In our *in vitro* skin model p-mTOR levels were not evidently higher in acantholytic skin compared to control skin.

**Discussion:** We found no clear association between increased p-mTOR levels and acantholysis, *in vivo* and *in vitro*. However it is still possible that mTOR phosphorylation occurs transiently, at earlier stages. Therefore the role of mTOR signalling in acantholysis in humans cannot definitely be ruled out. Future studies should aim to investigate the effects of mTOR inhibitors on acantholysis in human skin.

#### P17. CHARACTERIZATION OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN N/TERT EPIDERMAL MODELS FOR SKIN SENSITIZATION STUDIES

M. Alloul-Ramdhani, T. van der Zon, C.P. Tensen and A. El Ghalbzouri

Department of Dermatology, Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands

Allergic contact dermatitis is a significant environmental and occupational health problem. Assessment of chemical skin sensitizers has traditionally relied on animal testing. Keratinocytes can recognize foreign and dangerous agents, pathogen-associated molecular patterns and danger-associated molecular pattern, such as irritants (SDS) and chemical sensitizers (DNCB), through Toll-like receptors (TLRs) activation, which is crucial for promoting skin immune responses. Here we aim to characterize the TLR-signalling in response DNCB and SDS in an epidermal model generated with the N/TERT cell line.

**Methods:** Expression profile of TLRs in N/TERT epidermal models was evaluated using qPCR. Furthermore activation of TLR receptors using SDS and DNCB was shown by measuring IL-8 mRNA and protein levels.

**Results:** The N/TERT epidermal models show a comparable TLR profile expression pattern as epidermal models generated with primary keratinocytes. In addition, ligands for TLR 2, 3 and 4 were able to induce IL-8 protein levels. Finally, preliminary data show induction of IL-8 levels after irritation but less after sensitization.

**Discussion:** TLRs are expressed and can be activated by their ligands in both epidermal models. Elucidating the role of TLRs in skin sensitization leading to a possible biomarker is of great importance in order to develop an *in vitro* screening tool for chemical sensitization. The N/TERT epidermal model is a suitable to study the role of TLRs in inducing sensitization in the keratinocyte.

### **P18. THE PREVALENCE OF THYROID DISEASE IN VITILIGO PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW**

C. Vrijman<sup>1</sup>, M.W. Kroon<sup>1</sup>, J. Limpens<sup>2</sup>, M.M.G. Leeflang<sup>3</sup>, R.M. Luiten<sup>1</sup>, J.P.W. van der Veen<sup>1</sup>, A. Wolkerstorfer<sup>1</sup> and Ph.I. Spuls<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Netherlands Institute for Pigment Disorders (NIPD), <sup>2</sup>Medical Library,

<sup>3</sup>Clinical Epidemiology Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

Thyroid disease has been suggested to be associated with vitiligo. However, the outcomes of prevalence studies on thyroid disease in vitiligo vary widely. This study summarises and critically appraises current evidence of the prevalence of thyroid disease in vitiligo.

**Methods:** A systematic review was performed searching electronic databases OVID MEDLINE, OVID EMBASE and PubMed. Guidelines for the critical appraisal of studies on prevalence of a health problem were adapted to evaluate the methodological quality of the included studies. Results were analysed in a meta-analysis with a risk ratio (RR).

**Results:** Forty-eight studies published between 1968 and 2011 met the inclusion criteria. Most of the studies (50%) were of fair methodological quality, whereas 18 studies (38%) were of poor quality and 6 studies (12%) were of good quality. Thyroid disease, autoimmune thyroid disease and presence of thyroid specific auto-antibodies showed a mean prevalence of respectively 15.1%, 14.3% and 20.8% in vitiligo patients and a RR of respectively 1.9, 2.5 and 5.2 (all statistical significant).

**Discussion:** This review shows an increased prevalence and an increased risk of (autoimmune) thyroid disease in vitiligo patients compared to non-vitiligo patients. This risk seems to increase with age. Clinicians should be aware of this increased risk in vitiligo patients and should be attentive on symptoms of thyroid disease. To recommend on screening for thyroid disease in vitiligo patients future research of good methodological quality, including differentiation of vitiligo types and the use of standardised outcome measures is needed.

### **P19. TREATMENT OF JUVENILE SCALP PSORIASIS IN DAILY CLINICAL PRACTICE WITH CALCIPOTRIENE/BETAMETHASONE DIPROTIONATE TWO-COMPOUND SCALP FORMULATION: EFFICACY AND INFLUENCE ON QUALITY OF LIFE**

A.M. Oostveen, M.E.A. de Jager, P.C.M. van de Kerkhof, E.M.G.J. de Jong and M.M.B. Seyger

Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands

Juvenile scalp psoriasis is a challenging element of psoriasis to treat. It has a significant psychosocial impact, which can be attributed to scaling, itching and cosmetic embarrassment. This study aims to evaluate in daily clinical practice, the efficacy of calcipotriene/betamethasone diprotionate two-compound scalp formulation on juvenile scalp psoriasis and the influence of this formulation on the quality of life (QoL) of children with scalp psoriasis.

**Methods:** Data were obtained from a prospective observational registry of patients (<18 years) with scalp psoriasis treated with the two-compound scalp formulation. Patients with a systemic treatment were excluded. A treatment episode was defined as the time between the start and the end of the treatment. Scalp psoriasis severity was expressed by Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI; range 0 – 72) and the impact on the QoL of scalp psoriasis was reflected by the Children's Psoriasis Scalpdx (CPS; range 0 - 100).

**Results:** Fifty-six patients, with 66 treatment episodes were included. The patients had a mean age at baseline of 11.1 (± 3.8) years and a mean duration of psoriasis of 40.0 (±37.3) months. The mean treatment duration was 27 weeks. Significant improvements of PSSI (18.9 ± 11.7 to 12.7 ± 9.4) and the CPS were demonstrated after a treatment period of three months, thereafter a stabilization of PSSI and CPS scores were found. No adverse events were reported.

**Discussion:** Calcipotriene/betamethasone diprotionate scalp formulation for children with scalp psoriasis is effective in daily clinical practice and improves the QoL of children with scalp psoriasis.

### **P20. A "LATE-BUT-FITTER REVERTANT CELL" EXPLAINS THE HIGH FREQUENCY OF REVERTANT MOSAICISM IN EPIDERMOLYSIS BULLOSA**

P.C. van den Akker<sup>1,2</sup>, A.M.G. Pasmooij<sup>1</sup>, H. Joenje<sup>3</sup>, R.M.W. Hofstra<sup>2,4</sup>, G.J. te Meerman<sup>2</sup> and M.F. Jonkman<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology and <sup>2</sup>Genetics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands; <sup>3</sup>Department of Clinical Genetics and the Cancer Center Amsterdam/VUmc Institute for Cancer and Immunology, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands;

<sup>4</sup>Department of Clinical Genetics, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands

Revertant mosaicism (RM), or "natural gene therapy", is the phenomenon in which germline mutations are corrected by somatic events. In recent years, RM has been identified in all major types of epidermolysis bullosa (EB), a group of heritable blistering disorders caused by mutations in epidermal-dermal adhesion molecules. Moreover, RM was proven in 60% of Dutch patients with generalized non-Herlitz junctional EB and, on clinical inspection, seems to be present in all patients with this subtype. We



therefore hypothesize that RM should be expected in all patients with recessive EB (REB).

**Methods:** To test this hypothesis, we used a mathematical developmental model to estimate the probability that revertant patches occur in REB patients' skin due to single nucleotide reversions.

**Results:** Our model shows that the probability that single nucleotide reversions occur in REB patients' skin approaches 1. Reverse mutations are expected to occur frequently (estimated 216×). However, they should occur early in embryogenesis to produce recognizable revertant patches, which is predicted in only one per ~10,000 patients.

**Discussion:** To explain this underestimate compared to our clinical observations, we postulate the "late-but-fitter revertant cell" hypothesis: reverse mutations arise at later stages of development, but provide revertant cells with a growth advantage that drives the development of recognizable patches. This hypothesis is supported by the growth patterns of revertant patches into adjacent Blaschko-lines. From our model it follows that revertant cells are likely also present in other genetic diseases. This might offer opportunities for autologous revertant cell therapy, a promising approach already under investigation for REB.

### P21. TH2 CYTOKINES INDUCE ATOPIC ECZEMA LIKE CHARACTERISTICS IN HUMAN SKIN EQUIVALENTS

M.O. Eweje<sup>1</sup>, V. van Drongelen<sup>2</sup>, A. El Ghalbzouri<sup>2</sup> and J.A. Bouwstra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Drug Delivery Technology, LACDR, Leiden University, <sup>2</sup>Department of Dermatology, LUMC, Leiden, the Netherlands

The existence of a defective skin-barrier function in atopic eczema (AE) reveals the significance of the skin barrier in the pathophysiology of AE. It results in an increased penetration of allergens into the skin, causing a Th2 immune response and release of Th2 cytokines. The skin barrier function is located in the stratum corneum (SC) layer of the epidermis consisting of enucleated cells surrounded by lipid regions. These lipids play an important role in the barrier function of the skin. In this study, we aimed to mimic the inflammatory microenvironment of AE skin in Leiden epidermal skin models (LEMs) and analyse their effect on epidermal morphogenesis and skin barrier.

**Methods:** LEMs were generated and supplemented with Th2 cytokines IL-4, IL-13, IL-31 and TNF- $\alpha$ . Morphology, proliferation and differentiation markers were analysed with immunohistochemistry. The stratum corneum lipid composition was evaluated by liquid chromatography-mass spectroscopy (LC-MS) and thymic stromal lipopoietin (TSLP) secretion by keratinocytes was measured by ELISA.

**Results:** The supplementation of cytokines to LEMs induced epidermal spongiosis, reduced filaggrin expression and increased basal cell proliferation. TSLP secretion was also significantly elevated. Lastly, the presence of cytokines altered the SC lipid

composition, resembling the trend observed in AE skin *in vivo*.

**Discussion:** The observed epidermal changes in the presence of cytokines closely mimic the epidermal characteristics of lesional atopic eczema skin *in vivo*. After further validation, this model can be used as a tool for prospective drugs against AE.

### P22. RECOGNITION OF N- AND U-SERRATED DEPOSITION PATTERNS IN SUBEPIDERMAL AUTOIMMUNE BLISTERING DISEASES

J.M. Meijer, J.B. Terra, H.H. Pas, M.F. Jonkman and G.F.H. Diercks

Center for Blistering Diseases, department of Dermatology, UMC Groningen, the Netherlands

Serration pattern analysis allows to differentiate epidermolysis bullosa acquisita (EBA) and bullous SLE (bSLE) from other forms of pemphigoid by direct IF (DIF) alone. Its use is however limited due to uncertainty and lack of training. Aim of this study is to test the recognition of n- and u-serrated DIF patterns before and after instruction.

**Methods:** 65 participants completed the online nversusu-test so far, including UMCG dermatology staff, international experts and Dutch dermatologists and pathologists. All three groups have both participants experienced and unexperienced with serration pattern analysis. The test contains 26 DIF images of the epidermal basement membrane zone, IgG stained and with a magnification of 40x and 63x. 13 DIF images are presented before a short instruction video about n- and u-serrated patterns and another 13 DIF images after the video. There are three options to choose from: n-serrated, u-serrated or undetermined.

**Results:** Preliminary results show a mean of 66% correct answers before instruction and a mean of 15% improvement in serration pattern recognition after instruction. Especially unexperienced participants show more improvement, with a mean of 25%.

**Discussion:** Recognition of n- and u-serrated patterns in subepidermal autoimmune blistering diseases improves after instruction. We conclude that learning serration pattern analysis is not difficult and that an online test and instruction video is a good way of learning this.

### P23. UNRELATED CORD BLOOD TRANSPLANTATION WITH MESENCHYMAL STROMAL CELL CO-INFUSION IN PATIENTS WITH SEVERE EPIDERMOLYSIS BULLOSA IN THE NETHERLANDS

K. Gostyńska<sup>1</sup>, C. Lindemans<sup>2</sup>, J.C. Duipmans<sup>1</sup>, A.M.G. Pasmooij<sup>1</sup>, I. Slaper<sup>2</sup>, M.F. Jonkman<sup>1</sup> and J.J. Boelens<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centre for Blistering Diseases, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands and <sup>2</sup>Stem Cell Transplantation Unit, Department of Pediatrics, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, the Netherlands

Epidermolysis bullosa (EB) is a heterogeneous group of inherited diseases characterized by trauma-induced blistering and erosions of the skin and mucosa. Recently, in addition to experimental settings, there has been clinical evidence that (allogeneic) hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) improves the EB phenotype by engraftment of a substantial percentage of hematopoietic and non-hematopoietic donor cells in the skin and mucosa. The therapy carries however a high mortality rate of 30%. We propose modifications in order to maximize engraftment of HSCT and to improve the safety profile in the fragile EB patient population.

**Methods:** In a phase I-II study 10 patients with the most severe forms of EB will receive reduced intensity conditioning followed by cord blood transplantation with co-infusion of mesenchymal stromal cells. Recruitment is planned for early 2013.

**Results:** Over the course of two years, reconstitution of the proteins laminin-332 or type VII collagen will be assessed by immunofluorescence. The dermal-epidermal junction will be studied by transmission electron microscopy. Skin chimerism will be visualized with fluorescence in-situ hybridization. Clinical improvement will be monitored by severity scores (BEBS) and quality of life (QUALEB) surveys. Outcomes will be compared with the natural course of the disease.

**Discussion:** The proposed modifications to the pioneer HSCT protocol will contribute to targeted stem cell therapies for EB. Our trial will be the first allogeneic HSCT for a genetic skin disease in the Netherlands.

#### P24. THE EFFECT OF DIFFERENTIATION GRADE OF CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA ON LOCAL RECURRENCE, METASTASIS AND PATIENT SURVIVAL: A RETROSPECTIVE FOLLOW-UP STUDY

E. Hajder<sup>1</sup>, P.L. Hennink<sup>1</sup>, L. McLennan<sup>1</sup>, B. van der Holt<sup>2</sup>, M.A. den Bakker<sup>3</sup>, S.E.R. Hovius<sup>1</sup> and M.A.M. Mureau<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Plastic and Reconstructive Surgery, <sup>2</sup>Trials and Statistics and <sup>3</sup>Pathology, Erasmus MC, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Approximately 5% of cutaneous SCC metastasizes. Much has been written about tumour characteristics as risk factors for recurrence and metastasis. There are just a few contradictory studies that looked at survival. The aim of this study was to investigate the relationship between the grade of differentiation and the risk of recurrence, metastasis and survival.

**Methods:** A retrospective follow-up study was performed including 155 surgically treated cutaneous SCCs. If the medical chart was inconclusive the GP was contacted to check patient survival and possible recurrence or metastasis.

**Results:** 79 well, 56 moderate, and 20 poorly differentiated tumours were included. Mean follow-up was 22 months. 14% had a recurrence, 9% a lymph

node metastasis and 5% distant metastasis. Poorly differentiated tumours were significantly larger (33 vs. 12 mm) and more often irradical (70% vs. 17%). Risk of death was higher after irradical excision (RR 2.7). The risk of metastasis was 17 times higher for the poorly differentiated tumours.

At 5 year respectively 2%, 14% and 53% of the well, moderate and poorly differentiated tumours were the cause of death. The overall 5-year survival was 70%, 51% and 26% ( $p = 0.005$ ).

**Discussion:** Poorly differentiated SCCs have significantly higher risk of metastasis and a worse 5-year survival. To our knowledge, such a strong correlation has not been described yet. In contrary to the Dutch treatment guidelines, based upon our results, we suggest to treat poorly differentiated SCC as high risk tumour, with wide excision margins and frequent follow-up.

#### P25. HIGH PREVALENCE OF ANTI-DESMOGLAINE ANTIBODIES IN LEISHMANIASIS SERA FROM BRAZIL BUT NOT FROM IRAN

L.S.N. Maehara<sup>1,2</sup>, T.M. de Vries<sup>1</sup>, J. Tomimori<sup>2</sup>, A.M. Porro<sup>2</sup>, F. Jaffary<sup>3</sup>, G.F.H. Diercks<sup>1,4</sup>, M.F. Jonkman<sup>1</sup> and H.H. Pas<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology and <sup>4</sup>Pathology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands; <sup>2</sup>Department of Dermatology, Federal University of São Paulo, Brazil; <sup>3</sup>Dermatology and Skin Disease and Leishmaniasis Research Centre, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Fogo selvagem (FS) is an endemic form of pemphigus foliaceus (PF) that is found in Brazilian rural areas close to rivers. It is supposed that bites of *Simulium nigrimanum* flies induce the PF specific anti-desmoglein 1 (anti-Dsg1) antibodies. A subset of leishmaniasis patients also display anti-Dsg1 what led to the proposal that other insects such as from the Brazilian leishmaniasis vector *Lutzomyia* genus also may induce anti-Dsg1 antibodies. Alternatively it is possible that leishmaniasis patients are also bitten by *Simulium nigrimanum*. We therefore investigated leishmaniasis patients' sera from FS non-endemic areas for the presence of anti-Dsg1 antibodies.

**Methods:** Sixty-one Iranian and 36 Brazilian leishmaniasis sera, both from non-endemic areas, were tested for anti-Dsg1 IgG antibodies by ELISA. Positive sera were tested by indirect immunofluorescence on monkey esophagus substrate (ME).

**Results:** Two Iranian patients (3%) were ELISA and ME positive. Ten of 36 Brazilian patients (28%) were ELISA positive and seven sera bound to ME.

**Discussion:** We found a low prevalence of anti-Dsg1 antibodies in Iranian sera compared to Brazilian. With these results, we suggest that either (1) the *Phlebotomus* genus, that transmits leishmaniasis in Iran, is a less potent inducer of anti-Dsg1 antibodies than the *Lutzomyia* genus, or (2) the triggering vector in Brazil is not a sand fly at all but another

insect that co-inhabits the non-endemic FS areas in Brazil. Since the positive sera from Brazil came from non-endemic areas for FS, the presence of anti-Dsgr antibodies in these patients does not seem to be linked to FS.

### P26. USTEKINUMAB FOR HIDRADENITIS SUPPURATIVA

J.L. Blok and B. Horváth

Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, the Netherlands

Hidradenitis suppurativa (HS) is a difficult to treat chronic inflammatory skin disease. Expression of IL-12 and the IL-23/Th-17 pathway has recently been demonstrated in HS lesions and therefore we will investigate the efficacy of the IL-12/IL-23 inhibitor ustekinumab in HS.

**Methods:** In an open prospective pilot study 20 patients with HS Hurley stage II or III will be treated with 45 mg ustekinumab on weeks 0, 4, 16 and 28. The primary outcome parameters are the percentage of patients with a >50% improvement of the Sartorius and HS-LASI scores. Secondary endpoints are improvement of pain (VAS) and quality of life (DLQI and Skindex-29). The follow-up time is 76 weeks.

**Results:** Nine patients have started with ustekinumab; 2 patients receive 90 mg per injection and 7 receive 45 mg. Three patients have Hurley stage III. Mean disease duration is 19 years (range 7-40 years). At the beginning of treatment the mean Sartorius score was 106, mean HS-LASI 27.1, mean DLQI 15.9, mean Skindex-29 59.3 and the mean VAS 58.8.

**Discussion:** HS greatly impairs quality of life and new effective therapies are needed. The results of this study will show whether ustekinumab has potential as a new treatment option in HS.

### P27. MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PSORIASIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

E.A. Dowlatshahi<sup>1</sup>, E.A.M. van der Voort<sup>1</sup>,

L.R. Arends<sup>2,3,4</sup> and T. Nijsten<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departments of Dermatology and <sup>2</sup>Biostatistics, and Institutes of <sup>3</sup>Psychology and <sup>4</sup>Pedagogical sciences, Erasmus University, Rotterdam, the Netherlands

This systematic review and meta-analysis investigates whether serum inflammatory markers Interleukin (IL) 1-beta, IL-6, IL-10, C-reactive protein (CRP), Intracellular-adhesion-molecule-1 (ICAM-1), E-selectin and Tumour Necrosis Factor alpha (TNF $\alpha$ ) were elevated in psoriasis compared to healthy controls.

**Methods:** A systematic literature search was performed until 2011. Difference in serum marker levels between patients and controls were pooled as standardized mean differences (SMD) (Cohen's d) using random-effects model. Subgroups were analysed based on psoriasis type, measurement method and quality assessment. Meta-regression was

performed for age, gender and Psoriasis Area and Severity Index (PASI).

**Results:** Seventy-eight studies were eligible. Of the 7852 individuals (mean age 43 years), 3085 had (severe plaque) psoriasis. The pooled SMD were significantly higher in psoriasis patients compared to healthy controls for IL-6 (d=1.32, 95%CI 0.83-1.81), CRP (d=1.83, 95%CI 0.76-2.90), TNF $\alpha$  (d=1.32, 95%CI 0.86-1.79), E-selectin (d=1.78, 95%CI 1.32-2.25) and ICAM-1 (d=1.77, 95%CI 1.15-2.39). The SMD between cases and controls for IL-1 and IL-10 was not significant. Age had a significant effect on the mean difference for IL-6 (p=0.016) and TNF $\alpha$  (p=0.009); the higher the age of patients in the studies, the smaller the SMD. For IL-6 the effect size was higher for plaque psoriasis studies (d=1.98). The effect size was not influenced by the PASI, the measurement method or the quality assessment.

**Discussion:** The pooled analyses suggest modest, but significantly elevated levels of the pro-inflammatory cytokines in the serum of psoriasis patients with predominantly severe disease. To what extent this modest increment is clinically relevant remains questionable.

### P28. DYNAMICS OF DESMOSOMAL PROTEINS IN PEMPHIGUS

E. Sokol<sup>1,2</sup>, K.A. Sjollem<sup>1</sup>, A.N.G. Pérez<sup>1</sup>, M.A. Baird<sup>3</sup>, M.W. Davidson<sup>3</sup>, M.F. Jonkman<sup>2</sup>, H.H. Pas<sup>2\*</sup> and B.N.G. Giepmans<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Cell Biology, UMCG, Groningen, the Netherlands; <sup>2</sup>Department of Dermatology, UMCG, Groningen, the Netherlands; <sup>3</sup>National High Magnetic Field Laboratory, The Florida State University, Tallahassee, Florida.

Desmosomes are cell-cell adhesion structures that interconnect the keratin cytoskeletons of epithelial cells. In the autoimmune disease pemphigus desmosomes are attacked by anti-desmoglein antibodies leading to cell-cell separation. Previously, based on investigation of patient skin biopsies, we have proposed the desmoglein non-assembly depletion hypothesis that explains acantholysis as the inability of desmoglein incorporation into desmosomes during homeostatic turnover. To further investigate this process we aim at monitoring changes in desmosomal protein composition and dynamics of individual desmosomal proteins during patient IgG induced acantholysis. Therefore we are developing live-cell imaging model systems.

**Methods:** To follow the fate of the desmosomal proteins and the attacking IgG we made plasmids expressing fluorescent protein fusions with desmoglein (Dsg) 1 and 2 and plakoglobin (PG) and we labelled patient IgG with fluorescent dyes. We used epithelial cell lines and *ex vivo* living human skin biopsy as models.

**Results:** Stable epithelial cell lines that express Dsgr1 and PG emerald GFP were generated. Fluorescently labelled IgG was added and the effect

was recorded in real-time time by the fluorescence microscope. Pemphigus IgG induced clustering of Dsg1 similar to that seen in pemphigus patient skin. As a proof of principle we expressed PG emerald GFP in *ex vivo* living human skin biopsy.

**Discussion:** Our results show that live-cell fluorescence microscopy of the interaction of patient IgG with exogenously expressed desmosomal proteins is a powerful tool for studying pemphigus pathogenesis in cell lines and that expression of these proteins is achievable in the human skin model.

### P29. COMPREHENSIVE ANALYSIS OF THE BASAL CELL CARCINOMA DNA METHYLOME USING MBD-ENRICHED GENOMIC SEQUENCING

T. Brinkhuizen<sup>1,2</sup>, S. Denil<sup>3</sup>, G. Trooskens<sup>3</sup>,  
W. van Criekinge<sup>3,4</sup>, V.J.L. Winnepenninckx<sup>2,5</sup>,  
M. van Engeland<sup>2,5</sup> and M. van Steensel<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup>Departments of Dermatology, <sup>2</sup>Pathology, <sup>3</sup>Clinical Genetics and <sup>4</sup>GROW-School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands; <sup>5</sup>Department of Mathematical Modelling, Statistics and Bioinformatics, Ghent University, Ghent, Belgium; <sup>6</sup>MDX-Health

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignancy in Caucasians. The genetic basis of BCC seems to be well defined, however knowledge of epigenetic modifications in BCC is only limited. Next-generation sequencing (NGS) technologies enabling genome-wide analyses of DNA methylation

status are promising in this respect. We aimed to use the latest tools for methylation analysis to obtain a more detailed map of the BCC DNA methylome to unravel BCCs tumorigenesis.

**Methods:** DNA was extracted from five Fresh Frozen (FF) primary BCC and five FF matched healthy control skin samples. The DNA was fragmented, subjected to Methyl Binding Protein-capture to isolate methylated DNA and subsequently sequenced using Illumina Genome Analyser II. The library preparation, amplification and sequencing is a modification of the multiplexed paired-end ChIP protocol. All paired-end 45bp sequence reads of the promoter region or the first exon were mapped using Bowtie software.

**Results:** Our initial analysis indicated global hypomethylation in BCC compared to healthy skin. This was previously reported for other malignancies. Some genomic areas were significantly hypermethylated. We detected 25 genes which are significantly more methylated in tumour samples compared to normal skin. Interestingly, sun-exposed skin did not share the BCC methylation signature.

**Discussion:** We were able to generate a genome-wide DNA methylation profile for BCC, indicating silenced tumour suppressor genes. A thorough understanding of the BCC methylome may impact BCC diagnosis and therapy. Finally, methylated genes might serve as biomarkers to detect or monitor disease, which has implications for strategies aimed at preventing BCC.

\* Authors contributed equally to the work