



Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1250.

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

ARTIKelen

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 DERMATOCHIRURGIE

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOPATHOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK HUID OP DOEK EN BOEK

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

Dr. P.G.M. van der Valk

RUBRIEK REFERAAT

Dr. T.J. Stoof

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEUREN

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Maastricht, E.A. Jagtman; Nijmegen, M.C.J. van Rijsingen; Rotterdam, E.A.M. van der Voort; Utrecht, T.M. Le

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.huidarts.info > leden (inloggen) > tijdschrift dermatologie > richtlijnen voor auteurs.

UITGEVER, FINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie

Hans Groen

Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem

Telefoon: 023 5514888

www.dchg.nl

E-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2014 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 215,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.

Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.

Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHED

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnemen 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 kan hebben van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD

Van de hoofdredacteur

3

REFERATEN

Insulineallergie in het tijdperk van de insulineanalogen	5
Allergie voor kruiden	8
Allergieën voor metalen in tandheelkundige en orthopedische implantaten	11
How to deal with urticaria	12
Diagnostiek bij verdenking op een geneesmiddelen-overgevoeligheid	17

DERMATOPATHOLOGIE

21

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Autoloog huidsubstituut voor therapieresistente ulcera

22

DERMATOSCOPIE

25

VERENIGING

Toekomst van de Dermatologie

26

TEST UW KENNIS

27

JAARVERGADERING NVED

Programme

29

Abstracts

33

AFBEELDING OMSLAG

Vermeer in Rood.

Het schilderij is ontstaan naar aanleiding van de discussie over hoofddoekjes. Hoofddoekjes droegen onze oer Nederlandse vrouwen eeuwenlang en zijn nog steeds, ook in onze cultuur, aanwezig (Zeeuws meisje, Staphorst, nonnen). Vroeger waren blanke huidjes een teken van rijkdom (je hoefde niet te werken). Pas later verdwenen de hoofddoekjes/-deksels toen gebruijde huidjes in de mode raakten en juist een kenmerk van luxe waren (wintersport en mooie vakanties naar warme oorden).

Ik ben op zoek gegaan naar bekende meesterwerken met vrouwen met hoofddoekjes in de 'hoofdrol', waarvan het *Melkmeisje* van Vermeer de meest bekende is, en heb er mijn eigen draai aan gegeven.

Politiek en gezondheid hebben grote invloed op het modebeeld. Mogelijk dat er een nieuw modebeeld ontstaat met hoofdbedekking in de 'hoofdrol', vanwege de schadelijke gevolgen van te veel zon, en is de hele discussie er eentje met een beperkte houdbaarheid.

Vera Bruggeman, voor meer informatie: www.verart.nl

Thema voor 2014: 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



VOORWOORD

Van de hoofdredacteur

Jaargenoten en ouder zullen het beamen: met het vorderen van de leeftijd vliegen de jaren steeds sneller voorbij. Voor mijn gevoel is het pas een paar maanden geleden dat ik het vorige voorwoord schreef... Het jaar 2013 was voor het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* gelukkig weer een vruchtbare jaar: het zowel kwalitatief als kwantitatief hoge aanbod noopte ons zelfs om 11 in plaats van de gebruikelijke 10 nummers uit te brengen om te lange wachttijden voor de auteurs te voorkomen. Zelden moest een definitief nee worden verkocht.

Stilstand is achteruitgang, dus u hoeft als lezer niet bang te zijn dat we nu als redactie voldaan achterover gaan leunen. Succesvolle rubrieken zullen vanzelfsprekend in 2014 worden gecontinueerd, maar het afgelopen jaar hebben we ook de basis gelegd voor verbeteringen in de toekomst. Zo dreigde de redactie te vergrijzen en ook relatief te weinig binding met de academische wereld te hebben. Een oproep onder hoogleraren en opleiders heeft ervoor gezorgd dat nu vrijwel iedere universiteitsstad in de redactie door een jonge aios wordt vertegenwoordigd. Charlotte Vrijman (Amsterdam), Kevin Gmelig Meijling (Leiden), Evelien Jagtman (Maastricht), Margit van Rijsingen (Nijmegen), Ella van der Voort (Rotterdam) en Thuy-My Le (Utrecht): welkom! Alleen Groningen ontbreekt nog, maar ik heb goede hoop dat deze leemte in 2014 alsnog opgevuld gaat worden.

Het slechte online terugvinden van artikelen en auteurs was de redactie ook al jaren een doorn in het oog, waar maar geen verbetering in bereikt leek te worden. Een trefwoord bij Google invoeren leverde de laatste tijd weliswaar ook steeds vaker een hit voor het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* op, maar waar dit trefwoord dan ergens

in het pdf-bestand stond, bleef onduidelijk. Vanaf dit nummer zullen artikelen voortaan los online worden geplaatst, waarmee de zoekfunctie gelukkig zal verbeteren. En als de tijd en mankracht het toestaan, zal ook het recente verleden zich aan een groter publiek ontvouwen. Vooral zoekende patiënten en journalisten zullen nu vaker ons tijdschrift gaan tegenkomen en dat is voor ons allen een winnende situatie.

Uw eventuele bijdragen worden overigens 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 dchc medische communicatie een gezond, gelukkig en voorspoedig 2014 toe te wensen. Proost!



W. Peter Arnold



REFERATEN

De afdelingen Dermatologie van het AMC, VUmc, Flevoziekenhuis en het OLVG hebben besloten om bij toerbeurt een refereerafford te organiseren. De tweede refereerafford heeft plaatsgevonden op dinsdag 29 oktober 2013 in het VUmc. Het onderwerp van deze avond was allergieën.

Op deze en volgende pagina's vindt u een verslag van de besproken casuïstiek en een gastlezing door dr. Heike Röckmann-Helmbach van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Casus 1

Insulineallergie in het tijdperk van de insulineanalogen

T.M.O. Sampimon¹, E.M.W. Eekhoff², T. Rustemeyer³

¹. Aios, afdeling Dermatologie, VUmc, Amsterdam

². Internist-endocrinoloog, afdeling Interne Geneeskunde, VUmc, Amsterdam

³. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VUmc, Amsterdam

Correspondentieadres:

Thierry Sampimon

E-mail: t.sampimon@vumc.nl

Al vanaf de allereerste diabetespatiënt die in 1922 werd behandeld met runderinsuline vormde insulineallergie een complex probleem, aangezien blootstelling aan het allergeen onontkoombaar is. Aanvankelijk waren het met name de onzuivere dierlijke insulinepreparaten die veel allergische complicaties gaven. Sinds de beschikbaarheid van synthetisch humaan insuline daalde de prevalentie van insulineallergie drastisch tot een geschatte 0,1 - 3,0% in de jaren negentig.¹ Echter, in diezelfde tijd werd ook steeds duidelijker dat een goede diabetesinstelling, met strak gereguleerde glucosewaarden, een belangrijke factor is om het risico op de met diabetes geassocieerde langetermijncomplicaties te verminderen. Met het oog hierop werden insulineanalogen geproduceerd en momenteel zijn er vijf verschillende in gebruik. Insulineanalogen zijn gemodificeerde humane insulines die door enkele aminozuurveranderingen ofwel een ultrakort (aspert, lispro en glulisine) of een ultralang (detemir en glargin) werkingsprofiel hebben. Met deze nieuwe insulinesoorten werd het eindelijk mogelijk de fysiologische insulineproductie nauwkeuriger na te bootsen.² Echter, sinds het gebruik van deze analoge insulines zijn er publicaties verschenen die tegenstrijdige resultaten laten zien wat betreft de

allergeniciteit van deze gemodificeerde insulines.^{3,4}

De kliniek van insulineallergie wordt gedominieerd door symptomen passend bij een type-I, IgE-gemedieerde allergie. De meest voorkomende klachten zijn dan ook binnen minuten optredende urticariële reacties, maar kunnen zich systemisch uitbreiden en zelfs anafylactische reacties geven. Minder bekende symptomen van een insulineallergie zijn gegeneraliseerde jeukklachten, insulineresistentie en zelfs sterk wisselende glucosewaarden. Zo ook islipoatrofie, alhoewel vrij zeldzaam, een nog steeds voorkomende onbegrepen immunologische reactie, die sterk vermindert kan zijn. En tot slot zijn er ook late reacties bekend in het kader van een type IV-allergie en deze worden vaker geassocieerd met hulpstoffen, zoals zink of metacresol. Uiterst zeldzaam, maar wel in de literatuur beschreven, zijn de type-III-immuuncomplexgemedieerde reacties.^{5,6}

Behandeling van een insulineallergie is vaak complex aangezien het allergeen meestal niet vermeden kan worden. Indien de klachten anamnestisch passen bij een type I-allergie en mild zijn, kan als eerste stap symptomatische behandeling door middel van antihistaminica worden genomen. Bij onvoldoende controle van de klachten is het verrichten van allergologisch onderzoek cruciaal. Door middel van intracutane huidtests, met alle verkrijgbare insulines en de hulpstoffen afzonderlijk, kan het sensibilisatiepatroon worden vast gesteld en onderscheid tussen een insuline- of hulpstofallergie worden gemaakt. Hiervoor is sinds 2005 een maandelijks 'insulineallergie'-spreekuur in het VUmc, waar patiënten door zowel een dermatoloog-allergoloog als door een internist-endocrinoloog in een multidisciplinaire setting worden gezien. In de praktijk



worden hier vaak ingewikkelde patronen waargenomen met reacties op zowel hulpstoffen als verschillende insulines. In het geval van een specifieke reactie kan er soms worden geswitcht. De meerderheid van de allergische reacties tegen insuline is echter niet specifiek. Voor deze patiëntengroep blijft als enige curatieve therapeutische optie specifieke hypersensibilisatie over.^{6,7}

Hypersensibilisatie met insuline is in essentie niet anders dan specifieke immunotherapie met andere allergenen. Als basisprincipe geldt dat het allergeen in sterk verdunde vorm aan het immuunsysteem wordt aangeboden om zo als het ware te laten wennen aan het betreffende exogene peptide. Net als andere vormen van immunotherapie wordt er verondersteld dat er een tolerantie optreedt door een veranderde T-celrespons met een toename van de regulatoire T-cellen en een veranderd cytokineprofiel. Er zijn reeds diverse publicaties verschenen die succesvolle desensibilisaties beschrijven met verschillende insulinepreparaten, al hebben de ultrakortwerkende insulineanalogen de voorkeur.^{1,5-8} In het VUmc is er de afgelopen jaren veel ervaring opgedaan met insulinehypersensibilisaties die in samenwerking met de interne geneeskunde worden uitgevoerd. Uitvoering van een hypersensibilisatie gebeurt tijdens een korte klinische opname van enkele dagen, met name vanwege het risico op complicaties zoals gegeneraliseerde allergische reacties, maar ook het optreden van hypoglykemieën. Een goede diabetesinstelling is essentieel voor het slagen van de behandeling. Na de behandeling is het cruciaal dat de tolerantie in stand wordt gehouden door blijvende blootstelling aan de insuline. Tijdelijke onderbreking van de insulinetherapie na een hypersensibilisatie vormt dan ook een risico op het terugkeren van de klachten. Goede diabetesbegeleiding is dus een voorwaarde voor het succes op de langere termijn en dit benadrukt de relevantie van de samenwerking met de internist.

Kortom, insulineallergie onderscheidt zich van de meeste andere geneesmiddelenallergieën doordat het stoppen met insulinetherapie vaak geen optie is. Daarmee vormt het een complex klinisch probleem dat een multidisciplinaire aanpak vergt. De overgrote meerderheid is een type I-allergie en symptomen kunnen uiteenlopen van binnen minuten optredende urticariële reacties tot gegeneraliseerde jeukklachten. In het VUmc bestaat sinds 2005 een multidisciplinair insulineallergiespreekuur waar diagnostiek wordt verricht en een insulineallergie meer of minder waarschijnlijk kan worden gemaakt. In het geval dat de allergie tegen de insuline zelf is gericht, is specifieke immunotherapie vaak de beste optie en kunnen patiënten middels een kortdurende opname tolerant worden gemaakt waarbij naast de directe afname van de huidklachten vaak ook een verbeterde diabetesregulatie wordt waargenomen.

LITERATUUR

1. Bodtger U, Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. *Diabet Med* 2005;22:102-6.
2. Borgoño CA, Zinman B. Insulins: past, present, and future. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41(1):1-24.
3. Wonders J, et al. [Insulin allergy: background, diagnosis and treatment]. *Ned Tijdschr Geneeskdl.* 2995;149:2783-88.
4. Airaghi L, Lorini M, Tedeschi A. The insulin analog aspart: a safe alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 2001;24:2000.
5. Jacquier J, Chik CL, Senior PA. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabet Med* 2013;30(8):977-85.
6. Heinzerling L, et al. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008;63:148-55.
7. Hasani-Ranjbar S, et al. Allergy to human insulin and specific immunotherapy with glargin; case report with review of literature. *Acta Diabetol* 2012;49:69-73.
8. Kitamoto T, Sakurai K, Tachibana K, Yokoh H, Ishikawa K, Miki T, Yokote K. A case of type 1 diabetes with nocturnal hypoglycemia after desensitization therapy for insulin allergy. *Diabetes Care* 2013;36:e89.

Casus 2

Allergie voor kruiden

S.L.C. Wijtvliet¹, T. Rustemeyer²

¹. Aios, afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VUmc, Amsterdam

Correspondentieadres:

Sanne Wijtvliet

E-mail: s.l.wijtvliet@amc.uva.nl

Na de pollen-, huisstofmijt- en huisdierenallergie is er een nieuwe allergie in opkomst: kruidenallergie. Dit komt omdat men steeds internationaler is gaan eten; er meer kant-en-klaarmaaltijden genuttigd worden die boordevol smaakversterkers zitten; het drinken van kruidenthee populair is geworden en omdat men zo natuurlijk mogelijke producten wil gebruiken, zoals cosmetica en homeopathische middelen. Natuurlijke cosmetica kunnen etherische oliën bevatten, die aftreksels zijn van planten, vaak aromatische kruiden. Er lijkt een verband te bestaan tussen een allergie voor geurstoffen en een allergie voor kruiden.¹

Een reactie op kruiden kan zich op verschillende manieren uiten. Ten eerste middels een type I-overgevoeligheidsreactie, waarbij iemand direct na contact met een kruid last kan krijgen van urticaria en angio-oedeem. Gastro-intestinale klachten, zich uitend met het oraal allergiesyndroom, buikkrampen en/of diarree. Respiratoire klachten waaronder rhinitis en astmatische klachten. In het ernstige geval ontstaat er bij dit type reactie een anafylactische shock.²

Door kruiden kan zich ook een type IV-overgevoeligheidsreactie voordoen, waarbij na minimaal een dag contactallergisch eczeem kan ontstaan.³

Een kruidenallergie moet niet verward worden met een irritatieve dermatitis. Kruiden kunnen snel irriteren en dit is bij de meeste reacties die ontstaan het geval. Zoals niezen na inhalatie van peper door irritatie van de slijmvliezen.⁴

Hieraast bestaan ook fototoxische reacties doordat interactie van UV-light in combinatie met de chemische stoffen in het kruid toxiciteit veroorzaken.⁵ Dit zie je bijvoorbeeld bij landbouwmedewerkers die bullae krijgen op de onderarmen na het knippen van Peterselie op een zonnige dag. In Peterselie zitten de UV-gevoelige furocoumarinen, waardoor deze reactie veroorzaakt wordt.

Fotoallergische reacties met kruiden worden in de literatuur nagenoeg niet beschreven.

De blootstelling aan kruiden gebeurt door huidcontact, inhalatie of orale inname.^{1,2} Blootstelling door huidcontact uit zich met contacturticaria, contact-allergisch eczeem en fototoxische reacties. Dit wordt voor het merendeel gezien bij koks, huisvrouwen, arbeiders in de cosmetica- of voedselindustrie en vaker bij cosmetica-gebruikers. Dit laatste verklaart waardoor een kruidenallergie vaker bij vrouwen dan bij mannen voorkomt. Meestal ontstaat handeczeem waarbij de handpalmen en vingers aangedaan zijn. Een voorbeeld is de knoflookdermatitis, ook wel *Chefs' fingers* genoemd.³ Contacteczeem uit zich ook in het gelaat, maar ook ter plaatste van de mucosae en peri-anal.⁶

Blootstelling door inhalatie kan respiratoire klachten veroorzaken en is meestal beroepsgerelateerd. Dit wordt voornamelijk in de cosmetica- en voedsel-industrie gezien en bij medewerkers van parfumerieën.^{2,3}

Blootstelling door intake komt het minste voor en kan zich uiten met urticaria, angio-oedeem, anafylaxie, gastro-intestinale klachten, maar ook door systemische distributie van eczeem. Na sensitisatie is vaak een lage dosis nodig om een reactie te weeg te brengen.^{2,3}

De type I-reacties uiten zich merendeels in het kader van het parabijvoetsyndroom.² Bijvoet (*Artemisia vulgaris*) is een kruidachtige plant uit de composietenfamilie. Algemeen voorkomend in Nederland op braakliggende terreinen en in bermen. Dit houdt in dat tijdens de bloeiperiode, voornamelijk augustus, mensen met een allergie



Figuur 1. Knoflookdermatitis.

Tabel 1. Gezamenlijke bestanddelen kruiden en geurstoffen.⁷

	Fragrance-mix I						Fragrance-mix II							
	Amyl cinnamal	Cinnamaldehyde	Cinnamyl alcohol	Eugenol	Geraniol	Hydroxy-citronellal	Iso-eugenol	Oak moss extract	Citral	Citronellol	Coumarin	Farnesol	Hexyl cinnam-aldehyde	Hydroxy-methylpentyl-cyclo-hexanecarbox-aldehyde
Kruid	Gember	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-
	Kaneel	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	
	Kruidnagel	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Nootmuskaat	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	
	Koriander	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
	Vinkel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Peper	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	

voor bijvoetpollen kunnen reageren op verschillende voedingsmiddelen. Deze kruisreacties ontstaan na blootstelling aan kruiden zoals: selderij, peterselie, koriander, komijn, dille, kervel, anijs en aan groenten: onder andere andijvie, sla en wortel.

Bij de diagnostiek van een kruidenallergie is een goede, volledige anamnese het belangrijkst. Er moet goed uitgevraagd worden waarmee een patiënt exact in aanraking komt in het dagelijks leven waardoor de klachten mogelijkerwijs veroorzaakt kunnen worden. Ook bij een systemische distributie van eczeem, waarbij bijvoorbeeld het mijden van geurstoffen bij een parfumallergie niet voldoende baat heeft, moet gedacht worden aan een kruidenallergie. In het geval van een type I-overgevoeligheid worden intracutane testen verricht en bij een type IV-overgevoeligheid epicutane testen.^{2,3} Er zijn inmiddels een aantal studies die aangetoond hebben dat er een verband is tussen een allergie voor geurstoffen, perubalsem, colofonium, houtteer en een allergie voor kruiden.⁴

In een studie van 343 patiënten die in het VU medisch centrum werden getest met de kruidenreeks, werd specifiek het verband tussen een allergie voor kruiden en *frangrances* onderzocht. Hieruit bleek dat een positieve plakproef voor fragrance mix I of II een risicofactor was voor een positieve plakproef op kruiden met klinische relevantie. Het relatieve risico hierbij was 2,5.⁷ Er is nog geen commercieel testmateriaal voor kruiden aanwezig waardoor een kruidenallergie mogelijk onderdiagnostiseerd is.¹

De tips voor de praktijk: denk aan een kruidenallergie bij een aangetoonde geurstofallergie. Denk niet alleen aan een kruidenallergie bij direct huidcontact, maar ook bij anogenitale en systemische distributiepatronen. Test de patiënt met eigen kruiden of doe een aanvraag bij de Allergenenbank. Bij een sterke

verdenking op een kruidenallergie kan men op proef de betreffende kruiden mijden en het effect evalueren na één tot twee maanden. Bij een aangetoonde allergie voor kruiden zullen ook de kruisreagerende kruiden gemeden moeten worden.⁵ Helaas is een kruidenallergie niet te genezen. Wel kunnen de symptomen met verschillende medicijnen bestreden worden. Mijden is het belangrijkst. Echter, dit kan erg lastig zijn omdat niet altijd duidelijk vermeld staat wat de exacte ingrediënten zijn.

Samenvattend: door een toegenomen blootstelling aan kruiden is een allergie hiervoor in opkomst. De anamnese bij contactallergisch eczeem is belangrijk. Een kruidenallergie is belastend, aangezien mijden lastig is. Er bestaat een aangetoond verband tussen een allergie voor kruiden en voor geurstoffen. Er is echter te weinig bekendheid over, waardoor meer evidencebased onderzoek zinvol is.

LITERATUUR

- Pentinga SE, Wintzen M, Rustemeyer T. Allergic contact eczeem voor kruiden. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2010;8:478-80.
- Schöll I, Jensen-Jarolim E. Allergenic potency of spices: hot, medium hot, or very hot. *Int Arch Allergy Immunol* 204;135:247-61
- Rustemeyer T, Elsner PU, John SM, Maibach HI (Eds.) *Kanerva's Occupational Dermatology*. 2nd ed. 2012, XXXVIII: 807-9.
- Killig C, Werfel T. Contact reactions to food. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:209-14
- Chen JL, Bahna SL. Spice allergy. CME review article. *Ann of allergy, asthma and immunology* 2011;107:191-9.
- Vermaat H, Smienk F, Rustemeyer T, Bruynzeel DP, Kirtschig G. Anogenital allergic contact dermatitis, the role of spices and flavour allergy. *Contact Dermatitis* 2008;59:233-7.
- Brouwer L, Pentinga SE, Rustemeyer T. Kruidenallergie, onderschat het niet! *Ned Tijdschr Allergie* 2009;9:192-7.



Casus 3

Allergieën voor metalen in tandheelkundige en orthopedische implantaten

I.G. van Wessel¹, T. Rustemeyer²

¹. Aios, afdeling Dermatologie, VUmc, Amsterdam

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VUmc, Amsterdam

Correspondentieadres:

Ingrid van Wessel

E-mail: i.vanwessel@vumc.nl

Komen mijn klachten van mijn implantaat? En kan ik daarvoor allergologisch getest worden? Twee veel gehoorde vragen in de spreekkamer als dermatoloog, maar wanneer is testen nou wel of niet zinvol?

Medische implanten bestaan uit lichaamsvreemd materiaal. Hierdoor is het mogelijk dat er (allergische) weefselreacties ontstaan, zowel door beschadiging tijdens het inbrengen als door mechanische belasting. Deze weefselreactie kan ontstaan op de verschillende materialen waaruit een implantaat kan bestaan, waaronder kunststoffen, geurstoffen, lijmen en diverse metalen. Daarom is het belangrijk dat voordat allergologisch onderzoek plaats kan vinden, bekend is uit welke materialen een implantaat bestaat.

De meeste allergische reacties worden gevonden op nikkel, palladium, amalgam en titanium voor tandheelkundige materialen en op nikkel, chromium, kobalt, palladium en soms titanium in orthopedische implantaten.^{1,3} In de algemene bevolking komen met name allergieën voor nikkel, chromium en kobalt voor (samen rond de 20%).⁴ Ondanks dit hoge percentage wordt een allergische reactie op tandheelkundige en orthopedische metalen implantaten zelden gezien en dit komt respectievelijk in minder dan 1% en 0,1% voor.¹ Patiënten met een anamnestische overgevoeligheid voor metalen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een metaalallergie van hun implantaat.¹

Klachten die samen kunnen hangen met metaalallergieën voor tandheelkundige en orthopedische implantaten zijn samengevat in tabel 1. Hierbij is

Tabel 1. Klachten van een patiënt die kunnen passen bij een metaalallergie.

	Tandheelkundig	Orthopedisch
Lokale reacties	lichenoïde reactie, gingivitis, stomatitis	pijnlijke steriele losslating
Reacties op afstand	periorale dermatitis, cheilitis	erytheem, eczeem, jeuk tpv implantaat

een onderscheid gemaakt in lokale klachten, waarbij er een direct contact is tussen het metaal en de plaats van klachten en reacties op afstand.

Belangrijk is dat er altijd in de mond objectiveerbare klachten aanwezig moeten zijn ter plaatse van het implantaat. Een mogelijke uitzondering hierop in de mond is het *burning-mouth* syndroom. Hierbij geldt dat alleen patiënten met intermitterende klachten variërend in de loop van de dag of week een verhoogde verdenking hebben op een contactallergie. Dit kan verklaard worden doordat wisselingen in zuurgraad en temperatuur in de mond door voeding van invloed kunnen zijn op de corrosiepotentie van metalen. Indien patiënten continu klachten hebben van een *burning-mouth*, dan wel toename van klachten hebben in de loop van de dag, is dit niet gerelateerd aan een contactallergie.⁵

Bij het vermoeden op een metaalallergie op basis van de anamnese en de klachten, is het van belang om voor het testen te weten of er technische alternatieven zijn. Hierbij dient rekening gehouden te worden met de kwaliteit, het kostenaspect en de risico's op het ontwikkelen van een metaalallergie op een nieuw implantaat, ook ten aanzien van kruisreacties tussen verschillende metalen.²

Mochten er goede alternatieven zijn, dan is tot slot van belang om te weten of de uitkomst van de epikutane testen de interventie van zowel de tandarts



als de orthopeed zal beïnvloeden indien er een contactallergie voor een metaal gevonden wordt. Soms kan worden afgezien van een nieuwe operatie met name in de orthopedie, bijvoorbeeld bij veel risico op littekenvorming en spierschade of omdat de patiënt geen operatie meer wil, waardoor testen niet bijdragend zijn. Dan kan het beste zonder allergologisch onderzoek gestreefd worden naar symptoombestrijding.

Sommige patiënten hebben het verzoek om allergologisch getest te worden nog voordat het implantaat geplaatst is. Mocht een patiënt anamnestisch al een metaallallergie hebben, of eerder op een ander implantaat gereageerd hebben, dan kan het zinvol zijn om preventief epicutane testen uit te voeren. Echter, epicutane testen zijn een momentopname. Preventief testen is dus geen garantie voor de toekomst.

Samenvattend: allergieën voor metaalbevattende implantaten zijn zeldzaam. Bedenk voordat er getest gaat worden uit welke materialen een implantaat bestaat en of de klachten passen bij een eventuele allergie. Indien er dan een hoge verdenking op een allergie is, zal eerst gekeken moet worden of er technische alternatieven beschikbaar zijn en of de interventie van de tandarts dan wel orthopeed beïnvloed wordt door de uitkomst van de epicutane testen. Alleen indien een patiënt een duidelijk anamnestische metaallallergie heeft, of eerder klachten heeft gehad van een implantaat, kan allergologisch onderzoek overwogen worden voordat het implantaat geplaatst wordt.

LITERATUUR

1. Mesinkovska AN, et al. The effect of patch testing on surgical practices and outcomes in orthopedic patients with metal implants. *Arch Dermatol* 2012;148:687-93.



Figuur. Met name voor kwik en goud is er een directe relatie tussen het metaal in de mond en lichenoïde reacties beschreven. Bij het verwijderen van kwik en goud traden er significante verbeteringen op van de afwijkingen in de mond.^{6,8}

2. Bergschmidt P, et al. Comparative study of clinical and radiological outcomes of unconstrained bicondylar total knee endoprostheses with anti-allergic coating. *Open Orthop J* 2011;5:354-60.
3. Javed F, et al. Is titanium sensitivity associated with allergic reactions in patients with dental implants? A systematic review. *Clin Implant dentistry and related research* 2013;15:47-52.
4. Levi L, et al. Allergic reactions associated with metal alloys in porcelain-fused-to-metal fixed prosthodontic devices - A systematic review. *Quintessence Int* 2012;43:871-7.
5. Marino R, et al. Burning mouth syndrome: the role of contact hypersensitivity. *Oral diseases* 2009;15:255-8.
6. Laeijendecker R, et al. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol* 2004;140:1434-8.
7. Laeijendecker R, et al. Lichenoid contact stomatitis is inorganic mercury the culprit. *Arch Dermatol* 2004;140:1524-5.
8. Laeijendecker R, et al. Oral manifestations of gold allergy. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:205-9.

Casus 4

How to deal with urticaria

J.A. Kadouch¹, T. Rustemeyer²

¹. Aios, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:
Jonathan Kadouch
E-mail: j.kadouch@vumc.nl

De patiënt met urticaria blijft voor de behandelend arts nog vaak een uitdagende puzzel. Ondanks de etiologische complexiteit van urticaria kan met behulp van een beetje systematiek gelukkig toch nog orde en overzicht gecreëerd worden. In dit stuk zullen de meest recente inzichten met betrekking tot nomenclatuur, classificatie en management van chronische urticaria worden besproken.



PATHOMECHANISME

De term urticaria stamt af van het Latijnse woord *urtica*, wat netel betekent. De relatie met de plant *Urtica dioica*, ofwel brandnetel, behoeft natuurlijk geen verdere uitleg. De roodheid, zwelling en jeuk die gepaard gaan met galbulten worden veroorzaakt door histamine en andere potente vasoactieve stoffen. Histamine komt, na een specifieke stimulus, vrij uit mestcellen. Voor zover wij weten bestaan er drie immunologische routes die leiden tot mestceldegranulatie:¹

1. cross-linking van de IgE-receptor (Fc ϵ RI) na binding van een antigeen aan IgE-antilichamen;
2. cross-linking van Fc ϵ RI na binding van IgG-autoantilichamen aan IgE;
3. cross-linking van Fc ϵ RI na directe binding van IgG autoantilichamen.

Route 2 en 3 vallen onder de auto-immuun urticaria. Kaplan beschrijft dat bij mestcelactivatie door IgG-autoantilichamen complement een grote rol speelt.¹ Indien Fc-uiteinden van de IgG-antilichamen geclusterd/ bij elkaar gelegen zijn, zijn ze in staat om C₁ te activeren waarna via een aantal stappen C_{5a} vrijkomt en ook aan de mestcel bindt. C_{5a} lijkt vervolgens een cruciale rol te spelen bij het veroorzaken van de urticariasympotomen. Deficiëntie van C_{5a} zou de urticariële symptomen bij auto-immuun urticaria aanzienlijk verminderen. Deze rol van C_{5a} zou kunnen verklaren waarom de mestcellen in de longen niet meedoen in auto-immuunurticaria, deze hebben namelijk geen C_{5a}-receptor. De mestcellen in de huid wel.

Er bestaan ook niet-immunologische routes die kunnen leiden tot urticaria. Bekende voorbeelden hiervan zijn de verschillende fysische stimuli (mechanisch, chemisch) die we kennen van fysieke urticaria. Daarnaast kunnen in voeding en medicijnen bioamines (histamine, tyramine) en histamine-releasers (in bijvoorbeeld tomaat, aardbei en kreeftachtigen) voorkomen. Deze pseudoallergenen kunnen op niet-immunologische wijze urticariële klachten veroorzaken of verergeren.² Vooral bij patiënten met een histamine-intolerantie (incidentie 1%) kunnen deze stoffen problemen geven.³ Histamine-intolerantie ontstaat als gevolg van een dysbalans tussen geaccumuleerde histamine en de capaciteit voor histaminedegradatie, hetgeen met name via diamino-oxidase (DAO) plaatsvindt.

CLASSIFICATIE EN NOMENCLATUUR

Voor klinische doeleinden is de bovenstaande etiologische benadering van urticaria niet goed toepasbaar. In de praktijk worden urticaria daarom ingedeeld aan de hand van klinische presentatie. In figuur 1 is een algoritme weergegeven die als leidraad kan dienen voor de classificatie van het type urticaria. In 50% van alle gevallen met urticariële reacties is er sprake van urticaria met angio-oedeem, in 40% van geïsoleerde urticaria en in 10% van geïsoleerd angio-oedeem.⁴ Laatstgenoemde valt buiten de scope van dit artikel. Het is echter

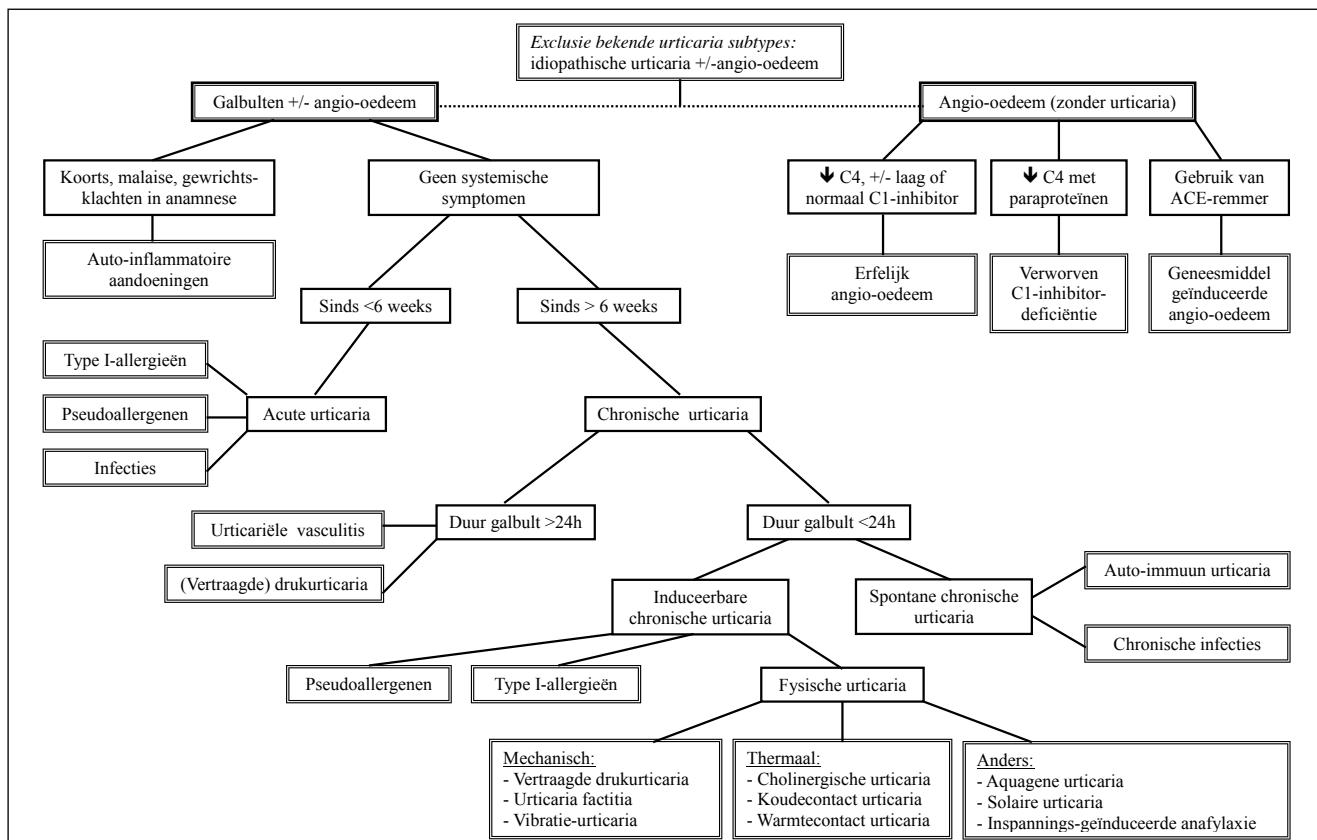
wel interessant om te weten dat een C₁-esterase-inhibitordeficiëntie, de pathofysiologie achter angio-oedeem, geen urticaria veroorzaakt.^{4,5} Dus, zijn er ook galbulten aanwezig dan kan deze deficiëntie als oorzaak uitgesloten worden.

Urticaria zijn al decennia onderverdeeld in acuut en chronisch met als relatief willekeurig omslagpunt zes weken. Het gebruik van deze definitie blijft tot op heden onaangetast omdat dit ook een echte bimodale verdeling van urticariatypes lijkt te refleteren, met verschillen in klinisch gedrag, etiologie en prognose.⁶

Type I-allergieën voor voedsel of medicijnen zijn de meest voorkomende reden voor acute urticaria, maar ook (virale) infecties en pseudoallergenen kunnen acute urticaria veroorzaken. Gezien het *self-limiting*-karakter van acute urticaria wordt aanvullende diagnostiek vaak achterwege gelaten. Indien er een verdenking op een type I-allergie bestaat kan allergologisch onderzoek geïndiceerd zijn.

Chronische urticaria omvat een grote groep diagnoses. Het heeft een *life-time*-prevalentie van 0,5-1,0% en vermindert significant de kwaliteit van leven.⁴ Onlangs is er in de medische literatuur nieuwe nomenclatuur geïntroduceerd. De termen chronische idiopatische urticaria en chronische ordinaria urticaria zijn als te beperkend beschouwd en vervangen.⁶ De chronische urticaria worden vandaag de dag onderverdeeld in de groep induceerbare chronische urticaria (ICU) en de spontane chronische urticaria (SCU). Bij ICU kan men een trigger identificeren, zoals warmte, kou, inspanning en alle andere triggers die leiden tot fysieke urticaria (figuur 1). Daarbij komt dat steeds meer auteurs cholinergische urticaria (als gevolg van inspanning, zweten) tegenwoordig ook onder de fysieke urticaria scharen.^{4,6} Type I-allergieën zijn vrijwel nooit een reden voor chronische urticaria, en wat betreft pseudoallergenen is consensus dat zij op zichzelf geen chronische urticaria veroorzaken. Ze kunnen echter bestaande urticariële klachten wel verergeren en gezien hun ‘induceerbare’ karakter worden ze wel onder de ICU geëindiceerd.⁶

Bij SCU kan er geen duidelijke trigger voor de urticaria gevonden worden. Hierbij moet men denken aan auto-immuunurticaria en de zeldzamere (occulte) chronische bacteriële of parasitaire infecties als oorzaak voor urticaria. Reeds in 1983 werd door Leznoff de suggestie van een auto-immuunurticaria gesteld vanwege de relatie met schildkleraandoeningen (14% bij chronische urticaria versus 6% in algemene populatie).^{5,7} De prevalentie van auto-immuunurticaria als oorzaak van SCU wordt op 30-50% geschat.¹ Sabroe heeft onlangs in een cohort van 78 patiënten met chronische idiopatische urticaria (SCU) aangetoond dat 26% functionele (histamine vrijmakende) anti-Fc ϵ RI-antilichamen had, 15% had niet-functionele anti-Fc ϵ RI-antilichamen, 9% had anti-IgE-antilichamen en 9% had een niet nader gespecificeerde mestcel gemedieerde histaminereleasing factor.⁷ In 41% van de patiënten kon geen histaminereleasing factor geïdentificeerd worden. Tot slot is het ook van belang om de op urticaria



Figuur 1. Algoritme van de classificatie van urticaria, door J.A. Kadouch.

lijkende huidziekten van 'echte' urticaria te onderscheiden. Wanneer een patiënt zich presenteert met een urticariële rash, maar ook met koorts, malaise en gewrichtsklachten, dan moet men ook aan de mogelijkheid van een auto-inflammatoire aandoening denken (figuur 1).⁸ Auto-inflammatoire aandoeningen omvatten een groep ziekten die ontstaan door een probleem in het aangeboren, ofwel innate immuunsysteem. Hierbij is er sprake van een verhoging van het interleukine 1β. Tot twintig jaar geleden was deze groep aandoeningen grotendeels onbekend. De duur van de urticariële rash die hierbij optreedt, varieert per afzonderlijke ziekte binnen deze groep, van enkele uren tot wel drie weken. Aanvullend onderzoek kan helpen met het stellen van de diagnose en omvat een 'onstekingslab' (CRP, BSE, leukocyten en diff.), het uitsluiten van een paraproteïnemie, het bepaling van antinucleaire antistoffen (ANA) (ter uitsluiting van een auto-immuunaandoening), en een urinesediment (proteïnurie). Aanvullende bepalingen van *phagocyte-specific proteins* en de *selected gene mutation analysis* vinden alleen plaats in gespecialiseerde centra. Deze groep aandoeningen reageert over het algemeen goed op behandeling met anti-interleukine 1β (anakinra).

Een belangrijk kenmerk van urticaria is dat een individuele galbult niet langer dan 24 uur aanwezig mag zijn. Wanneer de galbulten langer dan 24 uur aanhouden en er geen sprake is van vertraagd gedrukturticaria, dan moet men altijd denken aan urticariële vasculitis. De galbulten die hierbij ontstaan zijn het gevolg van lekkage na vaatschade. Histologie is hier-

voor diagnostisch en altijd geïndiceerd. Daarnaast is in meer dan twee derde van de gevallen sprake van hypocomplementemie, hetgeen een sterke associatie heeft met SLE. Naast histologie en onderzoek naar het complement kan men bij verdenking van urticariële vasculitis ook een ontstekingslab laten bepalen, alsmede cryoglobulines en ANA. Ondanks de nieuwe inzichten wordt er bij de ruime meerderheid (60-90%) van de patiënten nog steeds geen oorzaak van de urticaria gevonden. Dit kan leiden tot grote frustraties bij zowel de patiënt als behandelend arts.

MANAGEMENT VAN URTICARIA

Aanvullend onderzoek is alleen geïndiceerd indien gedacht wordt aan een auto-inflammatoire aandoening, urticariële vasculitis, of als in het kader van urticaria gedacht wordt aan een (pseudo-) allergische etiologie of occulte chronische infecties, dan wel bij verdenking auto-immuun urticaria. Voor chronische urticaria kan een urticaria vragenlijst voor de patiënt de arts helpen te differentiëren tussen ICU en SCU, en vaststellen van welk type urticaria er sprake is. Voor de fysische urticaria zijn verschillende provocatiestesten beschikbaar (tabel 1).² Hiermee kan de type trigger en de drempelwaarde vastgesteld worden. Indien er sprake is van SCU en een occulte chronische infectie uitgesloten is, dan kunnen verschillende onderzoeken voor een auto-immuunurticaria overwogen worden, waaronder bepaling van de schildklierfunctie en auto-antilichamen, de *autologous serum skin test* (ASST) en de *basophil histamine-*



Tabel 1. Provocatietesten bij fysische urticaria.
(Aangepast uit de Rooij et al., Ned Tijdschr Allergie & Astma 2011.)

Subtype urticaria	Provocatietest
(Vertraagde-) drukurticaria	Druktest: 0.2-1.5kg/cm ² , 10-20 min.
Urticaria factitia	Dermografisme
Vibratie-urticaria	Vibratie
Cholinergische urticaria	Inspanning, heet bad
Koudecontacturticaria	Test met ijsklontje, koud water
Warmtecontacturticaria	Warm water
Aquogene urticaria	20 min. natte kleding
Solaire urticaria	Verschillende golf-lengten UV-licht
Inspannings-geïnduceerde anafylaxie	Inspanning m/z voeding

release assay (BHRA).^{4,5} De ASST heeft in vergelijking met de BHRA een sensitiviteit van 70% en specificiteit van 80%.⁴ Een positieve ASST correleert met hevige symptomen, maar niet met een langere duur van de chronische urticaria. De BHRA blijft de gouden standaard voor het vaststellen van autoimmuunurticaria. Deze is alleen in specialistische centra beschikbaar.

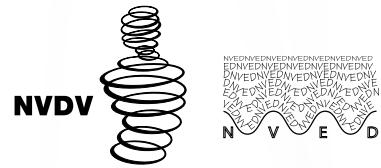
Acute urticaria zijn over het algemeen goed te behandelen met H₁-antihistaminica en zo nodig kortdurende systemische corticosteroïden. Bij ICU moet altijd geprobeerd worden de trigger te mijden. Tweedegeneratie-H₁-antihistaminica blijven het middel van voorkeur voor de behandeling van alle typen urticaria, waarbij gestart wordt met eenmaal daags één tablet.¹² Bij persisterende klachten wordt geadviseerd de dosering elke twee weken met een tablet op te hogen tot viermaal daags één tablet. Indien bij deze maximale dosering de symptomen persisteren tot na vier weken, dan kan aanvullende behandeling middels immuunmodulerende middelen overwogen worden. Hierbij kan men denken aan ciclosporine, mycophenolate mofetil of omalizumab (anti-IgE).^{9,10,12} Mycophenolate mofetil wordt momenteel als veelbelovend middel beschouwd nadat er over een aantal succesvolle resultaten van de behandeling van hardnekke SCU is gepubliceerd.^{10,11} Middelen als Dapson, sederende antihistaminica en H₂-antagonisten worden niet meer aanbevolen, evenals het mixen van verschillende typen H₁-antihistaminica.¹²

De behandeling van urticaria tijdens de zwangerschap en borstvoeding is lange tijd een moeilijk punt geweest. Nog steeds geldt dat indien behandeling met systemische medicatie gemeden kan worden dit de aanbeveling verdient. Echter, steeds meer auteurs ondersteunen het gebruik van chloorfeniramine, loratadine en cetirizine tijdens de zwangerschap en zelfs gedurende het eerste trimester.^{4,5,12} Chloorfeniramine veroorzaakt slaperigheid bij zuielingen met slecht drinken als gevolg.⁴ Derhalve wordt dit middel afgeraden bij borstvoeding. Nieuwe internationale richtlijnen over het bovenstaande zijn in de maak en zullen vermoedelijk binnen afzienbare tijd bekend gemaakt worden. Het blijft verstandig de noodzaak tot behandeling van chronische urticaria elke 3 à 6 maanden te controleren.

LITERATUUR

1. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39(6):777-87.
2. Rooij J de, Rustemeyer T. Diagnostiek en behandeling van chronische urticaria. *Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2011;4:131-7.
3. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine-intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007;85(5):1185-96.
4. Powell RJ, Toit GL du, Siddique N, Leech SC, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:631-50.
5. Grattan CEH, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007;157:1116-23.
6. Grattan CEH. A diagnostic algorithm for urticaria and angioedema. *Ned Tijdschr Dermatol Venerol* 2013;23:153-5.
7. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional antibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006;154:813-9.
8. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 2012;67(12):1465-74.
9. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-43.
10. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariyah SB, Soter NA. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:767-70.
11. Raghavendran RR, Humphreys F, Kaur MR. Successful use of mycophenolate mofetil to treat severe chronic urticaria in a patient intolerant to cyclosporin. *Clin Exp Dermatol*. 2013 May 21. doi: 10.1111/ced.12156. [Epub ahead of print].
12. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticarial. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013 Aug 19. doi: 10.1111/ddg.12194. [Epub ahead of print].

Dermatologendagen 2014



Inschrijven online via de congreskalender op www.congresscare.com

Programma

Donderdag 10 april 2014

"Targeted therapies" in de dermatologie

Voorzitters: Prof. dr. Ph.I. (Phyllis) Spuls, AMC/VU, Amsterdam en dr. M.M.B. (Marieke) Seyger Radboudumc, Nijmegen

10.00 Introductie door de voorzitters

10.10 "Targeted therapies" voor melanoom
Dr. R. (Remco) van Doorn, LUMC, Leiden

10.40 "Targeted therapies" voor psoriasis
Dr. E.M.G.J. (Elke) de Jong, Radboudumc, Nijmegen

11.10 -11.40 **Koffiepauze**

11.40 "Targeted therapies" voor atopisch eczeem
Dr. D.J. (DirkJan) Hijnen, UMC Utrecht

12.10 "Personalized medicine"
Dr. G.J. (Gertjan) Wolbink, reumatoloog, Sanquin, Amsterdam

12.40 - 13.30 **Lunchpauze**

13.30 - 14.30 Speeddaten AIOS - maatschappen

14.30 Veiligheid van "targeted therapies" / Safety concerns of targeted therapies
Prof. dr. L. (Luigi) Naldi, GISED, Bergamo, Italy

15.00 Geneesmiddelenbeoordeling en vergoeding
Dr. M. (Martin) van der Graaff, secretaris Wetenschappelijke Adviesraad, CVZ, Diemen

15.30 - 16.00 **"Breaking news" van de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie**

16.00 - 16.15 **Theepauze**

16.15 - 17.30 NVDV algemene ledenvergadering

17.30 **Borrel**

19.00 **Diner en aansluitend feest**

Vrijdag 11 april 2014

Herziening richtlijn Constitutioneel Eczeem (CE)

Voorzitter: Prof. dr. C.A.F.M. (Carla) Bruijnzeel-Koomen, UMC Utrecht

9.00 Introductie door de voorzitter

9.05 Clinical scores in atopic dermatitis: for research, for daily practice
Prof. dr. K. (Kim) Thomas, University of Nottingham, School of Clinical Sciences, Division of Dermatology, Nottingham, UK

9.35 Indicatoren, patiëntenvoorlichting, patiënttevredenheid en e-health
Dr. M.L.A. (Marie-Louise) Schuttehaar, UMCG, Groningen
Dr. H. (Harmieke) van Os-Medendorp, verpleegkundig onderzoeker, UMC Utrecht
(ism de VMCE)

10.10 De evidence voor fototerapie bij CE: de GRADE methodiek
Prof. dr. Ph.I. (Phyllis) Spuls, AMC/VU, Amsterdam
drs. F.M. (Floor) Garritsen, UMC Utrecht

10.30 - 11.00 **Koffiepauze**

11.00 Stappenplan systemische therapie
Dr. M.S. (Marjolein) de Bruin-Weller, UMC Utrecht

11.20 Veiligheid behandeling CE tijdens zwangerschap en lactatie
Dr. S.G.A. (Sara) van Velsen, VUmc/AMC, Amsterdam

11.40 Biomarkers en CE
Dr. D.J. (DirkJan) Hijnen, UMC Utrecht

12.00 - 13.00 **Lunchpauze**

Richtlijn Veneuze pathologie

Voorzitters: Dr. M.B. (Birgitte) Maessen-Visch, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem en Dr. K.P. (Kees-Peter) de Roos, DermaPark, Uden

13.00 Introductie
Dr. K.P. (Kees-Peter) de Roos, DermaPark, Uden

13.10 "Nooit meer strippen"
Dr. R.R. (Renate) van den Bos, ErasmusMC, Rotterdam

13.30 De niet conservatieve behandeling van diep veneuze trombose
Prof. dr. C.H.A. (Cees) Wittens, vaatchirurg en hoogleraar veneuze chirurgie, MUMC, Maastricht

14.00 Compressietherapie
Dr. K. (Karin) van der Wegen-Franken, Franciscus Ziekenhuis, Roosendaal

14.30 - 15.00 **Theepauze**

15.00 Ulcus Cruris: wat is nieuw en wat is effectief?
Dr. C. (Bibi) van Montfrans, VUmc/AMC, Amsterdam

15.30 Het maakt niet uit wat er op gaat: de zin en onzin van wondbedekkers
Dr. M.B. (Birgitte) Maessen-Visch, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

16.00 Afsluiting
Prof. dr. M.A. (Menno) de Rie, voorzitter commissie nascholing

Tot 1 februari inschrijven met korting. Voor verdere informatie:
www.congresscare.com



Diagnostiek bij verdenking op een geneesmiddelen-overgevoelighed

H. Röckmann

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Allergologie,
Universitair Medisch Centrum Utrecht*

Correspondentieadres:

*Dr. Heike Röckmann
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Afdeling Dermatologie en Allergologie
Heidelberglaan 100, G 02.124
3584 CX Utrecht
E-mail: h.rockmann@umcutrecht.nl*

De verdenking op een geneesmiddelenallergie heeft grote invloed op de primaire behandeling van patiënten. Het is van groot belang om potentieel ernstige geneesmiddelenreacties te voorkomen. Echter, het onterechte vermijden van geneesmiddelen kan ook negatieve gevolgen hebben voor zowel de individuele patiënt als de maatschappelijke gezondheidszorg (kosten, resistantieontwikkeling enzovoort). Adequate diagnostiek ter uitsluiting of aantonen van een geneesmiddelenovergevoelighed is daarom belangrijk. Verschillende aspecten van de diagnostiek van geneesmiddelenreacties worden hieronder aan de hand van een tweetal casus besproken.

CASUS 1

Voorgeschiedenis

Een man van 41 jaar wordt verwezen door een chirurg ter evaluatie van een mogelijke anafylactische reactie tijdens een narcose 8 jaar geleden (2005). Er moet met enige spoed een nieuwe operatie worden gepland. Als potentieel verdachte geneesmiddelen worden ceftriaxon of lidocaïne genoemd. Voorafgaand aan het eerste consult wordt het anesthesieprotocol van 2005 opgevraagd, waarin urticaria en tensiedaling (RR 40/20) is gedocumenteerd 10 min na toediening van propofol, cefazoline, rocuronium, suxamethonium en lidocaïne.

Anamnese

Tijdens het eerste consult laat de aanvullende anamnese geen andere allergische reacties zien. Specifieke latexanamnese is negatief. De patiënt

had na het incident geen andere ingrepen onder narcose. Lokale verdoving bij de tandarts met lidocaïne (na het incident) werd goed verdragen.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek zijn geen huidafwijkingen zichtbaar.

Aanvullend onderzoek

Aanvullend allergologisch onderzoek met intracutane testen (ICT) met cefazoline was positief. Alle andere intracutane testen met propofol, rocuronium en suxamethonium evenals skin prick test (SPT) met latex en chloorhexidine waren negatief. Lidocaïne is niet getest aangezien deze na de reactie weer zonder klachten werd gebruikt. Serumtryptase was normaal.

Conclusie

Op basis van de bekende informatie en testuitslagen wordt de diagnose 'Type I-allergie voor cefazoline met mogelijke kruisallergie voor penicilline, amoxicilline, eerste/tweede generatiecefalosporines en -carbapenems' gesteld en een geneesmiddelenpaspoort verstrekt. In overleg met patiënt wordt aanvullende diagnostiek voor penicilline en amoxicilline gepland.

CASUS 2

Voorgeschiedenis

Een vrouw van 55 jaar wordt via de uroloog verwezen met de vraag welke antibiotica kunnen worden voorgeschreven bij deze patiënt met recidiverende cystiden en 'allergie voor alle antibiotica'. Voorafgaand aan het eerste consult werd informatie opgevraagd via de huisarts, uroloog en apotheek, die laat zien dat er twee dagen na start met amoxicilline en ciprofloxacin een jeukende rash optrad. Behandelingen met claritromycine en doxycycline werden voortijdig gestopt in verband met gastrointestinale klachten. Co-trimoxazol, clindamycine en nitrofurantoin werden (behalve milde misselijkheid) goed verdragen.

Anamnese

Tijdens het spreekuur wordt anamnestisch duidelijk, dat patiënt veel van haar klachten verklaart als



Figuur 1. Huidreactie (aflezing na 24 uur) met erythematouze plaques na intracutane testen met amoxicilline (0,01 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1 mg/ml en 10 mg/ml). De ernst van de huidreactie is dosisafhankelijk. Op de injectieplaats van de laagste dosis (0,01 mg/ml) is geen afwijking zichtbaar.

een geneesmiddelallergie en daarom ook een reactie verwacht bij iedere behandeling. Zij ervoer veel last van verschillende antibiotica in het verleden en kan zelf niet goed differentiëren welk geneesmiddel welke klachten gaf. De verdere voorgeschiedenis vermeldt hypertensie waarvoor hydrochloororthiazide.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek zijn geen huidafwijkingen zichtbaar.

Aanvullend onderzoek

Aanvullend allergologisch onderzoek met intracutane testen (ICT) met penicilline en amoxicilline waren negatief bij een aflezing na 20 minuten. ICT met ciprofloxacin was positief na 20 minuten bij de hoogste concentratie. Na 24 uur (late aflezing) was de ICT met amoxicilline positief (figuur 1). De late aflezing met ciprofloxacin was negatief. In overleg met patiënt wordt een aanvullende placebogecontroleerde provocatietest met ciprofloxacin gepland. Tijdens provocatie heeft patiënt zowel op placebo als op alle doseringen ciprofloxacin last van gegeneraliseerde jeuk, misselijkheid en hoofdpijn. Controle van longfunctie, hartfrequentie en tensie is goed. Er zijn geen zichtbare huidafwijkingen. De klachten herstellen spontaan binnen 3 uur na de provocatie zonder behandeling.

Conclusie

Op basis van de anamnestische informatie (klachten en tijdsrelatie) en de testuitslagen wordt de diagnose 'vertraagd type allergie voor amoxicilline (Type IV)' gesteld en een geneesmiddelenpaspoort vertrekt. Er is geen contra-indicatie voor chinolon antibiotica. Patiënte kreeg uitleg over het verschil tussen bijwerkingen en allergie en de relevantie hiervan.

BESPREKING

De symptomen (urticaria en tensiedaling), de ernst van de klachten, de tijdsrelatie (binnen tien min) en positieve ICT in casus 1 passen bij een IgE-gemedieerde allergische geneesmiddelenreactie

(immediate Type I volgens Gell en Coombs). Bij reacties tijdens anesthesie is het aan te bevelen om altijd het anesthesieprotocol op te vragen om volledig en correct zicht op alle geëxposeerde geneesmiddelen en de symptomen tijdens de reactie te hebben. Zonder deze informatie waren bij deze patiënt niet de juiste geneesmiddelen getest. De actuele internationale richtlijn¹ adviseert om compleet allergologische diagnostiek (SPT, ICT, bij negatieve huidtesten indien mogelijk provocatiestesten) met alle gebruikte geneesmiddelen te doen inclusief SPT voor latex en chloorhexidine, idealiter 4-6 weken na het incident. De associatie tussen anafylaxie tijdens narcose en (nog) niet gediagnosticeerde mastocytose blijkt laag (enkele casuïstieken).^{2,3} Er wordt wel geadviseerd om bij patiënten met anafylaxie tijdens narcose zowel een huidinspectie te doen als een basale serumtryptase te bepalen om mastocytose uit te sluiten.⁴ Een lopend Europese multicenter studie onderzoekt tegenwoordig dit onderwerp.

Intracutane huidtesten voor diagnostiek van IgE-gemedieerde reacties met beta-lactaam antibiotica hebben een hoge specifiteit.^{5,6} Bij de patiënt kon een Type I-allergie voor cefazoline (eerstegeneratiecefalosporin) als oorzaak voor de anafylactische reactie tijdens narcose hierdoor worden geïdentificeerd. Bij iedere aangetoonde geneesmiddelenallergie dient men potentiële kruisallergie te overwegen en het advies hierop aan te passen. In dit geval van een IgE-gemedieerde allergie voor cefazoline is er een potentieel risico op reacties op andere eerste- en tweedegeneratiecefalosporines, penicilline en amoxicilline (< 20%) en carbapenems (< 1%). Recente onderzoeken baseren deze kruisreactiviteit eerder op epitoopovereenkomsten in de R1- of R2-zijketen dan in de beta-lactamring.⁷ Het laatste verklaart ook het relatieve lage percentage van kruisovergevoeligheid van cefalosporines en penicillines. De hoge doelmatigheid van penicillines en de relatief lage kans op kruisallergie met cefalosporines rechtfraagt aanvullende diagnostiek met intracutane testen en provocatie om een allergie voor penicilline en amoxicilline uit te sluiten. De kans op kruisreactiviteit tussen verschillende eerste- en tweedegeneratie-



cefalosporines is afhankelijk van structuurovereenkomsten van R1- en R2-zijketens. De indicatie voor diagnostiek kan worden bepaald door de individuele patiënt, vooral voor welke cefalosporines een behandelindicatie bestaat of verwacht wordt.

Anders dan bij de voorafgaande casus passen de symptomen en tijdsrelatie (binnen twee dagen) in casus 2 bij een T-cellgemedieerde allergische geneesmiddelenreactie (vertraagd Type IV volgens Gell en Coombs). Dit kan worden bevestigd met een positieve late aflezing van de ICT met amoxicilline. Voor huidtesten bij de diagnostiek van vertraagd-typereacties op antibiotica kunnen plakproeven en/of intracutane testen, mits het middel in oplosbare vorm beschikbaar is, worden toegepast. Wat betreft antibiotica wordt de betrouwbaarheid van intracutane testen hoger geschat dan die van plakproeven.^{6,8} Ook de combinatie van beide testen kan overwogen worden. Anders dan bij type I-reacties is bij type IV-allergische reactie op amoxicilline de kans op kruisreactiviteit met cefalosporines nihil, kruisreactiviteit met penicilline is mogelijk maar laag.⁶ De kruisreactiviteit lijkt ook hier te berusten op zijketenhomologie. Bij milde type IV-reacties zoals een maculopapuleus exantheem is het afwegen van mogelijke kruisallergie of diagnostiek hiervan minder relevant dan bij ernstige type IV-reacties (zoals AGEP, TEN en DRESS). Ook kan bij milde reacties worden overwogen om bij sterke therapeutische behoefte het betreffende middel wel te gebruiken en de te verwachten reactie te accepteren en symptomatisch te behandelen.

Daarnaast illustreert deze casus de beperkingen van de diagnostische huid- en provocatietesten.

Huidtesten kunnen fout-negatief (lage sensitiviteit) en zoals in deze casus (vroege aflezing van ICT met ciprofloxacin) fout-positief zijn (lage specifiteit). Vooral vroege aflezingen kunnen, met name bij geneesmiddelen met histaminevrijmakende eigenschappen, fout-positieve reacties tonen. Het toepassen van huidtestprotocollen met een zo hoog mogelijke graad aan validatie is essentieel. Soms kan het nodig zijn om gezonde controles mee te testen. Ook al wordt een provocatietest als de gouden standaard beschouwd, kan de uitkomst hiervan onduidelijk zijn en sterk worden beïnvloed door nocebo-effecten bij de patiënt (inductie van symptomen door negatieve verwachting).⁹ Provocatiestesten met geneesmiddelen zijn à priori gevoelig voor nocebo-effecten, omdat de patiënt eerdere speci-

fieke klachten associeert met het geneesmiddel.¹⁰ Daarom wordt geadviseerd om standaard gebruik te maken van placebogecontroleerde provocaties. Bij vertraagde geneesmiddelenreacties (immunologisch of farmacologisch) met een lang tijdsinterval is dit in de klinische praktijk niet altijd haalbaar zonder de provocatie duidelijk te verlengen en de doelmatigheid ter discussie te stellen. Wel is het belangrijk om van placebogecontroleerde geneesmiddelenprovocaties gebruik te maken bij patiënten die tevooren als potentieel nocebogevoelig kunnen worden geïdentificeerd.

LITERATUUR

1. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:442-53.
2. Bilo MB, Frontini F, Massaccesi C, Cinti B, Antonicelli L. Mast cell diseases and the severity and course of intraoperative anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:175-6.
3. Renaud V, Goudet V, Mouton-Faivre C, Debaene B, Dewachter P. Case Report: perioperative immediate hypersensitivity involves not only allergy but also mastocytosis. *Can J Anaesth* 2011;58:456-9.
4. Brockow K, Bonadonna P. Drug allergy in mast cell disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:354-60.
5. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, tanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-12.
6. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am* 2010; 94:805-20, xii.
7. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:131-42.
8. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2008;38:185-90.
9. Colloca L, Miller FG. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med* 2011;73:598-603.
10. Liccardi G, Senna G, Russo M, Bonadonna P, Crivellaro M, Dama A et al. Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:104-7.

SAMENVATTING

De evaluatie van snelle of vertraagde geneesmiddelen-reacties is een algoritme, waarbij het verwachte pathomechanisme in anamnese, huidtesten en eventueel provocatiestesten gereproduceerd wordt ter bevestiging of uitsluiting van de diagnose. De diagnostische waarde van in-vitrotesten is tegenwoordig zeer laag. SPT en ICT worden gebruikt om snelle reactietypen te onderzoeken, terwijl laat afgelezen ICT en plakproeven zinvol zijn in de diagnostiek voor vertraagde reacties. De sensitiviteit van deze testen is niet 100% waardoor provocatiestesten nood-

zakelijk blijven. Hierbij is het belangrijk zich bewust te zijn van nocebo-effecten, en gebruik van placebo te overwegen.

TREFWOORDEN

geneesmiddelenovergevoeligheid – diagnostiek – huidtest – provocatiestest

KEYWORDS

drug hypersensitivity – diagnostic – skin test – provocation test



KENNISQUIZ

Dermatopathologie

P.K. Dikrama¹, T.Middelburg¹, A.M.R. Schrader² V. Noordhoek Hegt³

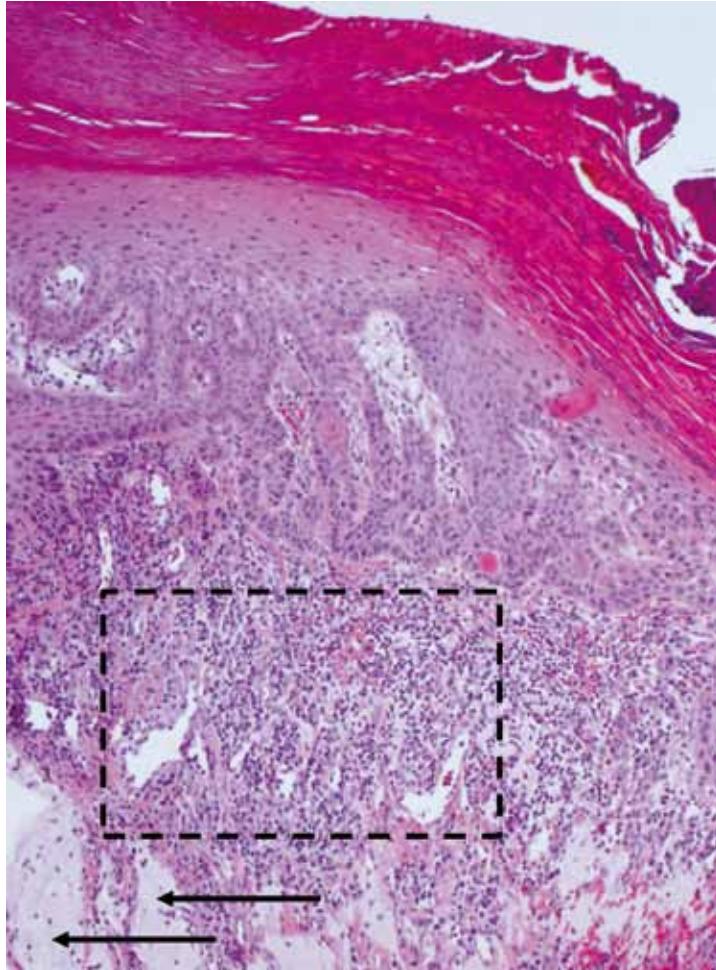
- ¹ Afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.
- ² Afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ³ Afdeling Klinische pathologie, Pathan/ Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam en Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

In de kennisquiz over dermatopathologie komen veel voorkomende dermatosen en huidtumoren aan bod. Om het accent te leggen op de histologie worden klinische gegevens niet vermeld. Iedere



Figuur 1.

quiz-bespreking wordt afgesloten met een tabel 'Van kliniek naar histologie' waarin de samenhang tussen kliniek en histopathologie wordt verklaard.

De antwoorden vindt u op pagina 55.

CASUS 13

Vragen behorende bij figuur 1.

1. Dit is een afwijking uitgaande van cellen van de:
 - a. epidermis
 - b. adnexen
 - c. dermis
 - d. overig
2. Welke beschrijving past het beste?
 - a. hemorrhagische crust met reactieve epidermale hyperplasie en dermale proliferatie van bloedvaten
 - b. hyperchromatische dermale tumor met mucineus stroma en reactieve epidermale veranderingen
 - c. acanthose, verlengde reteliisten zonder atypie en vorming van pseudohoorncysten
 - d. atypische basale proliferatie met hyper- en parakeratose en reactief onstekingsinfiltraat
3. Wat wordt weergegeven met de zwarte pijlen?
 - a. Mucine
 - b. elastosis solaris
 - c. dermaal oedeem
 - d. fibrine
4. Wat wordt in het kader weergegeven?
 - a. basaloïde tumor met retractiespleet
 - b. rondkernig ontstekingsinfiltraat met verwijde capillairen en erytrocytenextravasatie
 - c. merkelcellen met vaso-invasieve groei
 - d. dermaal invasieve proliferatie van atypische keratinocyten met verwijde capillairen en erytrocytenextravasatie
 - e. lobulaire profileratie van niet-atypische capillairen met infiltraat en erytrocytenextravasatie
5. De histologische bevindingen passen het beste bij:
 - a. actinische keratose
 - b. lentigo solaris
 - c. plaveiselcelcarcinoom
 - d. merkelcelcarcinoom
 - e. granuloma pyogenicum



ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Autoloog huidsubstituut voor therapieresistente ulcera Retrospectieve analyse omtrent veiligheid, toepasbaarheid en effectiviteit

C.S Blok¹, M.C. Mooij², E.M. de Boer¹

¹. Afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

². Centrum Oosterwal, Alkmaar

Correspondentieadres:

Chantal S. Blok

E-mail: cs.blok@vumc.nl

Chronische ulcera zijn ulcera die ten minste drie maanden geen genezingstendens vertonen, ondanks optimale standaardtherapie conform internationale richtlijnen. Dit retrospectieve onderzoek evalueert de veiligheid en effectiviteit van een autoloog, dermaal-epidermaal huidsubstituut voor de behandeling van chronische (arterio-)veneuze, decubitus of postoperatieve ulcera.

METHODE

Gedurende vijf jaar werden chronische ulcera ([arterio-)veneus, decubitus of postoperatief] in zeven Nederlandse (medische) centra behandeld met een eenmalige applicatie van gekweekte autologe huid.

De patiënten werden voor deze retrospectieve analyse geïncludeerd als: 1) de ulcera langer dan 12 weken bestonden en geen genezingstendens vertoonden ondanks optimale standaardtherapie; 2) er een follow-upperiode van 24 weken was na applicatie van het huidsubstituut waarbij gedurende deze periode geen andere interventies plaatsvonden. Van de 99 ulcera (83 patiënten) behandeld met het autologe huidsubstituut voldeden 66 ulcera (54 patiënten) aan deze criteria.¹

Het autologe huidsubstituut (afmeting 2,5 x 1,4 cm) bestaat uit een volledig gedifferentieerde epidermis op een acellulaire donordermis waarin patiënteneigen fibroblasten zijn ingezaaid.² Het wordt geconstrueerd van twee 3 mm biopten afgenoem van de buik of het bovenbeen van de patiënt.

Wondbedvoorbereiding bestond ofwel uit gecontroleerde negatieve druktherapie (V.A.C., KCI Medical, San Antonio, TX, VS) gedurende 5 dagen in de klinisch behandelde groep ofwel uit applicatie van acellulaire dermis (5-7 dagen in de poliklinische groep). Acellulaire dermis is glycerol gepreserved allograft (GPA, Euro Tissue Bank, Beverwijk, Nederland) dat herhaaldelijk is gewassen met HBSS om de donorcellen eruit te halen (Sigma, St. Louis, MO, VS).

Wekelijks werden de patiënten op de polikliniek gezien voor wondcontrole. Wondcontrole bestond uit: verwijderen verband (compressietherapie), reinigen van de wond (kraanwater) en aanbrengen van zilversulfadiazine creme (Flammazine, Solvay Pharmaceuticals S.A., Brussel, België), vetcazen of een antimicrobiëel verband met zilver (Aquacel® Ag, Convatec Inc., Skillman, NJ, VS). Afhankelijk van het oedeem werd compressietherapie met een zwachtel met korte rek (Panelast®, Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG, Duitsland) of therapeutisch elastische kousen gegeven. 66 ulcera (grootte: 0,75-150 cm²; duur: 0,25-32 jaar) werden na een eenmalige behandeling met het huidsubstituut gevolgd gedurende 24 weken. Genezingsduur, bijwerkingen en recidieven tot een jaar na volledig herstel werden geregistreerd.

RESULTAAT

Na 24 weken waren 36/66 ulcera (55%) volledig genezen en tevens liet 29% van de ulcera een aanzienlijke afname in wondgrootte zien (wondreductie: 50%-99%). Het inerte wondbed werd gestimuleerd tot genezing door continue afgifte van groeifactoren en chemokines door het autologe huidsubstituut.³ In de groep waarbij de ulcera volledig genezen waren, werd er geen verschil waargenomen tussen de wondbedvoorbereiding met negatieve druktherapie met opname in het ziekenhuis versus de poliklinische behandeling met acellulaire



Figuur 1. Open been wond.



Figuur 2. Applicatiestukjes gekweekte eigen huid.



Figuur 3. Week 24 - wondgenezing.

Bron: Centrum Oosterwal, drs. M.C. Mooij en S.A. Gauw

dermis. Een jaar na volledige wondsluiting waren 32/36 (88%) van de genezen ulcera beschikbaar voor follow-up, waarvan 27/32 (84%) ulcera nog steeds gesloten waren. Er werd slechts één mogelijk gerelateerde bijwerking geregistreerd (kortdurend erytheem).

CONCLUSIE

Deze retrospectieve analyse toont aan dat het autologe huidsubstituut een veilige behandeling biedt en effectief lijkt voor chronische ulcera van uiteenlopende origine waarbij de huidige standaardtherapie niet geleid heeft tot wondsluiting. Er is geen verschil in eindresultaat tussen de poliklinische behandeling of de behandeling met korte opname. Het behandelen van patiënten met chronische ulcera met gekweekte eigen huid kan met goed resultaat in een poliklinische setting uitgevoerd worden. In een multicenter gerandomiseerde poliklinische trial wordt nu de effectiviteit van de gekweekte autologe huid (Tiscover®) vergeleken met acellulaire dermis bij patiënten met chronische (arterio) veneuze ulcera. Voor meer informatie over de trial ga naar: <http://www.vumc.nl/afdelingen/dermatologie/onderzoek/openbeenwonden/>

DANKWOORD

Het onderzoek en het artikel was niet tot stand gekomen zonder de medewerking van:
Liselot Vink¹, Catherine van Montfrans¹, Henk M. van den Hoogenband¹, Stefanie A. Gauw², Jos A.F.P.M Vloemans³, Ineke Bruynzeel⁴, Aleid van der Kraan⁵, Joop Kuik⁶, Taco Waaijman¹, Rik J. Schepers⁷, Susan Gibbs^{1,8}.

¹Afdeling Dermatologie, ⁶Afdeling Epidemiologie & Biostatistiek en ⁷Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam, Nederland; ²Centrum Oosterwal, Alkmaar, Nederland; ³Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk, Nederland; ⁴Groene Hart Ziekenhuis, Gouda, Nederland; ⁵Waterland Ziekenhuis, Purmerend, Nederland; ⁸Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA), Nederland.

LITERATUUR

1. Blok CS, Vink L, Boer EM de, Montfrans C van, Hoogenband HM van den, Mooij MC, et al. Autologous skin substitute for hard-to-heal ulcers: Retrospective analysis on safety, applicability, and efficacy in an outpatient and hospitalized setting. *Wound Repair Regen*. 2013 Sep-Oct;21(5):667-76.
2. Gibbs S, Hoogenband HM van den, Kirtschig G, Richters CD, Spijkstra SW, Breetveld M, et al. Autologous full-thickness skin substitute for healing chronic wounds. *Br J Dermatol* 2006;155:267-74.
3. Spijkstra SW, Breetveld M, Rustemeyer T, Schepers RJ, Gibbs S. Wound-healing factors secreted by epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts in skin substitutes. *Wound Repair Regen* 2007;15:708-17.



QUIZ

Dermatoscopie

I. Koelemij, N.A. Kukutsch

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N.A. Kukutsch

E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl

Voorheen hebt u voornamelijk gepigmenteerde / melanocytaire dermatoscopische afwijkingen beoordeeld in de quiz. In deze nieuwe reeks van tien quizcasus willen wij andere dermatologische aandoeningen bij u onder de aandacht brengen, waarbij het dermatoscopische beeld van aanvullende diagnostische waarde kan zijn.

De oplossingen en toelichting kunt u vinden op pagina 57.

CASUS 4

Vraag 1. Welke structuur is zichtbaar bij het blauwe pijltje?

- a. Uitroepenhaar
- b. Kurkentrekkerhaar
- c. Komma haar
- d. Cirkelhaar
- e. Afgebroken haar



Figuur 2. Dermatoscopisch detail van de hoofdhuid.



Figuur 1. Jongetje, 6 jaar.

Anamnese: Sinds twee jaar lichte jeukklachten op de hoofdhuid. Voorgeschiedenis: Blanco.

Vraag 2. Welke structuur wordt door de groene pijl aangewezen?

- a. Uitroepenhaar
- b. Kurkentrekkerhaar
- c. Komma haar
- d. Cirkelhaar
- e. Afgebroken haar

Vraag 3. Welk type haar wordt met de rode pijl aangegeven?

- a. Uitroepenhaar
- b. Kurkentrekkerhaar
- c. Komma haar
- d. Cirkelhaar
- e. Afgebroken haar

Vraag 4. Wat is uw diagnose?

- a. Telogene effluvium
- b. Alopecia areata
- c. Alopecia androgenetica
- d. Chronische discoïde lupus erythematoses
- e. Frontal fibrosing alopecia
- f. Lichen planopilaris
- g. Folliculitis decalvans
- h. Centrale centrifugale cicatriciële alopecia
- i. Congenitale hypotrichosis
- j. Kerion celsi
- k. Tinea capitis
- l. Trichotillomanie
- m. Tractie alopecia



VERENIGING

BESTUUR

Toekomst van de Dermatologie

Guus Kuiters¹, Tamar Nijsten²

¹. Voorzitter werkgroep Toekomst van de Dermatologie

². Voorzitter NVDV

Het zorglandschap in Nederland verandert snel. Zoals alle medisch specialisten zullen ook dermatologen een andere positie gaan innemen in het veld van hulpverleners.

Het rapport *De Medisch Specialist 2015* van de OMS geeft in algemene zin goed weer wat de huidige stand van zaken is van de medisch specialistische zorg in Nederland. Hierbij ligt de focus op de veranderingen en uitdagingen voor de toekomst. Het bestuur van de NVDV besloot mede naar aanleiding van dit rapport een werkgroep te installeren met als opdracht dit landschap ook voor de dermatologie in kaart te brengen (Guus Kuiters, voorzitter, Folkert Blok, Amber Goedkoop, Willemijn Hovius, Roland Koopman, Marcus Muche, Tamar Nijsten en Maurice van Steensel). Deze werkgroep stelde een rapport op dat thans zijn weg vindt binnen onze eigen gelederen.

De werkgroep gebruikte het gedachtegoed van *De Medisch Specialist 2015* als uitgangspunt en probeerde dit te vertalen naar toekomstige ontwikkelingen van de dermatologie. Dit rapport *Toekomst van de Dermatologie* vormt daarmee een verdieping naar de wereld van de dermatoloog, waarin aan de hand van een sterkte-zwakteanalyse van het huidige functioneren de pijlers worden benoemd waarop de dermatologie zich in de toekomst beter zou kunnen positioneren en profileren.

De inhoud van het vak blijft leidend, de opleiding in brede zin zowel van huisarts als dermatoloog speelt daarin een cruciale rol. Wij onderscheiden vier pijlers, ontleend aan en aansluitend op *De Medisch Specialist 2015*:

In pijler 1 **Transparante zorg** wordt de essentiële rol benadrukt van het verzamelen van data van door ons verrichte zorg. Transparantie in wat waarom gedaan wordt is een noodzaak. Het verzamelen van data in eigen beheer lijkt een logisch antwoord op die vraag. Weergave van de geleverde kwaliteit naar onze stakeholders is in deze tijd onontbeerlijk.

In pijler 2 **Zorg in Samenhang** wordt kort het belang van de e-healthontwikkelingen aangesneden, inclusief internetcommunity's en virtuele netwerken.

In deze pijler gaan we in op anderhalvelijnszorg, een concept dat nu in rudimentaire vorm met spreekuur doen in de huisartspraktijk is opgestart, maar verdere uitwerking en verdieping verdient. De valkuil is hier dat dermatologen in de eerste lijn worden gezogen met het verrichten van te veel triviale dermatologie. De traditionele lijnen van eerste, tweede en derde lijn zullen naar verwachting geleidelijk plaats maken voor een andere werkomgeving, met een grotere rol voor ketenzorg: expertisecentra. De weg naar taakherhuischikking is al lang ingeslagen, maar de rol van specifiek toegeruste en toegevoegde polikliniekmedewerkers, verpleegkundig specialisten, physician assistants en huidtherapeuten zal ongetwijfeld groter worden. Multidisciplinair werken op een zinvolle maar ook kosteneffectieve manier blijft een uitdaging.

In pijler 3 **Zorg in Levensfasen** wordt kort de rol van de dermatoloog bij preventie, ouderenzorg en *shared decision making* aangemerkt. Vooral de toegankelijkheid voor zorg aan ouderen in verzorgingscentra en verpleeghuizen is hierbij van belang, hoewel de zorg zich juist weer meer richting de thuissituatie beweegt.

In pijler 4 **Doelmatige Zorg** gaan we in op de items kosteneffectiviteitsstudies, zinnige zorg en onverzekerde zorg. Deze thema's vertonen onderlinge samenhang. We doen zelfs een voorstel voor een geheel nieuw element, het zogenaamde 'Eenmalig diagnostisch consult'.

Na deze vierdeling in pijlers zijn er nog twee onderwerpen waar wij een hoofdstuk aan wijden. In **Competenties voor de toekomst** gaan we in op de cruciale rol van de opleiding tot dermatoloog en de competenties die daarbij horen.

Ten slotte geven we een beknopt overzicht van de **Nieuwe organisatievormen** waarin dermatologen mogelijk gaan werken. Hierbij is geen beste variant te benoemen; de uiteindelijke keuze hangt vooral samen met de individuele wensen, mogelijkheden en structuur van waaruit men thans werkt.

De drijvende kracht achter dit alles staat als volgt geformuleerd in het rapport: "Belangrijk is dat de dermatoloog als medisch specialist zelf *in the lead* blijft en de regie niet uit handen geeft. Wat daarvoor nodig is? Uit de *comfort zone* komen en de uitdaging aangaan."



TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra¹

¹. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC, Utrecht

Correspondentieadres:

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

ANAMNESE

Een 58-jarige man, die vergezeld wordt door zijn echtgenote, vertelt dat zijn handpalmen roder worden. Ze zweten niet erg.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Bij onderzoek ziet u inderdaad roodheid van de handpalmen, vooral de hypothenar en de thenar en ook van de vingertoppen. Wanneer patiënt zijn han-

den weer omdraait, valt u een witte verkleuring van de nagels op. Deze blijkt bij alle vingers aanwezig. Opmerkelijk is dat de distale 2-3 millimeter van de nagel een normale kleur heeft.

VRAGEN

1. U bevestigt de al door de huisarts gestelde diagnose ERYTHEMA PALMARE. Welke aandoeningen kunnen aan dit erytheem ten grondslag liggen?
2. Is de nagelafwijking van differentieeldiagnostisch belang?
3. Wat wilt u nog van de patiënt weten en wat is uw werkdiagnose?
4. Welke andere dermatologische aandoeningen zou u bij deze patiënt nog meer kunnen aantreffen?

De antwoorden vindt u op pagina 59.



Figuur 1.



Figuur 2.



15th Annual scientific meeting of the
Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie
30 and 31 January 2014

At the 15th Annual scientific meeting of the NVED the ongoing scientific research in dermatology in the Netherlands will be presented.

PROGRAMME SUMMARY

Thursday 30 January 2014

- | | |
|---------------|---|
| 09.30 - 10.15 | Registration and welcome with coffee/tea |
| 10.15 - 10.25 | Opening by the chair of the NVED |
| 10.25 - 11.55 | Session I: Skin biology |
| 11.55 - 13.00 | Lunch |
| 13.00 - 13.45 | Guest Lecture by Prof. dr. Sue Gibbs (AMC/VUMC) |
| 13.45 - 15.00 | Session II: Immunology & Infection 1 |
| 15.00 - 16.00 | Poster session I |
| 16.00 - 17.00 | Session III: Immunology & Infection 2 |
| 17.00 - 17.45 | 16th general assembly of the NVED |
| 17.45 - 18.15 | Drinks |
| 18.15 - 20.00 | Diner |
| 20.00 - 21.00 | Guest Lecture by Prof. dr. Michiel Kleerebezem (<i>Wageningen-UR</i>) |
| 21.15 | Party |

Friday 31 January 2014

- | | |
|---------------|--|
| 09.00 - 10.15 | Session IV: Clinical studies and other 1 |
| 10.15 - 11.00 | Poster session II |
| 11.00 - 12.15 | Session V: Clinical studies and other 2 |
| 12.15 - 13.15 | Lunch |
| 13.15 - 14.00 | Guest Lecture by Prof. dr. Tamar Nijsten (<i>EMC</i>): |
| 14.00 - 15.30 | Session VI: Dermato-oncology/ Epidemiology |
| 15.30 - 15.40 | Awards for best presentation and poster |
| 15.40 | Closure |

FULL PROGRAMME

THURSDAY 30 JANUARY 2014

- 09.30 - 10.15 Registration and welcome with coffee/tea

- ## 10.15 - 10.25 Opening by the chair of the NVED

- 10.25 - 11.55 Session I: Skin biology

Session chairs: Marjon Pasmooij (UMCG), Abdoel el Ghalbzouri (LUMC)

- | | | |
|----|------------------------------------|--|
| 1. | Lenie van den Broek
<i>VUMC</i> | Differential response of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells, dermal fibroblasts and keratinocytes to burn wound exudates: potential role of skin specific chemokine CCL27 |
| 2. | Merel Oortveld
<i>RUMC</i> | Corneoconnectin: a novel skin-specific protein that interacts with LCE proteins and is induced upon skin barrier disruption |
| 3. | Grace Limandjaja
<i>VUMC</i> | Comparison of tissue-engineered normotrophic, hypertrophic and keloid scar models |
| 4. | Mireille Boink
<i>VUMC</i> | Cytokines (IL-6 and CXCL8) and the saliva derived peptide histatin are resistant to degradation by chronic wound exudates for many hours |
| 5. | Nicolas Bastidas
<i>LUMC</i> | Isolation and characterization of Lgr6+ epidermal stem cells from murine skin |
| 6. | Hanna Niehues
<i>RUMC</i> | Impact of Late Cornified Envelope (LCE) 3B and 3C deletion: more than just a loss of two proteins |



11.55 - 13.00 **Lunch**

13.00 - 13.45 **Guest Lecture by Prof. dr. Sue Gibbs (AMC/VUMC):**
“A scientific roller coaster towards scar free healing”

13.45 - 15.00 **Session II: Immunology & Infection I**

Session chairs: Lenie van den Broek (VUMC), Rick Hoekzema (AMC/VUMC)

- | | | |
|-----|--------------------------------------|--|
| 7. | Ellen van den Bogaard
<i>RUMC</i> | Crosstalk between keratinocytes and T-cells in a 3D micro-environment: a novel model to study inflammatory skin diseases |
| 8. | Romy Keijsers
<i>RUMC</i> | In vivo induction of cutaneous inflammation results in accumulation of extracellular trap forming neutrophils expressing ROR γ t and IL-17. |
| 9. | Ilona Kosten
<i>VUMC</i> | Technical advance: anti-CXCL12 inhibits mature LC migration in immuno-competent skin equivalents exposed to allergens |
| 10. | Carolien Wind
<i>AMC</i> | In vitro synergy determination for dual antibiotic therapy against resistant Neisseria gonorrhoeae using Etest® and agar dilution. |
| 11. | Hester Eppinga
<i>EMC</i> | The intestinal microbiota in patients with Crohn's disease and skin manifestations |

15.00 - 16.00 **Poster session I (with coffee/tea)**

- | | | |
|------|--------------------------------------|---|
| P1. | Nynke de Vrieze
<i>AMC</i> | Early incubating gonorrhoea and chlamydia infections in MSM with an indication for HIV post exposure prophylaxis (PEP) |
| P2. | Janneke Kessels
<i>MUMC</i> | Laser mediated photodynamic therapy: an effective alternative treatment for actinic keratosis: preliminary results of a randomised controlled trial |
| P3. | Carolien Wind
<i>AMC</i> | Nucleic acid amplification test (NAAT) diagnostics combined with delayed Neisseria gonorrhoeae cultivation of NAAT positive samples using the ESwab™ system – the solution for future gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance? |
| P4. | Maartje van Geel
<i>RUMC</i> | Effectiveness and safety of methotrexate in pediatric psoriasis: a prospective daily clinical practice study |
| P5. | Klazien Politiek
<i>UMCG</i> | Methotrexate treatment in severe atopic dermatitis; results from daily practice |
| P6. | Janine Dickinson-Blok
<i>UMCG</i> | Surgery under general anesthesia in HS: patient characteristics and outcomes |
| P7. | Deepak Balak
<i>EMC</i> | Addition of an oral histamine antagonist to reduce adverse events associated with fumaric acid esters in psoriasis treatment: A randomized double-blind placebo-controlled trial |
| P8. | Lisa Hoogendoorn
<i>RUMC</i> | The use of in vivo Reflectance Confocal Microscopy in clinical practice: prospective differentiation of difficult to distinguish nodular basal cell carcinomas and intradermal nevi |
| P9. | Roel Genders
<i>LUMC</i> | Assessing basal cell carcinoma subtype on biopsy: can we rely on it? |
| P10. | Jannie van der Helm
<i>AMC</i> | Genital carcinogenic HPV infections in Paramaribo, Suriname: Prevalence and determinants in an ethnically diverse population of women in a pre-vaccination era |
| P11. | Menne Bartelsman
<i>AMC</i> | Cost effectiveness of Gram stained smears in the management of urogenital gonorrhea among high risk patients of a Sexually Transmitted Infections Outpatient Clinic in Amsterdam |
| P12. | Wietske Christoffers
<i>UMCG</i> | Trends and developments in 24 years of patch testing |
| P13. | Wietske Christoffers
<i>UMCG</i> | Patch testing ascaridole as potential sensitizing component of tea tree oil |
| P14. | Emmilia Dowlatshahi
<i>EMC</i> | Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: The Rotterdam Study |
| P15. | Rixt Brouwer
<i>UMCG</i> | Associations between specific drugs and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of individual case safety reports from the WHO-Uppsala Monitoring Centre pharmacovigilance database. |

- P16. Merel Hamer
EMC
- P17. Nynke de Vrieze
AMC
- P18. Renée Richters
RUMC
- P19. Stéphanie Boonk
LUMC
- P20. Lisanne Secker
LUMC
- P21. Jeffrey Zweegers
RUMC
- P22. Mogbekeloluwa Danso
LUMC
- P23. Vincent van Drongelen
LUMC
- Risk factors for facial skin wrinkling: the Rotterdam Study
- Sexually transmitted infections in HIV- infected men who have sex with men (MSM), can we predict a new episode of STI?
- Sensitive skin in the Dutch population: identifying key characteristics and potential triggers
- EORTC study on biomarkers for Sézary syndrome
- The effect of a dermoscopy training course on the accuracy of primary care physicians in diagnosing pigmented lesions
- Development of the Psoriasis Treatment Registry of the Netherlands: PSOTRENTH
- Biopsy derived human skin equivalents maintain their epidermal characteristics after prolonged in vitro passaging
- Barrier properties of N/TERT based human skin equivalents

16.00 - 17.00 Session III: Immunology & Infection 2

Session chairs: Merel Oortveld (RUMC), Henry de Vries (AMC)

12. Malou Peppelman
RUMC
13. Dave Koole
UMCU
14. Laura Maehara
UMCG
15. Ilse Haisma
LUMC
- In vivo imaging of the dynamics of inflammatory cells in the skin by reflectance confocal.
- Evaluation of the atopy patch test (APT) as an in vivo model for the induction of eczema
- Epitope mapping of antibodies against desmoglein 1 and 3 in patients with leishmaniasis in Brazil
- Biofilms of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* on human epidermal models differ from those on polystyrene surfaces

17.00 - 17.45 16th general assembly of the NVED
17.45 - 18.15 Drinks
18.15 - 20.00 Dinner
20.00 - 21.00 Guest Lecture by Prof. dr. Michiel Kleerebezem (Wageningen UR):

"Host-Microbiota interactions, from microbial composition to function, and its impacts on host physiology"

21.30 Party
FRIDAY 31 JANUARY 2014
09.00 - 10.15 Session IV: Clinical studies and other 1

Session chairs: Thomas Rustemeyer (VUMC), Remco van Doorn (LUMC),

16. Katarzyna Gostyńska
UMCG
17. Jeroen Bremer
UMCG
18. Stefanie Lubbes
UMCG
19. Jorien van der Schaft
UMCU
20. Tjinta Brinkhuizen
MUMC
- Mutation in exon 1a of PLEC causes autosomal- recessive skin only epidermolysis bullosa simplex
- Antisense oligonucleotide mediated exon skipping as a potential therapeutic approach for recessive dystrophic epidermolysis bullosa.
- Contact allergy in children with and without atopic dermatitis; which are the frequent allergens?
- Kidney function during long-term treatment with Cyclosporin A in patients with severe atopic dermatitis. A topic dermatitis.
- Topical Diclofenac and Vitamin D as treatment for (micro)nodular and superficial basal cell carcinoma



10.15 - 11.00 Poster session II, including poster walk and presentation of selected posters

11.00 - 12.15 Session V: Clinical studies and other 2

Session chairs: Marie-Louise Schuttelaar (*UMCG*), Tjinta Brinkhuizen (*MUMC*)

- | | |
|--------------------------------------|--|
| 21. Arne Meesters
<i>AMC</i> | Mechanism and characteristics of fractional laser ablation crater development |
| 22. Ena Sokol
<i>UMCG</i> | Nanotomy of the Pemphigus patient skin and mucosa |
| 23. Lisa Komen
<i>AMC</i> | Autologous cell suspension transplantation using ReCell in segmental vitiligo and piebaldism patients: a randomised controlled pilot study |
| 24. Judith Thijs
<i>UMCU</i> | New biomarkers for disease severity in atopic dermatitis. |
| 25. Juul van den Reek
<i>RUMC</i> | Predictors of adalimumab drug survival in psoriasis differ by reason for discontinuation |

12.15 - 13.15 Lunch

13.15 - 14.00 Guest Lecture by Prof. dr. Tamar Nijsten (EMC):

"Intrinsic and extrinsic risk factors for keratinocytic cancer"

14.00 - 15.30 Session VI: Dermato-oncology/ Epidemiology

Session chairs: Nelleke Gruis (*LUMC*), Tamar Nijsten (*EMC*)

- | | |
|---|---|
| 26. Gerline van de Glind
<i>LUMC</i> | Quiescent stem cells targeted in skin carcinogenesis by low level UV exposure |
| 27. Wim Zoutman
<i>LUMC</i> | Genome-wide analysis of DNA methylation in Sézary syndrome |
| 28. Joris Verkouteren
<i>EMC</i> | Genome-wide association study identifies a novel candidate locus associated with risk of multiple basal cell carcinomas |
| 29. Jannie van der Helm
<i>AMC</i> | The role of Surinamese migrants in the transmission of Chlamydia trachomatis between Paramaribo, Suriname and Amsterdam, the Netherlands |
| 30. Roel Genders
<i>LUMC</i> | The presence of betapapillomavirus antibodies around transplantation predicts the development of skin cancer in organ transplant recipients |
| 31. Leonie Jacobs
<i>EMC</i> | Genome-wide association study identifies the association of IRF4 with actinic keratoses |

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:

Nelleke Gruis (*LUMC*), Michel van Geel (*MUMC*),
Patrick Zeeuwen (*RUMC*), Christianne Reijnders
(*VUMC*), Gilles Diercks (*UMCG*), Ellen de Haas
(*EMC*), Henry de Vries (*AMC*), DirkJan Huijnen
(*UMCU*)

Jury for presentation prize:

Sue Gibbs (*AMC/VUMC*), Hendri Pas (*UMCG*),
DirkJan Huijnen (*UMCU*)

Jury for poster prize:

Patrick Jansen (*RUMC*), Ewout Baerveldt (*EMC*),
Marjon Pasmooij (*UMCG*)

NVED board:

Joost Schalkwijk (Chairman; *RUMC*),
Marieke Seyger (Secretary; *RUMC*),
Michel van Geel (Treasurer; *MUMC*),
Phyllis Spuls (NVDV contact person; *AMC*),
Kees Tensen (Programme editor; *LUMC*)



ABSTRACTS

1. DIFFERENTIAL RESPONSE OF HUMAN ADIPOSE TISSUE-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS, DERMAL FIBROBLASTS AND KERATINOCYTES TO BURN WOUND EXUDATES: POTENTIAL ROLE OF SKIN SPECIFIC CHEMOKINE CCL27.

L.J. van den Broek^{1,5}, K.L. Kroese¹, T. Waaijman^{1,5}, M. Breetveld¹, S.C. Sampat-Sardjoeversad^{1,5}, F.B. Niessen^{2,5}, E. Middelkoop^{2,4,5}, R.J. Schepers³, S. Gibbs^{1,5,6}

Departments of ¹Dermatology, ²Plastic, Reconstructive and Hand Surgery and ³Pathology, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands;

⁴Association of Dutch Burn Centers, Beverwijk, the Netherlands; ⁵Research Institute MOVE, the Netherlands; ⁶Department of Oral Cell Biology, Academic center for dentistry (ACTA), Amsterdam, the Netherlands

Background: Cell-based regenerative medicine strategies towards tissue-engineered constructs are currently explored. Whereas cell-cell and cell-biomaterial interactions are extensively investigated, there are few studies which address how cultured cells will interact with mediators present within the wound bed. The aim of this study was to determine how adipose tissue-derived mesenchymal stem cells (ASC), dermal fibroblasts and keratinocytes will react when they come in contact with the deep cutaneous burn wound bed.

Methods: The profile of wound healing mediators present in burn wound exudates (BWE) was identified by ELISA. Next, the ability of BWE to activate ASC, fibroblasts and keratinocytes to stimulate the release of mediators involved in wound healing was assessed. To investigate further our observations, the effect of skin-specific CCL27 (present in BWE) was also studied.

Results: BWE contained many cytokines related to inflammation and wound healing. BWE activated both ASC and fibroblasts, but not keratinocytes, to increase secretion of CXCL1, CXCL8, CCL2 and CCL20. Only ASC showed significant increased secretion of VEGF and IL-6, although when the cells were incorporated in bi-layered skin substitutes these differences were less pronounced. A similar discrepancy between ASC and fibroblast monocultures was observed when rh-CCL27 was used instead of BWE.

Discussion: Taken together, these results indicate that fibroblasts and in particular ASC respond vigorously to factors present in the wound bed leading to increased secretion of angiogenesis/granula-

tion tissue formation factors. Our findings indicate the importance of taking into account interactions with the wound bed when developing therapies for difficult-to-close wounds.

2. CORNEOCONNECTIN: A NOVEL SKIN-SPECIFIC PROTEIN THAT INTERACTS WITH LCE PROTEINS AND IS INDUCED UPON SKIN BARRIER DISRUPTION.

M.A.W. Oortveld, F.F. Kersten, J. Eeftens, H. Niehues, I.M.J.J. van Vlijmen-Willems, P.L.J.M. Zeeuwen, J. Schalkwijk

Department of Dermatology, Nijmegen Center for Molecular Life Sciences, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, the Netherlands

Background/Aim: Deletion of the late cornified envelope (LCE) genes LCE3B and LCE3C has been identified as a risk factor for psoriasis. The LCE protein family consists of 18 members that are likely to be part of a protein network at the emerging cornified envelope. Identification of LCE interacting proteins might help to provide insight in the role of LCE proteins in stratum corneum formation and skin barrier function.

Materials and Methods: LCE3 group proteins were used as bait in yeast two-hybrid screens against a human epidermis library. Interactions were confirmed with co-immunoprecipitation in HEK293T cells. Expression of interaction partners was analyzed by qPCR and immunohistochemistry.

Results: We identified a novel protein, tentatively named ‘corneoconnectin’ as interacting partner of LCE3A, LCE3B and LCE3C in our screens. Interactions were confirmed in yeast and by co-immunoprecipitation. Moreover, we found that corneoconnectin interacts with all other LCE proteins, except LCE6A. Corneoconnectin is a highly conserved protein of unknown function. It is expressed specifically in skin and epithelia and localizes to the upper layers of the suprabasal compartment and stratum corneum. In submerged cultured keratinocytes, corneoconnectin expression levels were elevated upon treatment with coal tar or a mixture of psoriasis associated cytokines. Furthermore, its expression was induced upon tape stripping.

Discussion/Conclusion: We identified corneoconnectin as a novel player at the stratum corneum, that interacts with LCE proteins and is induced upon skin barrier disruption. Further characterization is required to elucidate its potential role in formation of the cornified envelope, and skin barrier formation and repair.



3. COMPARISON OF TISSUE-ENGINEERED NORMOTROPHIC, HYPERTROPHIC AND KELOID SCAR MODELS

G.C. Limandjaja¹, L.J. van den Broek¹, R.J. Schepert², F.B. Niessen³, S. Gibbs^{1,4}

Departments of ¹Dermatology and ³Plastic, Reconstructive and Hand Surgery VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands;

²A-Skin BV, Amsterdam, the Netherlands;

⁴Academic Center for Dentistry (ACTA), Amsterdam, the Netherlands

Background: Abnormal scars (hypertrophic scars and keloids) can have a significant physiological (limited joint mobility) and psychological (especially the face) impact on quality of life. The aim of this study was to identify differences in the pathogenesis of the different scar types with the aid of physiologically relevant tissue-engineered scar

Materials and Methods: Epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts from normal healthy skin and scars (normotrophic, hypertrophic, keloid) were used to construct skin-equivalents (SE). Keloid scars were further subgrouped into periphery, superficial-center, deep-center and surrounding-normal-skin regions. Read-out parameters were: contraction; epidermal and dermal thickness; epidermal differentiation, activation and proliferation (keratin 10, keratin 17, Ki67); myofibroblasts (α -smooth-muscle-actin); wound healing mediator secretion (CCL27, IL-18, HGF, IL-6, CXCL8, CCL2, CCL5, VEGF, CXCL1).

Results: Both hypertrophic and keloid SE showed increased contraction and dermal thickness compared to normal skin and normotrophic scar. Epidermal thickness was increased in SE containing central deep keloid fibroblasts. Myofibroblasts (α -SMA expression) were present in both hypertrophic and keloid SE, but was more abundant in SE containing central deep keloid fibroblasts. All SE showed normal epidermal differentiation, low levels of activation and normal epidermal proliferation. Wound healing mediators showed differential expression between abnormal scars and normal skin. Parameters for surrounding normal skin showed similarities to both distant normal skin and abnormal scars.

Discussion: Using tissue engineered scar models we have identified parameters which distinguish normal skin from abnormal scars. Importantly we have identified parameters which distinguish normotrophic scars from hypertrophic scars and keloids, and also which distinguish hypertrophic scars from keloids.

4. CYTOKINES (IL-6 AND CXCL8) AND THE SALIVA DERIVED PEPTIDE HISTATIN ARE RESISTANT TO DEGRADATION BY CHRONIC WOUND EXUDATES FOR MANY HOURS.

M.A. Boink¹, S. Roffel¹, J.G.M. Bolscher¹,

E.C.I. Veerman¹, S. Gibbs^{2,3}

¹Oral Biochemistry and ²Oral Cell Biology, ACTA, Amsterdam, the Netherlands; ³Dermatology, VUmc, Amsterdam, the Netherlands

Background: Proteases are present in the wound bed of skin ulcers and are thought to be partially responsible for delayed wound healing. Whereas many studies investigate the effect of proteases on extracellular matrix breakdown, no studies describe the effect of proteases on degradation of cytokines involved in wound healing. In this study we determined whether proteases present in exudates isolated from non-healing ulcers degrade typical inflammatory cytokines known to drive normal wound healing. In addition, the saliva derived peptide histatin was studied for its potential as novel skin wound healing therapeutic.

Methods: Human recombinant IL-6, CXCL8 and histatin-1 were incubated at 37°C for 96 hours in wound exudate (pool of five different chronic ulcers). At different time points samples were taken and analysed by capillary electrophoresis (CE) to determine the presence of breakdown products.

Results: IL-6, CXCL8 and histatins were stable in the absence of wound exudate. IL-6 was most stable in wound exudates, with degradation products being detected in the 48-72 hr samples. For CXCL8, degradation occurred somewhat faster (8-24 hr). Breakdown of the novel peptide histatin was similar to CXCL8 (8-24 hr).

Discussion: Surprisingly, cytokines and histatins were stable for many hours when incubated with wound exudates derived from therapy resistant ulcers. Since degradation was not initiated the first 8 hours, topical application of cytokines and/or the novel peptide histatin may provide alternative therapy for treating ulcers in the future. Currently the bioactivity in these first 8 hours of exposure of the cytokines and histatin is being confirmed.

5. ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF LGR6+ EPIDERMAL STEM CELLS FROM MURINE SKIN

A.N. Bastidas Torres, I. Ramos da Cunha Lima,

G.C. van de Glind, H.G. Rebel, F.R. de Gruijl,

C.P. Tensen

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

Background: Adult stem cells drive epidermal turnover, and because of their long life-span they are likely targets for accumulation of mutations



and initiation of skin cancer. This study is aimed at isolation and characterization of stem cells carrying the Lgr6 receptor, an enhancer of Wnt signaling through Frizzled, from the skin of hairless mice.

Methods: Epidermal cell suspensions were prepared from transgenic Lgr6-eGFP hairless mouse strains (Tg/Tg and Tg/wt). Cells were sorted on the basis of $\alpha 6$ integrin expression, while eGFP expression was used as a reporter of Lgr6 locus activation ("Lgr6+"). RT-qPCR on Axin2, cMyc and CycD1 mRNA (Wnt targets) was performed as a first characterization of the two sorted cell populations: $\alpha 6+/Lgr6-$ and $\alpha 6+/Lgr6+$.

Results: FACS sorting permitted the separation of $\alpha 6+/Lgr6-$ and $\alpha 6+/Lgr6+$ cells from murine skin. The percentage of Lgr6+ cells was higher in homozygous transgenic Lgr6-eGFP mice and these cells exhibited higher green fluorescence than heterozygous animals. A modest increase in the expression of the three Wnt pathway activation markers was detected in the heterozygous Lgr6+ cells compared to the Lgr6- populations.

Discussion: The isolation and purification of adult Lgr6+ stem cells from murine skin by FACS was successful. These cells with functional Lgr6 indeed displayed an increased Wnt signaling, which is considered a hallmark of stem cells. Thus, the Lgr6+ cells can be characterized further, and compared to possible Lgr6+ tumor stem cells.

6. IMPACT OF LATE CORNIFIED ENVELOPE (LCE) 3B AND 3C DELETION – MORE THAN JUST A LOSS OF TWO PROTEINS

H. Niehues, E.H. van den Bogaard, F.F. Kersten, I.M. van Vlijmen-Willems, D. Olthuis-Rodijk, J.G. Bergboer, P.L. Zeeuwen, J. Schalkwijk
Department of Dermatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands

Background/aim: Deletion of two LCE members, LCE3B and LCE3C, is commonly found in the general population, and is a risk factor for psoriasis. We hypothesized that in addition to the loss of expression of these structural proteins, the deletion could have transcriptional effects on the entire epidermal differentiation complex (EDC) locus of chromosome 1.

Materials and Methods: This hypothesis was addressed by qPCR analysis of a large number of EDC genes in keratinocytes from 26 donors with different LCE3B/C genotypes (LCE3B/C wt/wt, wt/del, del/del). This was performed under basal conditions or following stimulation with Th1, Th2 or Th17 cytokines. Additionally, we obtained LCE-specific monoclonal antibodies for protein studies.

Results: Expression of many LCE genes was found to be significantly increased in individuals carrying at least one deleted allele. This was not found to be the case for genes that were located more distant on the EDC complex, or genes on other chromosomes. Our analysis also revealed strong differential effects of Th2 (atopic dermatitis associated) and Th1/Th17

(psoriasis-associated) cytokines. Pan-LCE and LCE3 specific antibodies revealed that LCE proteins are expressed in differentiated cells of human epidermis and oral epithelia.

Conclusion/discussion: Bioinformatic analysis suggests that the deletion may remove important regulatory sequences that could partly explain our observations. A more detailed study of this phenomenon may lead to understanding how LCE3B/C deletion confers psoriasis risk. Our novel antibodies will be a useful tool for further studies at the protein level.

7. CROSSTALK BETWEEN KERATINOCYTES AND T-CELLS IN A 3D MICROENVIRONMENT: A NOVEL MODEL TO STUDY INFLAMMATORY SKIN DISEASES

E.H. van den Bogaard¹, G.S. Tjabringa¹, I. Joosten², M. Vonk-Bergers¹, E. van Rijssen², H.J. Tijsse², M. Erkens¹, J. Schalkwijk¹, H.J.P.M. Koenen²

¹*Department of Dermatology, ²Department of Laboratory Medicine, Laboratory of Medical Immunology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, the Netherlands*

Background: The interaction between keratinocytes and immune cells plays a major role in the development of inflammatory skin diseases like psoriasis and atopic dermatitis. Pharmacological intervention to inhibit T-cell derived pro-inflammatory mediators is an effective therapy in the treatment of psoriasis. Here, we present a novel model to study the interaction between keratinocytes and T-cells in a 3D micro environment, based on human skin equivalents populated with CD4+ T-cells.

Materials and Methods: Peripheral blood-derived CD4+ T-cells were activated and placed underneath the dermis of the human skin equivalents. After two and four days, epidermal morphology, keratinocyte gene and protein expression, and cytokine levels were analysed. We also used CD4+ polarized Th1 and Th17 cells in this setup.

Results: T-cell migration into the dermis initiated keratinocyte activation within two days, with hallmarks of a psoriasisiform inflammation after four days. Expression of epidermal psoriasis marker genes was upregulated, and pro-inflammatory cytokines and chemokines were highly expressed. Disturbed epidermal differentiation was shown by downregulated filaggrin expression and involucrin expression in the spinous layer. These effects were mediated via soluble factors produced by the T-cells. The psoriasisiform inflammation was also observed using Th1 and Th17 polarized CD4+ T-cells. We validated our model by treatment with anti-inflammatory drugs, which reduced the expression of pro-inflammatory cytokines and chemokines and suppressed the psoriasisiform inflammation.

Discussion/Conclusion: We propose that our T-cell driven inflammatory skin equivalent model has potential to study the pathogenesis of inflammatory skin diseases and may serve as a preclinical screening tool for anti-inflammatory drugs.



8. IN VIVO INDUCTION OF CUTANEOUS INFLAMMATION RESULTS IN ACCUMULATION OF EXTRACELLULAR TRAP FORMING NEUTROPHILS EXPRESSING RORYT AND IL-17

R.R.M.C. Keijzers^{1,3}, A.G.M. Hendriks^{1,3},
H.J.P.M. Koenen^{2,3}, I. Joosten^{2,3}, P.E.J. van Erp^{1,3},
P.C.M. van de Kerkhof^{1,3}

¹Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, the Netherlands;

²Department of Laboratory Medicine, Laboratory of Medical Immunology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, the Netherlands; ³Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i), Nijmegen, the Netherlands

Background: Clinical trials successfully using antibodies targeting IL-17 in psoriasis support the importance of IL-17 in the pathophysiology of this disease. However, there is debate concerning the source and dynamics of IL-17 production in the inflamed skin.

Methods: Here we characterized IL-17-producing immune cells over time, utilizing two established in vivo models of human skin inflammation that share many histological features with psoriasis, i.e. leukotriene B₄ (LTB₄) application ($n=10$) and tape-stripping ($n=10$). Skin biopsies were taken in healthy volunteers at 5–6 consecutive time-points after the application of LTB₄ or after tape stripping and were processed for immunohistochemistry. Additionally, cell suspensions were made out of biopsies.

Results: Both treatments revealed a clear influx of neutrophils and T cells. Staining for IL-17 revealed that the majority of IL-17 was expressed by neutrophils and mast cells, in both models. Neutrophils, but not mast cells, co-expressed the IL-17 associated transcription factor RORyt and were able to form extracellular traps (NETs). While the presence of mast cells remained steady during the skin inflammatory process, the presence of neutrophils was clearly dynamic in time.

Conclusions: Therefore, it is attractive to hypothesize that IL-17+/RORyt+ neutrophils contribute to human skin inflammation in vivo and possibly to the pathogenesis of skin diseases such as psoriasis. Surprisingly, T cells represented a minority of the IL-17 expressing cell population. These observations challenge the classical opinion that IL-17 is predominantly associated with T cells in skin inflammation.

9. TECHNICAL ADVANCE: ANTI-CXCL12 INHIBITS MATURE LC MIGRATION IN IMMUNO-COMPETENT SKIN EQUIVALENTS EXPOSED TO ALLERGENS

I.J. Kosten¹, S.W. Spiekstra¹, K. Ouwehand¹,

T.D. de Gruyj², S. Gibbs^{1,3}

Departments of ¹Dermatology and ²Medical Oncology VUmc Amsterdam, the Netherlands; ³Academic Center for Dentistry (ACTA) Amsterdam, the Netherlands

Background: We describe the first immuno-competent full thickness human skin equivalent model which can be used to investigate both mechanisms involved in LC maturation and migration after exposure to allergens or to irritants.

Method: We have made use of a novel tissue-engineered immuno-competent skin equivalent (SE) model that structurally and functionally resembles native human skin. It consists of a reconstructed epidermis containing human keratinocytes and Langerhans-like cells derived from the human MUTZ-3 cell line (MUTZ-LC) on a human fibroblast-populated dermis. The CD1a+ MUTZ-LC populate the entire epidermis at a similar density to that found in native skin.

Results: Topical exposure of SE to sub-toxic concentrations of the allergens NiSO₄ and Cinnamaldehyde and the irritants SDS and TritonX resulted in LC migration out of the epidermis towards the fibroblast populated dermal compartment.

After allergen exposure, a significant dose-dependent up-regulation of the DC maturation-related genes CCR7 and IL-1 β was observed indicative of LC maturation. IL-1 β was already upregulated in the epidermis, whereas CCR7 was only upregulated in the dermis, indicating that CCR7 upregulation may occur under influence of dermal fibroblasts. Neutralizing antibody to CXCL12 blocked the allergen induced migration, but not the irritant induced migration in a similar manner to that previously shown using intact ex vivo human skin.

Discussion: The mechanisms involved in LC migration in intact human skin are reproduced in this skin model. This now validated immuno-competent human skin model provides a unique reproducible research tool to study human Langerhans cell biology *in situ* under controlled *in vitro* conditions.

10. IN VITRO SYNERGY DETERMINATION FOR DUAL ANTIBIOTIC THERAPY AGAINST RESISTANT NEISSERIA GONORRHOEAE USING ETEST® AND AGAR DILUTION

C.M. Wind^{1,2}, H.J.C. de Vries^{1,2,3}, A.P. van Dam^{4,5}

¹STI outpatient clinic, Cluster Infectious Diseases, Public Health Service Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ²Department of Dermatology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ³Center for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, RIVM), Bilthoven, the Netherlands; ⁴Public Health Laboratory, Cluster Infectious Diseases, Public Health Service Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ⁵Department of Medical Microbiology, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis general hospital, Amsterdam, the Netherlands

Background: Antimicrobial resistance (AMR) of *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) is increasing. Recent AMR to extended-spectrum cephalosporins caused the recommendation of dual therapy with azithromycin (AZ) and ceftriaxone (TX). We used



2 methods to study in vitro synergy of recommended and new antibiotic combinations.

Methods: We tested 15 Ng strains, using both Etest and agar dilution checkerboard methods. New combinations of cefixime with AZ, ertapenem, gentamicin and moxifloxacin were also tested on 11 stains with the Etest method. All tests were performed in duplicate. Using the minimal inhibitory concentration (MIC) we calculated fractional inhibitory concentration indexes (FICI) as follows: FICI = (MIC antibiotic 1 in combination / MIC antibiotic 1 alone) + (MIC antibiotic 2 in combination / MIC antibiotic 2 alone). Synergy was defined as a FICI ≤ 0.5 .

Results: Using Etest we found no synergy for any of the used combinations. The median FICI for all combinations varied between 0.73 and 1.18. No antagonism was found. The median FICI for AZ+TX was 1.10 (0.58-2.00). Using agar dilution for AZ+TX we found synergy for only 2 of 15 strains (FICI: 0.16 and 0.5). The median FICI for all strains was 0.63 (0.16-1.01). In the TX resistant F89 strain, adding AZ to TX could not lower the TX MIC below the EUCAST resistance breakpoint.

Conclusion: The recommended dual therapy against Ng (AZ+TX) showed no in vitro synergy using either the Etest or the agar dilution method. Other combinations of antibiotics showed no indication of in vitro synergy using the Etest method.

11. THE INTESTINAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE AND SKIN MANIFESTATIONS

H. Eppinga¹, E. Caljouw², C.J. van der Woude², M.P. Peppelenbosch², S.R. Konstantinov², H.B. Thio²

Departments of ¹Dermatology and ²Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, the Netherlands

Background: The causal relationship between the composition of the intestinal microbiota and Crohn's disease (CD) is increasingly recognized. Typically, a decreased overall diversity, together with a high incidence of pathobionts and a low abundance of beneficial bacteria is associated with CD. At this point, however, it is unclear if CD patients with skin manifestations have a different composition of intestinal microbiota as compared with CD patients without skin manifestations.

Methods: Faecal samples of the patients were analysed using a set of (q)PCR primers targeting the most abundant CD intestinal pathobionts and commensals. The presence of bacteria and fungi in 11 CD patients with skin manifestations was compared with the presence in 11 CD patients without skin manifestations.

Results: The abundance of the beneficial bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* was decreased a 100-fold in CD patients with skin manifestations as compared with CD patients without skin manifestations.

Conclusion: Depletion of the beneficial bacterium *F. prausnitzii* may play a profound role in the etiopathogenesis of the skin manifestations in CD. Further research is needed to establish the presumed protective role of *F. prausnitzii* against skin manifestations in CD patients.

12. IN VIVO IMAGING OF THE DYNAMICS OF INFLAMMATORY CELLS IN THE SKIN BY REFLECTANCE CONFOCAL

M. Peppelman, E.A.W. Wolberink, P.C.M. van de Kerkhof, M.J.P. Gerritsen, P. van Erp

Radboud University Medical Center, Department of Dermatology, the Netherlands

Background/Aim: Reflectance confocal microscopy (RCM) is an imaging tool that allows the visualization of cellular details without taking a biopsy. Currently, RCM is mainly used for diagnosis of skin cancer and follow-up of therapy. We questioned whether RCM can be used to study dynamic inflammatory processes in vivo and aimed to visualize the trafficking of inflammatory cells in psoriatic lesions and in the 5-lipoxygenase product leukotriene B₄ (LTB₄) skin inflammation model.

Materials and methods: RCM imaging of 12 psoriatic lesions was performed for seven consecutive days with a 24-hour time interval. Further, we topically applied LTB₄ on the skin of seven healthy volunteers. RCM imaging was performed before and direct after application of LTB₄ and for three consecutive days with a 24-hour time interval. 3mm biopsies were obtained in five volunteers. HE, CD3 and Elastase staining were performed for correlation to the RCM images.

Results: In psoriatic lesions a cyclic pattern of neutrophil migration was observed, the neutrophil-trafficking cycle was five to seven days. Topical application of LTB₄ resulted after 24-48 hours in the appearance of highly reflective cells in the upper epidermis corresponding to polymorphonuclear leukocytes (PMN). Later on, deeper in the dermis a few small highly reflective cells were found, corresponding to lymphocytes.

Discussion/conclusion: We established the dynamics and time-phasing of neutrophil migration in vivo in psoriatic lesions. Further, we showed the ability of RCM to visualize PMN and leukocytes in the LTB₄ inflammation model. These findings, demonstrate the usefulness of RCM in studying dynamic skin processes.

13. EVALUATION OF THE ATOPY PATCH TEST (APT) AS AN IN VIVO MODEL FOR THE INDUCTION OF ECZEMA

D. Koole¹, J. Landheer¹, K. MacIsaac², J. Mattson², T. McClanahan², R. de Waal Malefyt², E. Knol¹,

C. Bruijnzeel-Koomen¹, B. Giovannone¹, D. Hijnen¹

¹Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center Utrecht, the Netherlands; ²Merck Research Labs, Palo Alto, United States



Background: The current understanding of the pathogenesis of atopic dermatitis (AD) is largely based on results from studies using the Atopy Patch Test (APT) as an in vivo model for AD.

Methods: We sought to validate the APT as model for the induction of eczema by comparing APT skin biopsies to chronic lesional skin samples from individual AD patients. We performed a broad gene expression (microarray) analysis comparing APT and lesional AD skin.

Results: We found high levels of similarity in gene expression profiles between APT (24 and 48 hours) and lesional AD skin samples. Genes were clustered in modules of signaling pathways. In 9 out of 11 modules the overall gene regulation in APT and lesional skin occurred in the same direction, including cell cycle, IL4/IL13, IL17/IL22, and the interferon responsive genes. The analysis also showed several differentially regulated genes when comparing the APT samples to the lesional skin. A selection of 386 relevant genes was confirmed by PCR.

Conclusion: These results confirmed our hypothesis that the APT is an appropriate model for the induction of eczema in AD patients. In addition, we found differentially expressed genes in APT versus chronic lesional skin biopsies that may help us to explain the self-limiting nature of the APT. These latter genes may represent interesting new therapeutic targets.

14. EPITOPE MAPPING OF ANTIBODIES AGAINST DESMOGLEIN 1 AND 3 IN PATIENTS WITH LEISHMANIASIS IN BRAZIL

L.S.N. Maehara^{1,2}, J. Tomimori², S. Ura³,
M.F. Jonkman¹, H.H. Pas¹

¹Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands,

²Department of Dermatology, Federal University of São Paulo, Brazil, ³Department of Dermatology, Lauro de Souza Lima Institute, Brazil

Background: The autoimmune blistering disease pemphigus foliaceus (PF) is caused by IgG autoantibodies to the desmosomal cadherin desmoglein 1 (Dsg1). The extracellular part of Dsg1 consists of five domains called EC1 to EC5. Antibodies to EC1 and EC2 have been demonstrated to be pathogenic. Fogo selvagem (FS) is the endemic form of PF that was first described in Brazil. Its endemicity has been attributed to the presence of an environmental factor, particularly the black fly – antibodies formed to the insect's saliva would through molecular mimicry also recognize Dsg1. In the current etiopathogenetic model for FS healthy, susceptible, individuals would first develop non-pathogenic IgG1 antibodies to EC5, which through class switch and epitope spreading, would lead to pathogenic IgG4 antibodies to EC1 and EC2. Anti-Dsg3 may also be present and were shown to be pathogenic in mice; however patients rarely develop mucosal lesions, as in pemphigus vulgaris. Previously we have shown that antibodies to Dsg1 and 3 are also present in a high percentage

of leishmaniasis patients in Brazil. These patients do not have pemphigus lesions.

Methods: Here we have further characterized their sera by performing immunoprecipitation with recombinant swapped-domain Dsg molecules.

Results: We found that EC5 was the only EC of Dsg1 recognized by IgG in the sera (6/8 sera). Three patients recognized various domains of Dsg3. We conclude that, similar to FS, patients with leishmaniasis have non-pathogenic antibodies to Dsg1.

Discussion: The presence of Dsg3 antibodies was surprising, but as they are of low titer they probably do not cause disease.

15. BIOFILMS OF METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS ON HUMAN EPIDERMAL MODELS DIFFER FROM THOSE ON POLYSTYRENE SURFACES

E.M. Haisma^{1*}, M. den Reijer^{2*}, J. Willemse¹, P.H. Nibbering¹, W. van Wamel², A. El Ghalzbouri¹

¹Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands; ²Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands.

*contributed equally to this work.

Background: Staphylococcus aureus is responsible for a variety of infections; including skin wound infections and atopic dermatitis. The ability of (methicillin resistant) S. aureus (MRSA) to colonize skin wounds can be explained by the bacteria's virulence attributes, which include adhesive surface proteins, immune modulators, toxins, and by biofilm formation. The latter relates to the encapsulation of bacteria within an extracellular matrix, which is mainly studied on polystyrene surfaces (PS).

Methods: The aim of our study was to compare the expression of virulence attributes and biofilm development by MRSA on human skin and PS. For this purpose we measured the expression of 52 S. aureus antigens using a luminex based assay and assessed biofilm formation on these surfaces using scanning electron microscopy (SEM).

Results: MRSA adheres and multiplies both on PS and human epidermal equivalents (EE) as observed microbiologically. We found an enhanced expression of α -toxin, and the immune modulators FlipR, LukS and LytM by MRSA during colonization and biofilm formation on EE, but not on PS. Expression of the virulence attributes was confirmed by quantitative PCR and mass spectrometry. Furthermore, using SEM we observed that the adherence of MRSA on PS does not lead to the complete embedding of bacteria within an extracellular matrix, whereas on EE the bacteria were completely encapsulated.

Discussion: Our study showed for the first time a difference in biofilm development on EE and PS, observed by the presence of virulence attributes and morphology. This information could help us identify novel targets to fight biofilm-associated skin wound infections.



16. MUTATION IN EXON 1A OF PLEC CAUSES AUTOSOMAL-RECESSIVE SKIN ONLY EPIDERMOLYSIS BULLOSA SIMPLEX

K.B. Gostyńska¹, M. Nijenhuis¹, M. Pasman¹, K. Kernland-Lang², H.H. Lemmink³, G. Wiche⁴, M.F. Jonkman¹

¹Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands;

²Department of Dermatology, University of Basel, Basel, Switzerland; ³Department of Genetics, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands; ⁴Max F. Perutz Laboratories, Department of Biochemistry and Cell Biology, University of Vienna, Vienna, Austria

Background: PLEC has 8 tissue specific isoforms, which arise by alternate splicing. Isoforms 1, 1a, 1b and 1c are expressed in keratinocytes. To date, all PLEC mutations causing epidermolysis bullosa (EB) simplex were found in non isoform specific exons and commonly associated with muscular dystrophy. We studied a consanguineous family with two sisters having isolated cutaneous blistering suggesting EB. DNA sequencing revealed a homozygous non-sense mutation (c.46C>T;p.Arg16X) in exon 1 of the 1a isoform of PLEC.

Materials & Methods: Phenotype-genotype correlation was studied. Antigen-mapping and electron microscopy of skin samples was performed using both isoform specific and non-specific antibodies. Western blot analysis and immunofluorescence microscopy was performed on patient and control keratinocytes, control myocardium, and striated muscle samples.

Results: Skin disease started with foot blisters at walking age and became generalized at puberty. Mucous membranes were not affected. Screening for cardiomyopathy and muscle dystrophy showed no abnormalities. We found hypoplastic hemidesmosomes and an intra-epidermal 'pseudojunctional' split fitting EB simplex. The plectin epitopes shared by isoforms had unreduced expression in the epidermis but reduction in the BMZ. Plectin 1a was absent in epidermal basement membrane and cultured keratinocytes of patients. Plectin 1a was dubiously expressed in control myocardium and striated muscle.

Discussion: Here we report the first cases of autosomal-recessive EB simplex from isolated plectin 1a deficiency affecting skin, while mucous membranes, heart and muscle are spared. Our study reveals that plectin 1a is not the only plectin isoform present in epidermal BMZ and deficiency is insufficiently compensated by other isoforms.

17. ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDE MEDIATED EXON SKIPPING AS A POTENTIAL THERAPEUTIC APPROACH FOR RECESSIVE DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA

J. Bremer¹, P.C. van den Akker¹, M.F. Jonkman¹, A. Aartsma-Rus², A.M.G. Pasman¹

¹Center for Blistering Diseases, Department of Dermatology, University Medical Center Groningen and University of Groningen, the Netherlands;

²Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Background: Severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB-sev gen) is the most severe subtype of epidermolysis bullosa (EB) in adults. RDEB-sev gen is characterized by severe blistering and scarring of skin and mucosa due to cleavage just below the lamina densa. RDEB-sev gen is caused by bi-allelic null mutations in the type VII collagen gene COL7A1, the key component of the anchoring fibrils, which secure the attachment of the epidermis to the dermis. The disease phenotype of dystrophic EB is highly correlated to the expression levels of type VII collagen. Antisense oligonucleotides are modified oligomeric single-stranded RNA molecules that modulate the splicing mechanism. Because most exons of COL7A1 are in-frame and the triple-helical domain has a repetitive amino acid sequence, COL7A1 seems a perfect candidate for AON-mediated exon-skipping. In this study, we investigated the feasibility of AON-mediated exon-skipping as a potential therapeutic approach for RDEB-sev gen.

Methods: Primary control and patient fibroblasts and keratinocytes were transfected with specific AONs in vitro and analyzed for exon skipping at mRNA and protein level.

Results: When transfected, the AONs correctly localized in the cell nucleus. Exon skipping was induced upon transfection with specific AONs in both control and patient cells. Restoration of ~30% and 50% protein synthesis was observed in patient fibroblasts and keratinocytes, respectively.

Conclusion/Prospects: In this study, we induce revertancy in RDEB-sev gen patient cells with AON mediated exon-skipping. The next step will be in vivo studies in mice to determine the efficacy and safety of the systemic administration of the AONs.

18. CONTACT ALLERGY IN CHILDREN WITH AND WITHOUT ATOPIC DERMATITIS; WHICH ARE THE FREQUENT ALLERGENS?

S. Lubbes¹, T. Rustemeyer², M.L.A. Schuttehaar³, J.H. Silleveld Smitt⁴, M.A. Middelkamp-Hup⁴

¹University of Groningen, Groningen, the Netherlands;

²Department of Dermatology, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; ³Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands; ⁴Department of Dermatology, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands



Background: Data on contact allergies in children are poor. This study aims to identify the occurrence of contact allergies and relevance of allergens in children. This will allow better identification of potential sensitizers and improve patients' care in children.

Patients and methods: We retrospectively analyzed data of children aged 0-18 years, that were patch-tested with at least the European base line series between 1996-2013 in 3 University Hospitals across the Netherlands. Patchtesting was performed using the TRUE-test (n=322) and Trolab/Hermal/Chemotechnique allergens (n=690). Additional patch tests series were also analyzed.

Preliminary results: 1012 Children (male 38%, mean age 13 years) were included, of which 531 (52%) developed ≥1 positive reaction. The most frequent reactions were found to nickel (16.4%: 164/998), cocamidopropylbetaine (15.9%: 54/339), fragrancemix_I (9.8%: 99/1008), amerchol_L-101 (8.8%: 30/339) and woolalcohols (6.1%: 62/1009). In children with atopic dermatitis (AD) the most common reaction was to cocamidopropylbetaine, although this difference was not significant compared to children without AD. Reactions to woolalcohols were significantly more common in children with AD ($p=0.04$). Strikingly, significantly less positive reactions to woolalcohols were found testing with the TRUE-test (n=4) compared to testing with Trolab/Hermal/Chemotechnique patchtest preparations (n=55) ($p<0.01$).

Discussion/Conclusion: Woolalcohols and cocamidopropylbetaine frequently show positive patchtest reactions in children with AD and should be tested when a contact dermatitis is suspected in this population. Clinical relevance of these allergens is being analyzed. The difference in positive reactions to woolalcohols between TRUE-test and Trolab/Hermal/Chemotechnique patchtest preparations is striking and needs further investigation. This observation is especially important as the TRUE-test is easy to use in children, and these two allergens could therefore be missed in this population.

19. KIDNEY FUNCTION DURING LONG-TERM TREATMENT WITH CYCLOSPORIN A IN PATIENTS WITH SEVERE ATOPIC DERMATITIS

J. van der Schaft¹, A. van Zuilen², D. Hijnen¹, C. Bruijnzeel-Koomen¹, M. de Bruin-Weller¹

Departments of ¹Dermatology and Allergology and

²Nephrology and Hypertension, University Medical Center Utrecht, the Netherlands

Background/Aim: Cyclosporin A (CsA) is an effective drug in the treatment of patients with severe atopic dermatitis (AD). A limitation of CsA use is the risk on serum creatinine increase. However, kidney function data related to treatment duration and reversibility after discontinuation are lacking. The objective of this study was to investigate the course of serum creatinine levels during long-term CsA

treatment and after discontinuation of treatment in patients with severe AD.

Methods: A retrospective review of AD patients treated with CsA was performed.

Results: 176 episodes of CsA treatment were identified with a median duration of 280 days (interquartile range: 203-568). Mean of serum creatinine levels increased 6.5% compared to baseline during high dose CsA (5mg/kg) and 5.3% compared to baseline during intermediate dose CsA (1-3mg/kg). Serum creatinine levels increased >30% in 27 (15.3%) patients, resulting in dose adjustment. Patients showing >30% increase were significant older compared to patients with <30% increase (42.4 vs. 34.9 years; $p=0.006$). Follow-up data showed reversibility to baseline levels in all patients.

Discussion/Conclusion: CsA treatment results in an initial increase of serum creatinine levels, which then remain stable at intermediate dosage, and return towards baseline after discontinuation. Our data suggest a limited risk in the majority of patients treated with CsA. Higher age is a risk factor for serum creatinine increase of >30% compared to baseline. Upon prompt cessation in patients with >30% increase, creatinine returns towards pre-CsA levels. Therefore, prolonged CsA treatment of AD with frequent creatinine monitoring appears safe.

20. TOPICAL DICLOFENAC AND VITAMIN D AS TREATMENT FOR (MICRO)NODULAR AND SUPERFICIAL BASAL CELL CARCINOMA

T. Brinkhuizen^{1,2}, K.J.A. Frencken¹, M.L.S. Hoff¹, N.W.J. Kelleners-Smeets^{1,2}, A. zur Hausen³, M.P.J. van der Horst³, D. Rennspieß³, V.J.L. Winnepenninckx³, P.J. Nelemans⁴, M.A.M. van Steensel^{1,2,5}, K. Mosterd^{1,2}

¹Department of Dermatology; ²GROW-School for Oncology and Developmental Biology; ³Department of Pathology; ⁴Epidemiology, ⁵Clinical Genetics Maastricht University Medical Center, the Netherlands

Background: Basal Cell Carcinoma (BCC) is the most common malignancy in Caucasians and its incidence is still rising. Surgical excision is the gold standard for treatment of BCC, however excision may give disfiguring scars, causes high workload and high costs. Hence there is a need for less invasive, targeted and self-applicable treatments. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and vitamin D derivatives are able to target signaling pathways activated in BCC. We aimed to investigate whether topical application of both drug categories may serve as possible treatments for BCC.

Materials and methods: We performed a randomized controlled, open-label, investigator blinded intervention trial. Patients with histologically proven (micro)nodular (nBCC) (n=64) or superficial (sBCC) (n=64) BCC were randomized into four study arms (diclofenac-3% gel, calcitriol 3ug/g ointment, a combination of both or no topical treatment). The ointment(s) were applied twice daily under occlu-



sion for 8 weeks, then all tumors were excised and microscopically examined.

Results: There was complete tumor clearance in sBCCs treated with diclofenac [60,0%], ($p = 0.0005$) and a combination of diclofenac and calcitriol [43,8%], ($p = 0.007$) compared with controls. There was no significant difference between calcitriol and controls. In nBCC we found no significant difference among the three treatment groups versus controls. In all intervention groups mild to moderate application-site reactions were reported most commonly.

Conclusions: Based on these data we conclude that topical application of diclofenac-3% gel has promising effects for the treatment of sBCC. Additional immunohistochemical analysis will be performed to better comprehend the histological changes after topical treatment.

21. MECHANISM AND CHARACTERISTICS OF FRACTIONAL LASER ABLATION CRATER DEVELOPMENT

A.A. Meesters¹, A. Wolkerstorfer¹, R.M. Verdaasdonk²

¹Netherlands Institute for Pigment Disorders (SNIP), Department of Dermatology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands;

²Department of Physics and Medical Technology, VU University, Amsterdam, the Netherlands

Background/aim: Ablative fractional lasers are widely used in dermatology. Various laser parameters determine the shape of the ablation crater and the surrounding thermal damage zone. Aim of this study was to quantify the dynamic mechanical effects in relation to various parameters of ablative fractional lasers.

Materials & Methods: We conducted a series of comparative experiments with a CO₂, an Er:YAG and an Er,Cr:YSGG laser. The dynamic effects of variations in pulse duration, pulse energy and spot size on the spatial characteristics of ablation craters were assessed in a polyacrylamide gel model using a high speed camera.

Results: The use of short pulse durations and high pulse energies leads to the formation of deep and narrow ablation craters. At short pulse durations (<500μs) an explosive vapor bubble is observed that can be >4 times as wide as the final ablation crater. Differences between the Er:YAG and Er,Cr:YSGG laser are minimal, when irradiating at the same settings. Unexpectedly, the use of a 400μm spot leads to a narrower ablation crater than the use of a 200μm spot, when irradiating at a 60μs pulse duration.

Discussion/conclusion: Variations in pulse duration, pulse energy and spot size have significant effects on fractional ablation crater characteristics. With short pulse duration, mechanical distortion may occur. Larger spot sizes paradoxically give narrower ablation craters depending on pulse duration. These data may help clinicians and laser companies in their choice of appropriate laser settings and can

enhance awareness of the influence of laser settings on tissue effects in patients.

22. NANOTOMY OF THE PEMPHIGUS PATIENT SKIN AND MUCOSA

E. Sokol^{1,2}, D. Kramer², G.F. Diercks², J. Kuipers¹, M.F. Jonkman², H.H. Pas², B.N.G. Giepmans¹

¹Department of Cell Biology, UMCG, Groningen, the Netherlands; ²Department of Dermatology, UMCG, Groningen, the Netherlands

Background: Pemphigus is a life-threatening autoimmune disease where autoantibodies against desmosomal proteins cause loss of cell-cell adhesion and blistering of the skin and/or mucous membranes. The two main types of pemphigus are pemphigus vulgaris (PV) and pemphigus foliaceus (PF). PV is characterized by suprabasal blistering of the mucosa, and sometimes also of the skin, and by the antibodies to desmoglein 3 or both to desmoglein 3 and 1. In PF antibodies to desmoglein 1 cause subcorneal blistering. The exact changes at the ultrastructural level of the pemphigus epidermis and mucosa are not known. We aim in analyzing these changes by using newly developed large scale electron microscopy that will allow us to analyze the whole section of the epidermis and mucosa as a single file at the molecular resolution, which we term as nanotomy (from nano-anatomy).

Methods: Skin and mucosal biopsies were collected from pemphigus patients and controls. Recording these samples using large scale imaging we created "Google-earth" like maps of pemphigus patient skin and mucosa, as shown on other tissues (www.nanotomy.nl).

Results: From our preliminary analysis we can already report the following pathogenic findings in the pemphigus patient samples: intracellular widening, loss of cell-cell adhesion, reduction in the number of desmosomes and fingerlike protrusions of the neighboring cells into each other at the positions of the IgG clusters in pemphigus patient skin.

Discussion: Our results introduce a new approach to the ultrastructure of the pemphigus patient skin and mucosa which will lead to better understand the pathogenic findings in pemphigus

23. AUTOLOGOUS CELL SUSPENSION TRANSPLANTATION USING RECELL IN SEGMENTAL VITILIGO AND PIEBALDISM PATIENTS: A RANDOMISED CONTROLLED PILOT STUDY

L. Komen, C. Vrijman, R. M. Luiten, E.P.M. Tjin,

M.A. de Rie, A. Wolkerstorfer, J.P.W. van der Veen
Department of Dermatology and Netherlands Institute for Pigment Disorders (SNIP), Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

Background/Aim: Vitiligo and piebaldism are skin disorders causing depigmented macules that can



impair a patient's quality of life. In stable vitiligo and piebaldism depigmented macules can be repigmented by autologous cell suspension transplantation (CST). Until now, specialised laboratories were necessary to prepare the suspension for CST. Recently, the ReCell portable cell harvesting device came available, which obviates the need for specialised laboratories. The aim of our study was to evaluate the effectiveness, safety, and patients' satisfaction of CST with the ReCell method in vitiligo patients. Furthermore, analyses were done on the cell suspension on cell type and viability.

Materials and Methods: 10 stable segmental vitiligo and piebaldism patients were included in this randomised intra-patient controlled pilot study. In every patient, three depigmented regions on the trunk or proximal extremities were randomly allocated to; CO₂ laser abrasion +ReCell treatment, CO₂ laser abrasion, or no treatment. Percentage of repigmentation, side effects and patient satisfaction were assessed after 6 months.

Results: Preliminary results show a median repigmentation of 75%, 0%, and 0% in the treated ReCell, laser and control group, respectively. There was a significant difference between the lesions treated with ReCell and the lesions treated with laser only and the control site. 6 patients recommended the ReCell treatment. Erythema, and hyper- and hypopigmentation was seen 30% and 40% of the patients, respectively. No adverse effects, such as scars or infections were seen.

Discussion/Conclusion: CST with the ReCell technique is an effective and well tolerated treatment for stable vitiligo and piebaldism patients.

24. NEW BIOMARKERS FOR DISEASE SEVERITY IN ATOPIC DERMATITIS

J.L. Thijss¹, S. Nierkens², C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen¹, H. Rockmann¹, M.S. de Bruin-Weller¹, DirkJan Hijnen¹

¹Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center Utrecht, the Netherlands; ²U-DAIR and Laboratory of Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, the Netherlands

Background: Promising new treatments for atopic dermatitis (AD) are currently being investigated. An important question that will rise with the introduction of these new drugs is: "are they more effective than established treatments?" However, comparing the results of different trials in AD is difficult because of the large number of different clinical outcome measures that are being used. Therefore, there is an urgent need for valid, reliable and objective severity measures that allow comparison of clinical trials and epidemiological studies. A great variety of serum biomarkers for disease severity in AD has been reported. The most frequently reported biomarkers include serum ECP, serum IgE, serum IL-2R, and serum TARC/CCL₁₇ levels. Correlations between these biomarkers and disease severity showed large differences between publications.

Methods: Using a multiplex (Luminex[®]) approach we investigated 31 potential biomarkers in sera from 17 adult patients (6 male; 11 female) diagnosed with severe AD. Blood was taken at admission to the hospital and after two weeks of treatment. Patients were treated with potent topical corticosteroids; patients on oral immunosuppressive drugs were not included in this study. All patients showed significant clinical improvement. SASSAD scores decreased from 36.9 at baseline to 8.0 after two weeks of treatment. Body surface area (BSA) involvement decreased from 65.4% at baseline to 14.1% after treatment.

Results: We describe a panel of 7 biomarkers, including TARC/CCL₁₇ that shows good correlation to disease severity. We suggest that the use of this combination of biomarkers will highly improve study comparability for future trials.

25. PREDICTORS OF ADALIMUMAB DRUG SURVIVAL IN PSORIASIS DIFFER BY REASON FOR DISCONTINUATION

J.M.P.A. van den Reek¹, M. Tummers², J. Zweegers¹, M.M.B. Seyger¹, P.P.M. van Lümmig¹, R.J.B. Driesssen¹, P.C.M. van de Kerkhof¹, W. Kievit², E.M.G.J. de Jong¹

¹Department of Dermatology and ²Department for Health Evidence, Radboud University Nijmegen Medical Center, the Netherlands

Background: Literature on predictors of adalimumab drug survival in daily practice psoriasis care is scarce. Drug survival is an indicator for treatment success; insight in predictors associated with longer drug survival is therefore important.

Objectives: to analyze the long-term drug survival for adalimumab in patients with psoriasis in daily practice and to identify predictors of prolonged overall drug survival for adalimumab split for reasons of discontinuation: ineffectiveness of therapy or adverse events.

Methods: Data were extracted from a prospective cohort of psoriasis patients treated with biologics in a tertiary referral center. Drug survival was analyzed using Kaplan-Meier survival-curves and split for reasons of discontinuation. Baseline predictors associated with longer drug survival were identified using multivariate Cox-regression analysis.

Results: 116 patients were included with a mean age of 47.1±12.5 years. 55% of the patients was male. The study period comprised 5.5 years with a total of 210 patient years on adalimumab. Overall adalimumab drug survival was 77% after one year and 52% after 4.5 years. Patients showed different predictors associated with drug-survival when split for reasons of discontinuation.

Conclusions: This prognostic drug survival study of adalimumab in psoriasis in the real world, adds practical and valuable information regarding psoriasis patients who are considered for adalimumab treatment in a daily practice environment.



26. QUIESCENT STEM CELLS TARGETED IN SKIN CARCINOGENESIS BY LOW LEVEL UV EXPOSURE

G.C. van de Glind, M.J. van Kempen, H.G. Rebel,
C.P. Tensen, F.R. de Grujil

*Department of Dermatology LUMC, Leiden,
the Netherlands*

Background: UV radiation induces cyclobutane pyrimidine dimers (CPDs) in the DNA, which at low level UV exposures can accumulate in quiescent stem cells.

Aim: Establish whether these damaged quiescent stem cells give rise to skin carcinomas upon forced proliferation.

Materials and methods: CPD-retaining epidermal cells were induced in SKH mice by 40 days of 0.14 MED/day. A control group received the same total UV dose (5.6 MED) in a single exposure on day 1 (no accumulation of CPDs). From day 47 both groups received TPA treatment to induce cell proliferation for up to 20 weeks.

Results: After 40 days, sporadic CPD-retaining cells (1.3% of basal cells) were only detected in mice that received 0.14 MED/day mostly in the basal layer. Following TPA treatment, CPDs were observed suprabasally. After 8 weeks of TPA treatment sparse p53-overexpressing foci were only observed in this group (1 focus per 5000 CPD-retaining basal cells). Very few frank papillomas (exophytically growing) were observed (<1 per mouse), without any significant difference between the groups. Non-papilloma tumours (endophytically growing) went into regression after discontinuation of TPA in the group that received a single high UV dose, but persisted and increased in the group that received the low-level exposure over 40 days (0.06 vs 2.50 tumours >4mm/mouse after 280 days diagnosed as carcinomas and precursors).

Conclusion: Our data indicate that quiescent stem cells are targeted in skin carcinogenesis by low level UV exposure.

27. GENOME-WIDE ANALYSIS OF DNA METHYLATION IN SÉZARY SYNDROME

W.H. Zoutman¹, R. van Doorn¹, S.E. Boonk¹,
J.J. Goeman², B.T. Heijmans³, C.P. Tensen¹,
M.H. Vermeer¹

*Departments of ¹Dermatology, ²Medical Statistics
and ³Molecular Epidemiology, LUMC, Leiden,
the Netherlands*

Background: Sézary syndrome (SS) is an aggressive cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) with a poor prognosis. Previously we have shown that multiple tumour suppressor genes are affected by promoter CpG island methylation in other CTCLs, that are sensitive to treatment with epigenetic drugs. DNA methylation alterations display tumour type-specific patterns and can result in transcriptional silencing of genes. In this study we performed genome-wide

DNA methylation analysis of SS tumour cells to identify diagnostic biomarkers and epigenetically silenced tumour suppressor genes.

Methods: We collected peripheral blood from 15 SS patients, 4 benign erythroderma patients and 3 healthy controls. CD4+ T cells were analysed for aberrant methylation using Infinium 450K beadchips, interrogating the methylation status of > 485,000 CpG-sites. For independent confirmation of a subset of CpG's, mainly in promoters of (putative) tumour suppressor genes, methylation specific melting curve analysis (MS-MCA) was used. Epigenetic silencing of the selected genes was investigated by qPCR.

Results: After statistical analysis 272 gene promoters were identified to be significantly and frequently hyper- or hypomethylated in SS cells compared with controls. MS-MCA confirmed promoter (hypo) methylation of TGFB2, PROM1, GOS2, MIR200B, TFAP2A, ID4, HSPB6 and CPEB3 in 40 to 100% of SS cases.

Discussion: Our study demonstrates an array of highly recurrent DNA methylation alterations which suggests that aberrant DNA methylation contributes to the pathogenesis of SS. Differentially methylated sites could be used as epigenetic biomarkers in the (early) diagnosis of this disease. Finally, these results provide a rationale to evaluate demethylating agents in SS.

28. GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY IDENTIFIES A NOVEL CANDIDATE LOCUS ASSOCIATED WITH RISK OF MULTIPLE BASAL CELL CARCINOMAS

J.A.C. Verkouteren¹, S.J. Siiskonen¹,
A.G. Uitterlinden^{2,3}, A. Hofman², L.M. Pardo¹,
T.E.C. Nijsten¹

*Departments of ¹Dermatology, ²Epidemiology and
³Internal Medicine, Erasmus MC, Rotterdam,
the Netherlands*

Background/Aim: Recent Genome-Wide Association Studies (GWAS) have identified several loci involved in susceptibility to Basal Cell Carcinoma (BCC). Whether these or other loci confer susceptibility to develop multiple BCC (mBCC) is unknown. We aimed to identify genetic loci that confer an increased risk of mBCC.

Materials and methods: We conducted a GWAS within the Rotterdam Study. We included 1,115 participants with at least one BCC, histopathologically confirmed through the nationwide network and registry of histo- and cytopathology in the Netherlands (PALGA). The GWA SNPs consisted of over 7,2 million genotyped/imputed SNPs with minor allele frequencies (MAF) >3% and imputation quality >0.3. We used gender- and age-adjusted logistic regression analysis to test for associations between SNPs among participants with mBCC (n=419) compared to those with one BCC (n=696). Using the existing dataset, SNPs with MAF of 30% or higher and genetic risks (OR≥1.75) could be identified with 80% power.



Results: We identified four top signals ($P \leq 8.05 \times 10^{-7}$) that mapped to chromosome 7, 9, 12 and 16. The most significant and interesting SNP was rs12367053, mapped to 12p13.31 region ($OR=0.54$, $P=2.49 \times 10^{-7}$) and had a MAF of 0.32. The variant is located 484 base pairs downstream of NANOGNB.

Discussion/Conclusion: This was the first GWAS performed on mBCC identifying a novel susceptibility locus close to NANOGNB. This gene has been suggested to play a role in (stem) cell proliferation, malignant cell transformation and different cancers. However, increment of the sample size and replication of the findings remains warranted.

29. THE ROLE OF SURINAMESE MIGRANTS IN THE TRANSMISSION OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS BETWEEN PARAMARIBO, SURINAME AND AMSTERDAM, THE NETHERLANDS

J.J. van der Helm^{1,2}, R.J.M. Bom³, S.M. Bruisten^{3,4}, A.W. Grunberg⁵, L.O.A. Sabajo⁶, M.F. Schim van der Loeff^{2,7}, H.J.C. de Vries^{2,7,9}

¹Department of Research, ²STI Outpatient Clinic, ³Public Health Laboratory, Public Health Service of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ⁴Department of Experimental Virology, ⁷Center for Infections and Immunity Amsterdam (CINIMA), ⁸Department of Dermatology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ⁵Lobi Foundation, Paramaribo, Suriname; ⁶Dermatological Service, Ministry of Health, Paramaribo, Suriname; ⁹Center for Infectious Disease Control, National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands

Background/Aim: Surinamese migrants travel extensively between the Netherlands and Suriname. We assessed whether the Surinamese migrants in the Netherlands form a bridge population facilitating transmission of *C. trachomatis* between Suriname and the Netherlands.

Materials and Methods: Between March 2008 and July 2010, participants were recruited at clinics in Paramaribo, Suriname and in Amsterdam, the Netherlands. Participants were grouped as native Surinamese, native Dutch, Surinamese migrant, Dutch migrant, or Other. Risk behavior, (eg, sexual mixing between ethnic groups), was recorded and *C. trachomatis* positive samples were typed through multilocus sequence typing (MLST).

Results: A minimum spanning tree of samples from 426 participants showed four MLST clusters. The MLST strain distribution of Surinamese migrants differed significantly from both the native Surinamese and Dutch populations, but was not an intermediate state between these two populations. Sexual mixing between the Surinamese migrants and the Dutch and Surinamese natives occurred frequently. Yet, the MLST cluster distribution did not differ significantly between participants who mixed and those who did not.

Discussion/Conclusion: Sexual mixing occurred between Surinamese migrants in Amsterdam and the native populations of Suriname and the Netherlands. These migrants, however, did not seem to form an effective bridge population for *C. trachomatis* transmission between the native populations. Although our data do not seem to justify the need for joint campaigns to reduce the transmission of *C. trachomatis* strains between both countries, intensified preventive campaigns to decrease the *C. trachomatis* burden are required, both in Suriname and in the Netherlands.

30. THE PRESENCE OF BETAPAPILOMMA-VIRUS ANTIBODIES AROUND TRANSPLANTATION PREDICTS THE DEVELOPMENT OF SKIN CANCER IN ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS

R.E. Genders¹, E.I. Plasmeijer¹, K.D. Quint¹, A. Michel², M. Pawlita², M.C.W. Feltkamp³, J.N. Bouwes Bavinck¹

Departments of ¹Dermatology and ³Medical Microbiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Leiden, the Netherlands; ²Infection and Cancer Program, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

Background/Aim: Organ transplant recipients (OTR) have an increased risk of non-melanoma skin cancer (NMSC) compared to the general population. The association with reduced immunity suggests an infectious agent to be involved in NMSC carcinogenesis. The aim of this study was to correlate betapapillomavirus (betaPV) infection around transplantation with development of NMSC in the years after transplantation.

Materials and Methods: In a retrospective follow-up study, sera of OTRs transplanted between 1990 and 2006 were collected between one year before and one year after transplantation. Seroresponses were measured against the L1 capsid antigen of betaPV and other PV genera (alpha, gamma, mu, nu) using multiplex serology. The OTR were followed-up for a maximum of 22 years. Cox regression models with NMSC (BCC and/or SCC) as outcome variable were used for our analyses.

Results: Of 445 included OTR, 60 developed NMSC: 14 SCC, 24 BCC and 22 both. The adjusted hazard ratio for developing NMSC when being seropositive for one or more betaPV types compared to being seronegative was 2.83 (95%CI 1.25-6.38). The hazard ratio for SCC was 2.89 (95%CI 0.99-8.45) and for BCC 3.03 (95%CI 1.16-7.91). There were no significant associations between other PV genera tested and NMSC.

Discussion/Conclusion: A detectable seroresponse for one or more betaPV types around 1 year of date of transplantation significantly predicted the development of NMSC in OTR, 10 to 20 years later. This study provides additional evidence that infection with betaPV types may play a role in NMSC carcinogenesis.



31. GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY IDENTIFIES THE ASSOCIATION OF IRF4 WITH ACTINIC KERATOSIS

L.C. Jacobs¹, F. Liu², L.M. Pardo¹, A. Hofman³, A.G. Uitterlinden^{3,4}, T. Nijsten¹

Departments of ¹Dermatology, ²Forensic Molecular Biology, ³Epidemiology, ⁴Internal Medicine, Erasmus University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands

Background: Although many genes are up-regulated in actinic keratosis (AK) skin compared to normal skin, genetic susceptibility to AK has never been investigated. AK can be considered as a precursor of squamous cell carcinoma (SCC).

Methods: Within the population based Rotterdam Study, trained physicians graded the number of AKs (0, 1-3, 4-9 and >=10) and the perceived skin color during full body skin examination. A genome-wide association study (GWAS) on AK severity was performed, adjusted for age and sex, with or without skin color.

Results: Of the 2932 individuals (aged 52-99 years, 48% male), 816 (28%) had at least 1 AK. Of these, 474 (58%) had only 1-3 AK, 184 (23%) had 4-9 AK and 158 (19%) had 10 or more AK. Lighter skin color was significantly associated with AK severity ($\beta=0.115$, $p=1.5\times10^{-4}$). The GWAS showed 1 genome-wide significant locus in IRF4 (rs12203592, $p=6.1\times10^{-10}$). After adjusting for skin color the association with rs12203592 remained significant ($p=7.2\times10^{-9}$). Additionally, a locus including MC1R showed suggestive evidence of association (rs1805008, $p=1.9\times10^{-7}$), and retained the same level of significance after adjusting for skin color ($p=3.8\times10^{-7}$).

Conclusion: The well-known skin color and skin cancer gene IRF4 was significantly associated with AK, independent of skin color. IRF4 is also the most important candidate gene in SCC susceptibility, which highlights the overlapping genetic architecture underlying AK and SCC.

P1. EARLY INCUBATING GONORRHOEA AND CHLAMYDIA INFECTIONS IN MSM WITH AN INDICATION FOR HIV POST EXPOSURE PROPHYLAXIS (PEP)

N.H.N. de Vrieze¹, M.S. van Rooijen¹, M. Schim van de Loef^{1,3}, H.J.C. de Vries^{1,2,3}

¹Public Health Service Amsterdam, STI Outpatient Clinic, Cluster of Infectious diseases, Amsterdam, the Netherlands; ²Academic Medical Center, Department of Dermatology, Amsterdam, the Netherlands; ³Center for Infectious Diseases and Immunology (CINIMA), Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

Background: An STI clinic consultation for Post Exposure Prophylaxis (PEP) is an ideal opportunity for safe sex promotion and STI screening. Since 2010 the STI outpatient clinic in Amsterdam, the Netherlands, offers PEP to HIV negative men who

have sex with men (MSM) who had unprotected receptive anal intercourse within the last 72 hours. Early incubating chlamydia and gonorrhoea infections, are possibly missed if STI screening is performed at the moment PEP is indicated. We aimed to determine if chlamydia and gonorrhoea screening should be repeated in MSM 2 weeks after a PEP indication.

Methods: We included all MSM visiting the STI clinic with a PEP request from April 2010-December 2012. STI testing was offered to all MSM. Men were screened for urethral, anal and pharyngeal infections based on their practiced sex techniques. If PEP was indicated a visit was planned 2 weeks later to repeat gonorrhoea, and chlamydia screening.

Results: In 473 consultations MSM requested PEP and in 334 (71.0%) PEP was indicated. In 55 (16.5%) cases at least one STI was diagnosed. 218 (68.1%) cases returned after 2 weeks of whom in 9 (4.1%) cases at least one previously undiagnosed infection was found.

Conclusion: Repeated chlamydia and gonorrhoea screening 2 weeks after a PEP indication in MSM revealed 4.1% additional, possibly early incubating, infections. Yet, 32.8% of MSM did not show up for follow-up. Therefore STI screening should be offered at the PEP indication and preferably repeated after 2 weeks to exclude early incubating chlamydia and gonorrhoea infections.

P2. LASER MEDIATED PHOTODYNAMIC THERAPY: AN EFFECTIVE ALTERNATIVE TREATMENT FOR ACTINIC KERATOSIS: PRELIMINARY RESULTS OF A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

J.P.H.M. Kessels¹, J.U. Ostertag², N. Kelleners-Smeets¹, P. Nelemans³, G.A.M. Krekels⁴

¹Department of Dermatology Maastricht University Medical Center, the Netherlands; ²Mohs' klinieken Zuid-oost Nederland, the Netherlands; ³Department of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment Maastricht University, the Netherlands; ⁴Mohs Center for skincancer, Venray, the Netherlands

Methods: single-center, randomised, non-inferiority open-label trial. Patients with clinically present AK on the forehead/scalp were included. Two treatment areas were determined. Patients were randomly assigned to treatment order for MAL-PDL (595 PDL, VBEAM, Candela) and MAL-PDT (Aktilite, Galderma®). Patients received both therapies. After treatment, pain intensity was measured using a visual analogue scale (VAS 0-10). During follow-up visits at 3, 6, 9 and 12 months post-treatment, clinical improvement by scoring the total number of lesions (TNLS) and the investigator global improvement indices score (IGI-I), were evaluated.

Results: 43 patients have completed follow-up. Based on a non-inferiority margin of 10%, results indicate that PDL-mediated PDT (Mean Δ TNLS = -4.0938 ([95%CI -5.22;-2.97]) appeared non-inferior to LED-mediated PDT (Mean Δ TNLS = -4.2258)



([95%CI -5.09; -3.49]). Also, no significant difference was found between IGI-I scores. Furthermore, VAS pain score was significantly lower during PDL treatment than during PDT treatment (mean VAS PDL = 2,64, and mean VAS PDT = 6,47, $p < 0.01$)

Conclusion: preliminary results suggest that PDL-mediated PDT is possibly non-inferior to LED-mediated PDT. In this sample PDL treatment led to significant lower pain score. Definite results of complete follow-up and analysis will be completed in 1 month.

P3. NUCLEIC ACID AMPLIFICATION TEST (NAAT) DIAGNOSTICS COMBINED WITH DELAYED NEISSERIA GONORRHOEAE CULTIVATION OF NAAT POSITIVE SAMPLES USING THE ESWAB™ SYSTEM – THE SOLUTION FOR FUTURE GONO-COCCAL ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY SURVEILLANCE?

C.M. Wind^{1,2}, H.J.C. de Vries^{1,2,3}, M. Unemo⁴, A.P. van Dam^{5,6}

¹STI outpatient clinic, Cluster Infectious Diseases, Public Health Service Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ²Department of Dermatology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ³Center for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, RIVM), Bilthoven, the Netherlands; ⁴WHO Collaborating Center for Gonorrhoea & Other STIs, National Reference Laboratory for Pathogenic Neisseria, Department of Laboratory Medicine, Microbiology, Örebro University Hospital, Örebro, Sweden; ⁵Public Health Laboratory, Cluster Infectious Diseases, Public Health Service Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ⁶Department of Medical Microbiology, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis general hospital, Amsterdam, the Netherlands

Background: To detect *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) nucleic acid amplification tests (NAATs) have often replaced cultivation, making antimicrobial resistance (AMR) testing impossible. To improve AMR surveillance we evaluated combined testing with NAAT and delayed cultivation using the ESwab system.

Methods: All high-risk patients visiting the Amsterdam STI clinic were included. Samples for direct cultivation, APTIMA Combo 2® assay (AC2, gold standard) and ESwab were taken from cervix, rectum and male urethra/urine. ESwab samples were stored at 4°C until AC2 results showed Ng, cultured at that day and at the following day. ESwab medium was also transferred to an APTIMA tube and tested with AC2. Discrepancies between routine and ESwab material were retested using APTIMA® GC and CT single assays for Ng and Chlamydia trachomatis (Ct).

Results: We collected 2361 samples, 103 were positive for Ng in AC2 of which 85 (83%) also in direct cultivation. The positive culture rates of ESwabs stored for 1, 2 and 3 days were 73%, 60% and 33%,

respectively. Testing with AC2 of transferred ESwab material showed lower sensitivity for both Ng (82.5%) and Ct (88%) compared to routine material, even after retesting.

Conclusion: Delayed Ng cultivation from the ESwab system was successful after storage for 1 day in 73% and up to 3 days in 33% of cases. AC2 on ESwab material had lower sensitivity for Ng and Ct compared to routine, stressing the importance of separate collection. In the absence of direct cultivation the ESwab system can be highly effective for AMR surveillance.

P4. EFFECTIVENESS AND SAFETY OF METHOTREXATE IN PEDIATRIC PSORIASIS: A PROSPECTIVE DAILY CLINICAL PRACTICE STUDY

M.J. van Geel¹, A.M. Oostveen¹,

E.P.A.H. Hoppenreij², J.C.M. Hendriks³,

P.C.M. van de Kerkhof¹, E.M.G.J. de Jong¹,

M.M.B. Seyger¹

Departments of ¹Dermatology, ²Pediatric Rheumatology,

³Health Evidence, Radboud University Nijmegen

Medical Center, Nijmegen, the Netherlands

Background: Methotrexate (MTX) is the first choice systemic treatment for moderate to severe pediatric psoriasis, however, prospective evidence on the effectiveness and safety is not available.

Objective: To prospectively study the effectiveness and safety of MTX in the treatment of pediatric psoriasis and to investigate the influence of MTX on quality of life (QoL) in daily clinical practice.

Methods: Data were extracted from the Child-CAPTURE registry, a prospective, longitudinal, long-term, observational daily practice cohort of pediatric psoriasis. The effectiveness of MTX was assessed by the percentage of patients achieving reduction in PASI (Psoriasis Area and Severity Index) with 50%, 75% and 90% at 12, 24, 36, and 48 weeks. The CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) was used for QoL. For safety data the number of (serious) adverse events was recorded.

Results: In total 25 patients (52% male, mean age 13.7 year) were treated with MTX for a median of 47.8 weeks. PASI 50 was achieved in respectively 36%, 68%, 79% and 73% of patients at week 12, 24, 36 and 48 (as treated analysis). Mean PASI decreased from 11.9 (SEM ± 1.6) at baseline to 4.0 (SEM ± 0.6) at week 36. Drug survival after 1 year of treatment was 64%. CDLQI significantly decreased compared with baseline. Adverse events were mainly nausea and tiredness. One patient was hospitalized for pneumonia.

Conclusion: In this first prospective study on MTX in moderate to severe pediatric psoriasis, MTX is an effective treatment option, improves QoL and has a reasonable safety profile.



P5. METHOTREXATE TREATMENT IN SEVERE ATOPIC DERMATITIS; RESULTS FROM DAILY PRACTICE

K. Politiek¹, J. van der Schaft², W.A. Christoffers¹, M.S. de Bruin-Weller², M.L.A. Schuttelaar¹

¹Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands; ²Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

Background: The efficacy and safety of methotrexate has been reported in a few clinical studies. The aim of this study was to identify the course of treatment with methotrexate in daily practice in patients with severe atopic dermatitis, with respect to reasons for discontinuation of treatment and side-effects. In addition we evaluated the effectiveness.

Methods: Patient data (UMCG/UMCU, January 1997 - October 2013) were recorded in an Access database: patient characteristics; start/stop dates; subjective side-effects; objective side-effects (laboratory assessment); reasons to stop; retrospective Physician's Global Assessment (patients treated for at least 8 weeks).

Results: A total of 46 patients (UMCG n=34; UMCU n=12) were treated with methotrexate (mean age 48.2 years). Eighteen patients still use methotrexate. The median treatment duration was 188.5 (11.0-1382.0) days, with a mean maintenance dose of 12.9 mg/week. The main reason for discontinuation of treatment was side-effects in 14/28 (50.0%) patients: 3 patients with objective side-effects (increased liver enzymes); 11 patients with subjective side-effects. Other reasons for discontinuation were non-responsiveness 6/28 (21.4%) and remission 2/28 (7.1%). Overall, gastrointestinal symptoms were the most common side-effects in 13/46 patients. A good clinical response to treatment was found in 20/38 (52.6%) patients; moderate response in 11/38 (29.0%) patients; no response in 7/38 (18.4%) patients.

Conclusion: Results of methotrexate therapy in daily practice are not as good as the results from clinical trials. A substantial percentage of patients discontinued treatment, mainly due to side-effects. More results from daily practice are needed to appoint risk factors for discontinuation and treatment failure.

P6. SURGERY UNDER GENERAL ANESTHESIA IN HS: PATIENT CHARACTERISTICS AND OUTCOMES

J.L. Blok, M. Boersma, M.F. Jonkman, B. Horváth
Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands

Background: Phenotypes of hidradenitis suppurativa (HS) are variable. In severe cases tissue-sparing surgery under general anesthesia is preferred. Knowledge of HS phenotypes and treatment outcomes are required for the development of individually adjusted therapies that are currently lacking.

Aim: To evaluate characteristics of patients with an indication for surgery under general anesthesia, surgical outcomes and patient satisfaction.

Materials/methods: We performed a retrospective chart study of all patients who underwent surgery under general anesthesia by a dermatologist at our center. Patients received a questionnaire regarding their opinion on this treatment.

Results: We included 113 patients (68% female). The mean age at onset of HS was 23 years. 80% were current/ex-smokers and 57% was overweight. The median diagnostic delay was 476 weeks, the operation was performed after a median time of 12 years. New disease activity at the location operated on occurred in 63%, only in the minority this concerned a relapse. Relapse rates were not affected by the simultaneous use of co-medication. 76% of patients thought surgery under general anesthesia was the best treatment.

Discussion/conclusion: As in the general population, the majority of this relatively severely affected HS population are smokers and/or overweight. Tissue-saving surgery under general anesthesia is generally effective and leads to high patient satisfaction rates. Systemic agents might be useful in preventing new disease activity afterwards. Treatment should be initiated in an early stage to prevent aggravation and prolonged suffering of patients. Therefore, diagnostic and therapeutic delays need to be improved by both patient and physician education.

P7. ADDITION OF AN ORAL HISTAMINE ANTAGONIST TO REDUCE ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH FUMARIC ACID ESTERS IN PSORIASIS TREATMENT: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

D.M.W. Balak, S. Fallah-Arani, C.M. Venema, H.A.M. Neumann, H.B. Thio
Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands

Background: Fumaric acid esters (FAE) are an effective and safe treatment for psoriasis. However, 20-30% of patients need to discontinue FAE treatment due to intolerable adverse events. We aimed to assess whether addition of a histamine-1 receptor antagonist to FAE would reduce the incidence of adverse events.

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted at the outpatient clinic of the Erasmus MC. Eligible patients had psoriasis with a psoriasis area and severity index of 10 or greater who were starting with FAE up to 720 mg dimethylfumarate per day. Fifty patients were randomized 1:1 to receive either additional cetirizine 10 mg once daily (n=25) or placebo (n=25) for 12 weeks. Randomization and treatment allocation were done at the hospital trial pharmacy. Primary outcomes were the incidence of adverse events and the proportion of patients discontinuing treatment.



Results: Fifty patients (33 male, 17 female; median age 44 years) were enrolled. Addition of cetirizine did not reduce the incidence of adverse events compared to placebo (84% vs. 84%, P=1.00). The types of adverse events were not different between the cetirizine and placebo group, the most common being gastrointestinal complaints (68% vs. 64%) and flushes (60% vs. 48%). The proportion of patients discontinuing treatment was not statistically different between the cetirizine and placebo group (20% vs. 32%, P=0.333).

Conclusions: Addition of oral cetirizine 10 mg once daily during the first 12 weeks of FAE treatment did not reduce adverse events in psoriasis patients.

Dutch Trial registration number: NTR744.

P8. THE USE OF IN VIVO REFLECTANCE CONFOCAL MICROSCOPY IN CLINICAL PRACTICE: PROSPECTIVE DIFFERENTIATION OF DIFFICULT TO DISTINGUISH NODULAR BASAL CELL CARCINOMAS AND INTRA-DERMAL NEVI

L. Hoogendoorn*, M. Peppelman*, P.E.J. van Erp, M.J.P. Gerritsen.

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

* contributed equally to this work.

Background: Clinical differentiation between a nodular basal cell carcinoma (nBCC) and a benign intradermal nevus can be difficult. Reflectance Confocal Microscopy (RCM) can be useful in prospective differentiation between these lesions, without obtaining a biopsy.

Aim: To differentiate prospectively between nBCCs and intradermal nevi, in clinically difficult to distinguish nodules, with the additional use of the non-invasive RCM in routine patient care.

Materials and Methods: Eight patients presented with clinically difficult to distinguish nBCCs or intradermal nevi. All lesions (n=15) were clinically examined and imaged with RCM. Ten lesions were biopsied for histopathological analysis.

Results: In our outpatient clinic, the lesions could be differentiated by RCM into nBCCs (n=5) or intradermal nevi (n=10). We observed several differences and similarities in RCM features for nBCCs and intradermal nevi.

Discussion: Although features for nBCCs and intradermal nevi were described in literature, it was not described whether it is possible to differentiate prospectively between those lesions in routine patient care. At the start of this learning process, we took a biopsy of all imaged lesions. During this process we gained sufficient experience to differentiate and therefore could avoid biopsies of intradermal nevi. In one BCC, a sampling error was avoided, because revision of the biopsy revealed also micronodular components besides the nodular aspect, as was already observed with RCM.

Conclusion: We have demonstrated the value of non-invasive *in vivo* RCM in routine patient care,

with respect to the diagnosis of clinically difficult to distinguish nodular basal cell carcinomas and intradermal nevi.

P9. ASSESSING BASAL CELL CARCINOMA SUBTYPE ON BIOPSY: CAN WE RELY ON IT?

R.E. Genders^{1,3}, M.C. Kuizinga², T.M. Teune¹, A. van Rengen³

¹ Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands. ² Department of pathology, Laboratory for Pathology, Dordrecht, the Netherlands; ³ Department of dermatology, Mohs klinieken, Dordrecht, the Netherlands

Introduction/study aim: Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignant skin tumor in Caucasians. Treatment of choice is dictated by topography and subtype. Aggressive facial BCC's are preferentially treated by Mohs' micrographic surgery. Various subtypes are recognized, mostly superficial, nodular and infiltrative but a dichotomy of non-aggressive versus aggressive is used as well. To determine the accuracy of biopsy we compared the subtypes found in biopsy specimen with subtypes found in Mohs excision specimens, since our subjective experience in daily practice yielded towards discrepancy more often than expected by chance.

Methods: We conducted a prospective study of 188 cases in which biopsies and excisions were blind evaluated and scored for single or multiple subtypes by two dermatopathologists independently.

Results: In 44.6% (25/56) and 36.7% (22/60) the aggressive subtype was not found in the biopsy although present in the excision. In 71.0% and 77.5% the aggressive subtype was present in both the biopsy and Mohs excision. Kappa of agreement for aggressive subtype between biopsy and excisions by the two dermatopathologists were 0.328 and 0.484. Interobserver kappa for aggressive subtype in biopsy and excisions was 0.701 respectively 0.708.

Discussion/conclusion: Biopsies may not comprise all growth patterns of a BCC, and, importantly, the aggressive infiltrative component may not be present. Also, subtyping may not be as accurate as wished for. Dermatologists and pathologists need to be aware of the possibility of sample error as far as biopsies are concerned, and that subtyping is subject to interobserver variation.

P10. GENITAL CARCINOGENIC HPV INFECTIONS IN PARAMARIBO, SURINAME: PREVALENCE AND DETERMINANTS IN AN ETHNICALLY DIVERSE POPULATION OF WOMEN IN A PRE-VACCINATION ERA

J.J. van der Helm^{1,2}, D.T. Geraets³, A.W. Grünberg⁴, M.F. Schim van der Loef^{2,7}, K.D. Quint^{3,5}, L.O.A. Sabajo⁶, H.J.C. de Vries^{1,7,8}

¹ STI outpatient clinic, ² Department of Research, Public Health Service Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ³ DDL Diagnostic Laboratory, Rijswijk, the Netherlands; ⁴ Department of Public Health,



¹Ministry of Health, Paramaribo, Suriname; ²Department of Dermatology LUMC, University of Leiden, Leiden, the Netherlands; ³Dermatological Service, Ministry of Health, Paramaribo, Suriname; ⁴Center for Infection and Immunity Amsterdam (CINIMA), Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ⁵Center for Infectious Disease Control, National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands

Background/Aim: Cervical cancer is caused by carcinogenic human papillomavirus (HPV) infections. We estimated the prevalence of, and determinants for genital carcinogenic HPV infections among women from five major ethnic groups in Suriname.

Materials and Methods: Between July 2009 and April 2010, women aged ≥ 18 years were recruited at a family planning (FP) clinic and a sexually transmitted infections (STI) clinic. Vaginal swabs were collected and analyzed by the SPF10 PCR-DEIA-LiPA25 system for identification of 25 different HPV genotypes. Logistic regression analysis was used to identify determinants for carcinogenic HPV infection.

Results: Prevalence of any HPV was 54.2% and of carcinogenic HPV was 27.9% among 813 women included at the FP clinic. Among the 188 attending the STI clinic, prevalence of any HPV (76.1%) and carcinogenic HPV (40.4%) was significantly higher. HPV52 was the most prevalent genotype in both clinics. Prevalence of HPV16 and/or 18 was 6.4% in the FP clinic and 12.2% in the STI clinic. Adjusted for age, the following determinants were independently significantly associated with carcinogenic HPV infection among women visiting the FP clinic; ≥ 2 recent partners ($OR=1.53$; 95%CI=1.13-2.06), Chlamydia trachomatis co-infection ($OR=1.89$; 95%CI=1.32-2.70), disassortative ethnic sexual mixing ($OR=1.50$; 95%CI=1.13-1.99) and ethnic group ($OR=1.90$; 95%CI=1.27-2.85 for Creole and $OR=1.67$; 95%CI=1.06-2.62 for mixed ethnicity, both compared with Hindustani).

Discussion/Conclusion: Prevalence of carcinogenic HPV among women in Suriname is high. Carcinogenic HPV is not equally distributed among ethnic groups. These data provide a useful baseline to assess possible shifts in HPV genotype prevalence following introduction of vaccination.

P11. COST EFFECTIVENESS OF GRAM STAINED SMEARS IN THE MANAGEMENT OF UROGENITAL GONORRHEA AMONG HIGH RISK PATIENTS OF A SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS OUTPATIENT CLINIC IN AMSTERDAM

M. Bartelsman¹, M. Straetemans², K. Vaughan³, S. Alba², M.S. van Rooijen^{1,4,5}, H.J.C. de Vries^{1,6,7}
¹ TI Outpatient Clinic, Public Health Service of Amsterdam (GGD Amsterdam), Amsterdam, the Netherlands; ²Department of Biomedical Research, Royal Tropical Institute, Amsterdam, the Netherlands;

³Department of Development Policy & Practice, Royal Tropical Institute, Amsterdam, the Netherlands;

⁴Department of Research, Public Health Service of Amsterdam (GGD Amsterdam), Amsterdam, the Netherlands; ⁵Public Health Laboratory, Public Health Service of Amsterdam (GGD Amsterdam), Amsterdam, the Netherland; ⁶Center for Infection and Immunology Amsterdam (CINIMA), Academic Medical Center (AMC), University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ⁷Department of Dermatology, Academic Medical Center (AMC), University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

Objectives: To compare the cost-effectiveness of two diagnostic algorithms for urogenital gonorrhea at the Sexual Transmitted Infections (STI) outpatient clinic of the Public Health Service (PHS) of Amsterdam.

Methods: A retrospective analysis of data out of the clinical patient database for two study periods. Before 2010 all high-risk patients were tested with a Gram stain for urogenital gonorrhea whereas after 2010 only high-risk patients with complaints were offered a Gram stain. We compared the diagnostic accuracy, the loss to follow-up, percentage of correctly treated and presumptively treated infections and the costs of POC diagnostics two years before and two years after 2010.

Results: Sensitivity in men was 95.9% (95% CI 93.7 to 98.1) before 2010 and 95.4% (95%CI=93.9 - 96.9) thereafter. The sensitivity of the Gram stain for women was 32.0% (95% CI 19.1 to 44.9) before 2010 and 23.1% (95% CI 15.8 to 30.3) thereafter. Offering Gram stains only in case of complaints saved € 2.40 per consultation (a reduction of 8%). The percentage of loss to follow-up did not differ between both periods before and after 2010 (resp. 7.1%; 95%CI=2.0 - 22.6 and 7.0%; 95%CI=3.7 - 12.7).

Conclusions: In our study a Gram stain for urogenital gonorrhea has a high sensitivity in high risk male patients but a low sensitivity in female patients. When offered only to high-risk patients (both male and female) with urogenital complaints the cost per consultation is reduced with 8% without a significant difference between outcomes of sensitivity and loss to follow-up.

P12. TRENDS AND DEVELOPMENTS IN 24 YEARS OF PATCH TESTING

W.A. Christoffers, P.J. Coenraads, M.L.A. Schuttelaar
 Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands

Background: Allergic contact dermatitis is a common condition with an estimated life prevalence of 19.5%. Patch tests are used to confirm the diagnosis. We reviewed the patch test results of the past 24 years with special regards to legal restrictions on nickel and chromate.

Materials & Methods: Retrospective study analyzing the patch test results of the Department Dermatology of the University Medical Center



Groningen between January 1989 and December 2012. Patch tests were performed according to the guidelines of the ICDRG and results were read on day 2 and day 3 or on day 3 and day 7.

Results: 12,057 consecutive patients were patch tested with the European baseline series. Overall, the three most frequent contact allergens were nickel (18.2%), fragrance mix I (5.6%) and cobalt chloride (4.9%). Over two decades, the prevalence of methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone (MCI/MI), nickel sulfate, para-tertiary-butylphenol formaldehyde resin (PTBFR) and paraphenylenediamine (PPD) sensitizations increased, while a significant decrease was observed in sensitizations to colophonium, formaldehyde, fragrance mix I, thiuram mix and quinoline mix. The number of sensitizations to potassium dichromate did not change (3.7%).

Discussion: The influence of legal restrictions was not visible in this study. Patients may have been sensitized before legal restrictions were introduced and other sources of exposure should be considered. The increase in sensitizations to MCI/MI is alarming, probably due to the increased exposure to methylisothiazolinone.

Conclusion: The patch test results of the standard series are subject to trends and other developments over time, but react slowly to legal restrictions.

P13. PATCH TESTING ASCARIDOLE AS POTENTIAL SENSITIZING COMPONENT OF TEA TREE OIL

W.A. Christoffers¹, B. Blömeke², P.-J. Coenraads¹, M.-L. Schuttehaar¹

¹Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands;

²Department of Environmental Toxicology, University of Trier, 54286 Trier, Germany

Background: Tea tree oil is used as natural remedy, but is also a popular ingredient in household and cosmetic products. Oxidation of tea tree oil results in degradation products, such as ascaridole, which may cause allergic contact dermatitis. This study investigates the prevalence of sensitizations to ascaridole, the optimal patch test concentration and co-sensitization of ascaridole and oxidized tea tree oil.

Materials & Methods: 319 dermatitis patients were patch tested with ascaridole 1%, 2% and 5% and 250 of them were in addition patch tested with oxidized tea tree oil 5%. Results were read on day 3 and day 7 according to a patch test calibration protocol.

Results: With an increasing ascaridole test concentration, the frequency of positive reactions increased: ascaridole 1%: 1.4%; ascaridole 2%: 5.5%; ascaridole 5%: 7.2%. However, also the frequencies of irritant and doubtful reactions increased, especially for ascaridole 5%.

A positive reaction to ascaridole was related to a positive reaction to tea tree oil ($p<0.001$), although some clinical relevant reactions were detected by ascaridole, but not by oxidized tea tree oil.

Discussion: The finding that every positive reaction to oxidized tea tree oil is accompanied by a positive reaction to ascaridole suggests that ascaridole may be a relevant contact allergen in oxidized tea tree oil.

Conclusion: We recommend patch testing with ascaridole at 2%. Ascaridole elicited clinical relevant reactions which were missed by only patch testing with oxidized tea tree oil. This highlights the importance of patch testing separate components of complex mixtures.

P14. PSORIASIS IS NOT ASSOCIATED WITH ATHEROSCLEROSIS AND INCIDENT CARDIOVASCULAR EVENTS: THE ROTTERDAM STUDY

E.A. Dowlatshahi¹, M. Wakkee¹, M. Kavousi², M. Ikram², A. Hofman², O. Franco², T. Nijsten¹

Departments of ¹Dermatology and ²Epidemiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Background: Psoriasis has been suggested to be an independent risk factor for cardiovascular disease; however available studies have shown inconsistent results.

Objectives: This study, embedded within the population-based Rotterdam Study, is designed to assess the association between psoriasis and atherosclerosis and cardiovascular events.

Methods: The psoriasis and reference population were compared as to BMI, smoking, total and high density lipoprotein cholesterol, blood pressure, antihypertensive medication and diabetes mellitus. Crude and adjusted means were calculated for sub-clinical measures of atherosclerosis using general linear models. Using Cox regression, the hazards of cardiovascular events for psoriasis, as a time-dependent variable, were calculated.

Results: A total of 262 psoriasis patients and 8009 reference subjects were followed for a mean of 11 years. The mean age was comparable in both groups. Of the psoriasis patients, 24% were treated with systemic medication or UV therapy. Psoriasis patients smoked more and had a higher BMI. The mean carotid intima-media thickness (IMT) was 1.00 ± 0.20 for psoriasis and 1.02 ± 0.21 for reference subjects ($p=0.47$), the adjusted IMT did not differ considerably for the two groups. Similarly, the crude and adjusted mean ankle-brachial index, pulse wave velocity and median coronary artery calcium scores were not different between the groups. The risk of incident cardiovascular disease was not significantly increased in psoriasis patients compared to the reference population (adjusted HR 0.73, 95%CI 0.50-1.06).

Conclusions: Psoriasis patients with predominantly mild disease are as likely to develop atherosclerosis and cardiovascular events as subjects without psoriasis.



P15. ASSOCIATIONS BETWEEN SPECIFIC DRUGS AND STEVENS-JOHNSON SYNDROME/TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF INDIVIDUAL CASE SAFETY REPORTS FROM THE WHO-UPPSALA MONITORING CENTRE PHARMACOVIGILANCE DATABASE.

R.M. Brouwer¹, P.C. Souverein², R.H.B. Meyboom^{2,3}, S.H. Kardaun¹

¹Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands; ²Division of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands; ³The Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden

Background: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare, but severe skin reactions that are mostly provoked by the use of drugs. Given its low incidence, adverse drug reactions like SJS/TEN tend to be discovered in the post-marketing phase only. Pharmacovigilance therefore is important to monitor patient safety in the usage of drugs. The WHO-Uppsala Monitoring Centre collects reports of adverse drug reactions in their database; the 'WHO global individual case safety report (ICSR) database, VigiBase'. This allows for signaling drugs on a potential relationship with an adverse event, in our study SJS/TEN.

Aim: To identify the most prominent associations for SJS/TEN in VigiBase, after adjustment for confounding by 'highly' suspected co-medication.

Materials & methods: Calculating reporting odds ratios using data from VigiBase we identified drugs with a disproportional increase in relative reporting frequency for SJS/TEN. Literature was analyzed for drugs already known to be 'highly' suspected to cause SJS/TEN. The most prominent associations for SJS/TEN were analyzed on possible confounding effects through multiple logistic regression analysis.

Results: We identified 22 drugs as the most prominent associations for SJS/TEN in VigiBase, nine were already known to be 'highly' suspected in the medical literature. Disproportionality in reporting frequency increased for specific drugs that were used in a timeframe known to be compatible with a causal relationship.

Discussion/conclusion: We identified 13 potential associations that require further investigation on an actual causal relationship with SJS/TEN.

P16. RISK FACTORS FOR FACIAL SKIN WRINKLING: THE ROTTERDAM STUDY

M.A. Hamer¹, L.C. Jacobs¹, D.A. Gunn², A. Hofman³, M. Kayser⁴, L.M. Hollestein¹, T. Nijsten¹

¹Department of Dermatology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; ²Unilever Discover, Colworth Science Park, Sharnbrook, Bedfordshire, United Kingdom; ³Department of Epidemiology, Erasmus MC University Medical Center,

Rotterdam, the Netherlands; ⁴Department of Forensic Molecular Biology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Background: Skin is subject to a process of intrinsic, but also extrinsic aging. Previous skin aging studies have mainly used categorical photometric scales, whereas a digital continuous measure may reflect the degree of skin aging more accurately and enable discovery of new risk factors.

Methods: Within the Rotterdam Study, a population-based cohort study, standardized 3-dimensional facial photographs were taken. Using specialized software developed at Unilever, wrinkle severity was quantified. Characteristics as skin color and baldness were scored by physicians, whereas other potential life-style and environmental risk factors were collected through questionnaires. A multiple linear regression model was used, resulting in percentages change in wrinkle severity, identifying the association between these risk factors and wrinkling.

Results: This study included 1706 North-European participants (mean age 70.6 years old, 43% male). Validation of the digital outcome wrinkle area showed high correlation with manual photometric scores (ICC=0.8). Wrinkle severity was 16.6% higher in males (95%CI=9.5–24.1) and also increased with age (3.0% per year, 95%CI=2.5–3.4). Other factors contributing to wrinkle severity included current smoking (27.4%, 95%CI=17.3–38.3), regular tanning bed use (17.8%, 95%CI=10.8–24.2), and lower BMI (1.7% per point, 95%CI=1.0–2.3). Baldness (extensive vs. mild/none 13.0% decrease, 95%CI=5.2–20.2) and light skin color (very white vs. olive 29.4% decrease, 95%CI=12.6–48.7) showed protective effects.

Conclusion: The digitally quantified wrinkle severity was highly correlated with the manual photometric score. Well-known risk factors for skin aging, including male sex, smoking, tanning bed use, and lower BMI were confirmed. Additionally, baldness and lighter skin are novel factors associated with lower wrinkle severity.

P17. SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN HIV-INFECTED MEN WHO HAVE SEX WITH MEN (MSM), CAN WE PREDICT A NEW EPISODE OF STI?

N.H.N. de Vrieze¹, S.H. Mooij¹, H.J.C. de Vries^{1,2}, M. van Rooijen¹, T. Heijman¹, A. van Eeden³, M.A.B van der Sande⁴, M.F. Schim van der Loeff⁵

¹Public Health Service Amsterdam, STI Outpatient Clinic, Cluster of Infectious diseases, Amsterdam, the Netherlands; ²Academic Medical Center, Department of Dermatology, Amsterdam, the Netherlands; ³Jan van Goyen Medisch Centrum, ⁴CIB, RIVM, Bilthoven, the Netherlands; ⁵Center for Infectious Diseases and Immunology (CINIMA), Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

Background: Sexually transmitted infections (STI) are very common in Human immunodeficiency



virus (HIV)-infected men having sex with men (MSM). We studied the incidence of STI in HIV-infected MSM and assessed predictors of a new episode of STI.

Materials and Methods: HIV-infected MSM were included at three different sites in Amsterdam, the Netherlands. They were tested for STIs and they completed a questionnaire. All men were invited for follow-up visits, regardless of STI related symptoms, at 3-6 months intervals during 24 months.

Incidence and risk factors were studied using survival time analysis and poisson regression.

Results: 314 HIV-infected MSM were included in 2010–2011. At baseline, STI were found in 45 (14.3%) MSM. During 423 person-years of follow-up, 220 incident STIs were detected, leading to an incidence rate of 52 per 100 pyo. In multivariate analyses, including demographic, sexual behaviour and HIV-related variables, incident STI was associated with the following variables; age <35 years (incidence rate ratio (IRR) 1.81, 95% confidence interval (CI): 1.24-2.66), ≥6 sex partners in the 6 months preceding the baseline visit (IRR 6.50, 95%CI 3.93-10.74), use of cannabis in the 6 months preceding the baseline visit (IRR 1.46, 95%CI 1.10-1.95) and having an STI at baseline (IRR 1.68, 95%CI 1.22-2.33).

Conclusion: The incidence of STI in HIV-infected MSM was very high. An STI at the baseline visit was an independent determinant for a new episode of STI. A randomized trial would be needed to determine the optimal testing interval in this group.

P18. SENSITIVE SKIN IN THE DUTCH POPULATION: IDENTIFYING KEY CHARACTERISTICS AND POTENTIAL TRIGGERS

R.J.H. Richters¹, N.E. Uzunbajakava², W. Verkrijssse², P.E.J. van Erp¹, P.C.M. van de Kerkhof¹

¹Radboud university medical center, department of Dermatology, Nijmegen, the Netherlands; ²Philips Research, Eindhoven, the Netherlands

Background: Across industrialized countries, a high prevalence of sensitive skin has been found, comprising mainly neurosensory perceptions. Despite extensive research there is no consensus on the definition, the clinical profile and the pathomechanisms of this condition. Perception-based identification of subjects reporting sensitive skin could be an accurate method for studying symptoms and mechanisms of sensitive skin. However, a suitable uniform method lacks.

Methods: A digital survey was distributed among a Dutch cohort (n=1168) to investigate eliciting factors and the clinical profile of sensitive skin. The questionnaire included self-reported skin sensitivity, demographic characteristics, skin type, skin diseases and comorbidities, seasonal dependency, and habits regarding cosmetic use and bathing. Discomfort scores on a visual analogue scale (0-100), durations and localizations of various perceptions (stinging, burning, itching, tightness) and objective signs

(redness, dryness, papules) following possible endogenous and exogenous triggers were enquired.

Results: 238 complete responses were returned, achieving a response rate of 20%. Thirty-six percent of subjects reported to have sensitive skin, of which 24.4% reported a very sensitive skin. More females ($p<0.001$) and more individuals with skintype II compared to skintype III ($p=0.058$) reported sensitive skin. Toiletries, shaving, emotions and cold elicited highest VAS scores in both groups and for these factors, significant differences between the groups were found for several symptoms. Redness received highest scores.

Discussion: Besides neurosensory perceptions also self-reported erythema should be considered in identification of individuals with sensitive skin. To enable detection of pathomechanisms, validation of these findings may be established by relating key symptoms to objective biophysical measurements.

P19. EORTC STUDY ON BIOMARKERS FOR SÉZARY SYNDROME

S.E. Boonk, W.H. Zoutman, C.P. Tensen, S. Whittaker, M. Bagot, D. Klemke, A. Ranki, P. Quaglino, R. Willemze, L. van der Fots, M.H. Vermeer

Department of Dermatology, LUMC, Leiden, the Netherlands, on behalf of the EORTC study group.

Background: Sézary syndrome (SS) is an aggressive type of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), characterized by erythroderma, generalized lymphadenopathy, and the presence of neoplastic T cells (Sézary cells) in the skin, lymph nodes and peripheral blood. It is difficult to differentiate between SS and benign erythroderma (BE). Several small, single center studies reported potential biomarkers for Sézary cells. However, these markers have not been evaluated in independent studies. In this prospective, European multicenter study we evaluate the diagnostic and prognostic value of (novel) markers in SS.

Methods: We collected peripheral blood from SS and BE patients. CD4+ T-cells were analyzed for expression of cell surface proteins by flow cytometry, and for gene expression and copy number alterations using custom made qPCR platforms.

Results: Samples from 55 well characterized SS patients (WHO criteria 2008) were analyzed and compared to 17 BE patients. Flow cytometry showed in 76% of SS patients CD2, CD7 and/or CD26 loss. 67% of the SS patients showed a loss in copy number for MNT and 46% had a gain for MYC. The genes DNM3 (75%), EPHA4 (71%), PLS3 (65%) and TWIST1 (69%) were upregulated in SS, whereas STAT4 is down regulated in 94%. By combining these aberrantly expressed genes all SS patients can be diagnosed separately from BE.

Discussion: Sézary cells show characteristic changes in cell surface proteins, gene expression and copy number alterations that differentiate SS cells from T-cells in BE. Follow-up studies will reveal the prognostic value of these promising diagnostic markers.



P20. THE EFFECT OF A DERMOSCOPY TRAINING COURSE ON THE ACCURACY OF PRIMARY CARE PHYSICIANS IN DIAGNOsing PIGMENTED LESIONS

L.J. Secker, P. Buis, K. Papadimitropoulou, E. Avazeli, W. Bergman, N.A. Kukutsch
Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Background: Dermoscopy increases the diagnostic accuracy of pigmented skin lesions (PSL) in the hands of experts. In inexperienced hands however, it has been reported to decrease diagnostic accuracy. The aim of this study was to investigate the attitude of PCPs towards pigmented lesions and to determine whether a dermoscopy training course for primary care physicians (PCP) could improve their diagnostic accuracy of PSLs and change their therapeutic strategy.

Methods: Two hundred ninety-three PCPs completed a questionnaire containing questions on demographics and their experience with PSLs and a pretest of 20 cases of benign, atypical and malignant nevi, an identical posttest and an integrated posttest. The latter containing not only clinical pictures, but dermoscopy pictures as well. The PCPs were asked to complete the questionnaire and pretest upon registration for the course and the posttest and integrated posttest within three months after completion of the course. The diagnostic accuracy and therapeutic strategies were compared between these three assessments.

Results: The questionnaire showed that 37% of PCPs regularly use dermoscopy in daily practice, most of them did not have any former dermoscopy training. After the dermoscopy training course improvement in the sensitivity of diagnosis was found for all PSLs ($P=0.001$) except for nevi, for which sensitivity diminished by 21.53%. In the posttest vs integrated posttest significant improvement in therapeutic strategy was noticed in all cases.

Conclusion: The training course improved PCPs diagnostic accuracy of and therapeutic strategies for PSLs. Nonetheless it is advisable for PCPs to refer all atypical nevi to a dermatologist.

P21. DEVELOPMENT OF THE PSORIASIS TREATMENT REGISTRY OF THE NETHERLANDS: PSOTRENTH

J. Zweegers¹, E.M.G.J. de Jong¹, Ph.I. Spuls²
¹Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, the Netherlands; ²Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

Background: Severe psoriasis has a high impact on the life of psoriasis patients and the treatments used vary in effectiveness, safety, and costs. To capture data on effectiveness, safety, patient reported outcomes (PROM's) and cost-effectiveness of existing and future psoriasis treatments in the Netherlands, a joint project was conducted by the Dutch Society of

Dermatology and Venereology to develop a national registry for psoriasis treatments.

Objectives: To study determining factors for the development of a web-based psoriasis treatment registry of the Netherlands

Methods: Questionnaires and interviews were carried out amongst dermatologists, the Health Care Insurance Board (CVZ), pharmaceutical companies developing biologics and patients of the Dutch National Psoriasis Association (PVN). An inventory was made of the literature on available psoriasis registries. Existing registries for arthritis and psoriasis were viewed, e.g., BADBIR, PSONET, and DREAM/ROMA.

Results: The response on a survey amongst dermatologists was low: 38 (5.9%) of 645 members responded. 90% supported the development of a national psoriasis registry. Facilitating factors were IT-support; the possibility of analyzing/publishing data; PASI training ; and financial support. The Health Care Insurance Board, pharmaceutical companies and patients named the necessity of PROM's. Dedicated research nurses were the main determining factor for success in BADBIR. All national registries were financially supported by the pharmaceutical companies.

Conclusions: This national psoriasis registry will be further developed consisting of a minimum variant for all dermatologists and a research variant for dedicated centers. This registry can act as a matrix for registries on other skin diseases in the Netherlands.

P22. BIOPSY DERIVED HUMAN SKIN EQUIVALENTS MAINTAIN THEIR EPIDERMAL CHARACTERISTICS AFTER PROLONGED IN VITRO PASSAGING

M.O. Danso¹, V. van Drongelen², A. El Ghalbzouri², J.A. Bouwstra¹

¹Division of Drug Delivery Technology, LACDR, Leiden University, Leiden, the Netherlands; ²Department of Dermatology, LUMC, Leiden, the Netherlands

Introduction: Human skin equivalents (HSEs) are useful in studying the interplay between skin related biological processes. A method of generating HSEs involves implanting a 4mm human skin biopsy on a dermal equivalent. Keratinocytes migrate from the biopsy onto the dermal equivalent and form the 1st generation full thickness outgrowth (FTO) HSE. We investigated whether the 1st generation FTO HSE can be expanded by growing 2nd and 3rd generation FTO HSEs which maintain epidermal properties of the native skin. This method of generating epidermal tissue is useful for studies requiring large amount of tissue.

Approach: 1st generation FTO HSEs were generated as described above. The 2nd generation FTO HSE was produced by implanting a 1st generation FTO HSE biopsy onto a dermal equivalent. Likewise, the 3rd generation FTO HSE was generated from a 2nd generation FTO HSE biopsy. Epidermal morphoge-



nesis was assessed by immunohistochemistry, and stratum corneum lipid properties by Fourier transformed infrared spectroscopy and liquid chromatography-mass spectroscopy.

Results: In all three FTO HSE generations, the epidermal structure and expression of K10, filaggrin and loricrin was similar to the native epidermis. The stratum corneum lipid properties in the 1st generation FTO HSE is most similar to native human skin than 2nd/3rd generation FTO HSEs.

Conclusion: The expansion of skin biopsies to 2nd/3rd generation FTO HSEs is a method to expand valuable tissue to analyze morphological and differentiation parameters in native epidermis. 1st generation FTO HSEs are more suitable for skin barrier function studies e.g. penetration studies than 2nd/3rd generation FTO HSEs.

P23. BARRIER PROPERTIES OF N/TERT BASED HUMAN SKIN EQUIVALENTS

V. van Drongelen², M.O. Danso¹, J.A. Bouwstra¹, A. El Ghalbzouri²

¹Division of Drug Delivery Technology, LACDR, Leiden University, the Netherlands; ²Department of Dermatology, LUMC, Leiden, the Netherlands

Background: To study skin barrier properties and function, and to perform pharmacological and/or toxicological screenings, human skin equivalents

(HSEs) can be a valuable tool. HSEs are three-dimensional models that are usually established with primary keratinocytes. However, the use of primary keratinocytes has several drawbacks, including their limited in vitro life span and a large donor-to-donor variation. Using a keratinocyte cell line circumvents these drawbacks and allows generation of reproducible HSEs, which is favourable for pharmacological and/or toxicological screenings. When used for topical application studies (e.g. toxicological screening) presence of a competent skin barrier is a prerequisite for HSEs.

Aim: Evaluate the stratum corneum (SC) barrier properties of HSEs that are established with cells from the keratinocyte cell line N/TERT (N-HSEs).

Results: N-HSEs display comparable tissue morphology and similar expression of several epidermal differentiation markers when compared to HSEs established with primary keratinocytes. Analysis of barrier properties revealed that N-HSEs contain several barrier properties similar to HSEs, including the presence of the long periodicity phase (LPP) and a comparable SC permeability.

Conclusion: N/TERT can be successfully used for the generation of HSEs. Despite some differences in SC lipid composition of N-HSEs, SC permeability was similar. Therefore N/TERT cells are a promising alternative for primary keratinocytes for the generation of HSEs and therefore might be a promising alternative for toxicological safety screening.



ANTWOORDEN

DERMATOPATHOLOGIE

Casus 13

1a, 2d, 3b, 4b, 5a.

Histologische beschrijving (figuur 2)

Epidermis: stratum corneum met **hyperparakeratose**. Acanthose met irregulair verlengde retelijsten en **basale proliferatie van atypische keratinocyten**.

Dermis: dermaal uitgebreid rondkernig ontstekingsinfiltraat, verwijde capillairen met extravasatie van erytrocyten en **elastosis solaris**.

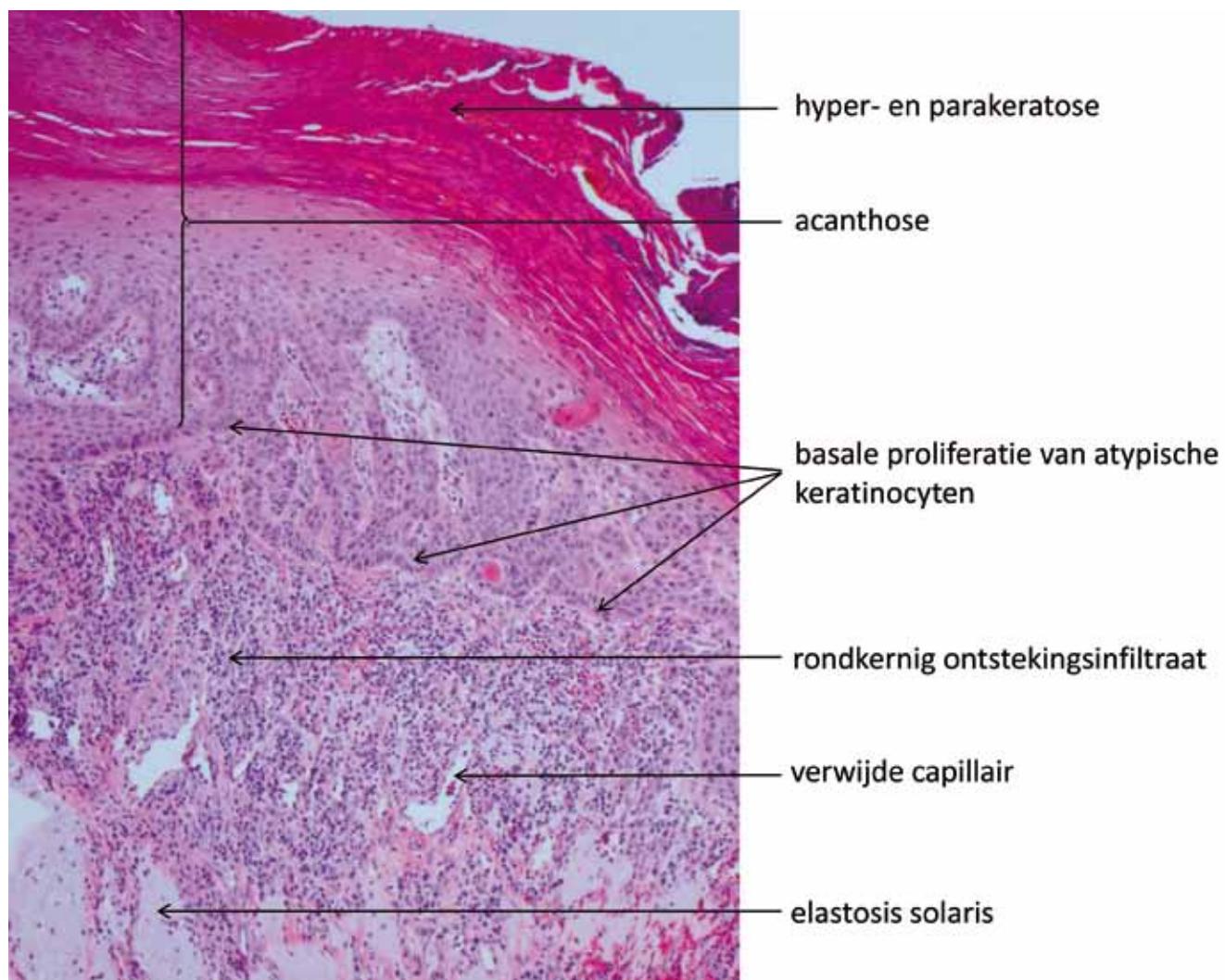
Diagnose

Actinische keratose.

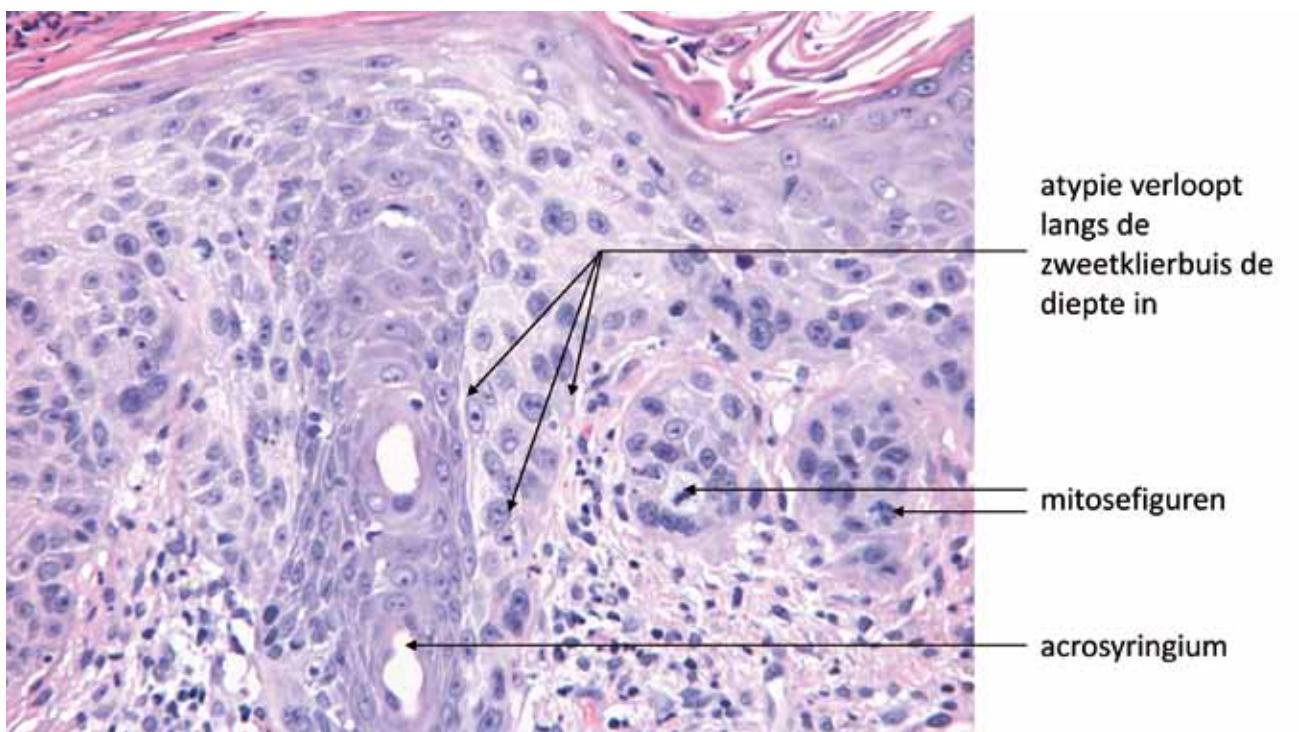
Bespreking

Een actinische keratose (AK) is een **intra-epitheliaile proliferatie van atypische keratinocyten**. De atypie is kenmerkend gelegen in het basale en suprabasale deel van de epidermis en is te herkennen aan de in **grootte wisselende**, vaak ovale **hyperchromatische kernen**. De normale uitrijping van de epidermis is verstoord, hetgeen zich uit in **hyperkeratose** van het stratum corneum, vaak gepaard met **parakeratose**. Bij vroege laesies ontbreekt de atypie bij de adnexen, waardoor de uitrijping boven de adnexen normaal is. Dit leidt tot een kenmerkend patroon van alternerende hyper(para)keratose en normale orthokeratose. Het kan ook zijn dat de atypie zich wel uitbreidt in de diepte langs de adnexen (zie figuur 3 voor een voorbeeld), hetgeen een mogelijke oorzaak kan zijn van falen van topische therapie.

Gerelateerd aan de belangrijkste risicofactor voor AK, UV-expositie, is er vaak uitgesproken elastosis solaris. Dit betekent dat elastinevezels toegenomen zijn (waarschijnlijk ten gevolge van aanmaak door fibroblasten) en zichtbaar als gefragmen-



Figuur 2.



Figuur 3.

teerde vezels of als amorf velden basofiel (blauw in HE-kleuring) materiaal. Verder zijn de oppervlakkige vaatjes meestal verwijd of toegenomen in aantal en is er een lymfohistiocytair infiltraat dat in het algemeen perivasculair gelegen is. Er worden verschillende histologische vormen van actinische keratose onderscheiden: een hypertrofische, atrofische, acantholytische, proliferatieve, bowenoïde, gepigmenteerde of lichenoïde variant. De onderlinge verschillen worden in tabel 1 schematisch weergegeven. In tabel 2 wordt de relatie tussen de histologische bevindingen en de kliniek gemaakt.

Tabel 1. Histologische subtypering AK.

Histologisch subtype	Histologische karakteristieken
Hypertrofisch	AK met psoriasiforme hyperplasie, verdikt stratum corneum en alternerende ortho/parakeratose, toename granulaire laag, fibrose, gedilateerde capillairen (= tevens AK met krabbeffecten)
Atrofisch	AK met atrofische epidermis
Acantholytisch	AK met acantholyse
Proliferatief/hyperplastisch	AK met verlenging van de retelijsten met knopvormige uitstulpingen, soms langs het adnexepitheel
Bowenoid	Focaal in de AK dysplasie van de gehele dikte van de epidermis
Gepigmenteerd	AK met toename van melanine in keratinocyten en/of melanocyten en/of melanofagen in de dermis
Lichenoïd	AK met lichenoïd infiltraat met geringe vacuolaire veranderingen en apoptotische keratinocyten

Tabel 2. Van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
Keratose	Hyperkeratose van het stratum corneum
Schilfering	Parakeratose
Roodheid	Gedilateerde capillairen
Zwelling/tumor	Acanthose, hyperkeratose, ontstekingsinfiltraat

Van belang is met name het onderscheid met het (micro-invasief) plaveiselcelcarcinoom. Bij een plaveiselcelcarcinoom is er sprake van infiltrerende groei, met afsplitsing of uitstulping van individuele of groepjes atypische keratinocyten in de dermis, soms gepaard gaand met een stromareactie. Het onderscheid kan moeilijk zijn bij een hypertrofische of hyperplastische AK, of bij een AK die zich uitbreidt langs de adnexen. Ook de tweedimensionale structuur in een verticale

coupe maakt het soms onmogelijk te beoordelen of een veld van atypische keratinocyten los ligt in de dermis of nog vast zit aan de epidermis. Als mensen krabben aan de AK kan er tevens pseudoepitheliomateuze hyperplasie optreden hetgeen ook op een plaveiselcelcarcinoom kan lijken.

Naast het plaveiselcelcarcinoom bestaat de differentiële diagnose van AK uit Morbus Bowen, lentigo maligna en verder uit benigne laesies zoals een lentigo solaris, verruca seborrhoica, lichenoïde keratose en porokeratose. Bij Morbus Bowen is de dysplasie niet overwegend basaal, zoals bij AK, maar verspreid over de gehele dikte van de epidermis en is er vaak een pagetoïde spreiding van atypische keratinocyten. Bij de benigne laesies zit het onderscheid vooral in de aan- of afwezigheid van dysplasie en andere specifieke kenmerken (zoals pseudohoorncysten bij een verruca seborrhoica en een cornoid lamel bij porokeratose).

DERMATOSCOPIE

Casus 4

Oplossing

1C, 2B, 3E, 4K

Toelichting Quiz

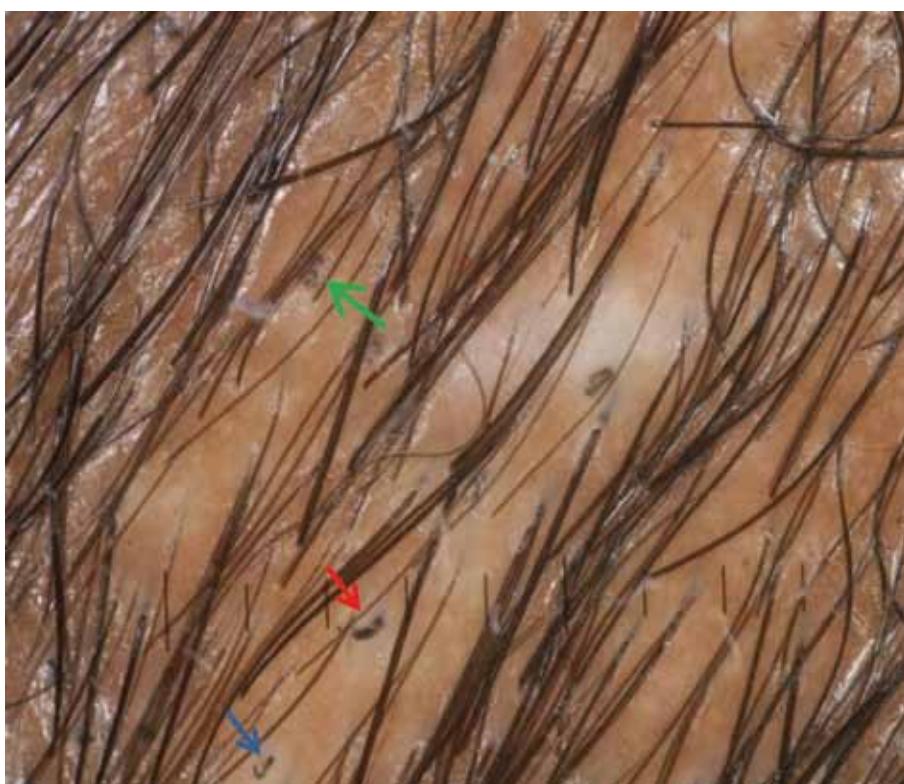
Tinea capitis is een schimmelinfectie van de hoofdhuid, die met name bij kinderen wordt gezien. Schimmelsoorten die veroorzaker zijn van tinea capitis behoren tot de genera *Microsporum* en *Trichophyton*. Het klinisch beeld van tinea capitis kan divers zijn. Er is een inflammatoire en niet inflammatoire vorm, maar ook oppervlakkige en diepe vorm van tinea capitis. De diagnose wordt op het klinisch beeld gesteld in combinatie met woodslamponderzoek, kaliloogpreparaat en schimmelkweek. Dermatoscopie van de hoofdhuid (trichoscopie) kan een nuttige aanvullende techniek zijn om de oppervlakkige vormen van tinea capitis te onderscheiden van alopecia areata. Dit kan met name behulpzaam zijn in het geval van tinea capitis met voornamelijk alopecia, maar met weinig schilfering en inflammatie. Tinea capitis kenmerkt zich dermatoscopisch door afwijkende haren. De afwijkende haren worden veroorzaakt door de schimmelosporen die zich in de haarsfollikel en zich rondom of in de haarschacht bevinden (ectotrix of endotrix). Er kunnen dermatoscopisch afgebroken of dystrofische haren te zien zijn. Kenmerkend zijn verder kommaharen. Dit zijn gebogen korte haren met gebroken haarschachten, waarschijnlijk ten gevolge van het feit dat de haarschachten gevuld zijn met hyfen. Tevens kunnen kurkentrekkerharen worden gezien bij tinea capitis, die in de literatuur voornamelijk bij kinderen met huidtype 6 met een *Trichophyton soudanense*-infectie werden beschreven. De kurkentrekkerhaar is mogelijk een vorm van de kommahaar bij kinderen met krulhaar passend bij huidtype 6 ofwel is mogelijk specifiek voor de *Trichophyton soudanense*-infectie.

Afbeelding

Kommahaar (blauwe pijltje), kurkentrekkerhaar (groen pijltje) en afgebroken haar (rood pijltje).

LITERATUUR

1. Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1040-8.
2. Ekiz O, Sen BB, Rıfaioğlu EN, Balta I. Trichoscopy in Paediatric Patients with Tinea Capitis: A Useful Method to Differentiate from Alopecia Areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 Aug 24. [Epub ahead of print]
3. Hughes R, Chiaverini C, Bahadoran P, Lacour JP. Corkscrew hair: a new dermoscopic sign for diagnosis of tinea capitis in black children. *Arch Dermatol*. 2011;147(3):355-6.



Figuur 3. Dermatoscopisch detail van de hoofdhuid.

TEST UW KENNIS

1. Aan erythema palmarum kunnen reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, hyperthyreose, hiv-infectie en levercirrose ten grondslag liggen. Ook wordt het bij 70% van alle blanke zwangere vrouwen gezien (30% bij donkergepigmenteerden). Het erytheem ontstaat dan tussen de tweede en vijfde zwangerschapsmaand en neemt geleidelijk in ernst toe. Na de partus verdwijnt de rode verkleuring meestal spontaan. Met enige regelmaat wordt erythema palmarum zonder onderliggende aandoening gevonden bij gezonde mensen en wordt dan als 'fysiologisch' beschouwd. Er is ook een erfelijke variant.
2. Deze nagelafwijking is differentiëeldiagnostisch zeker van belang. Hier is namelijk sprake van de zogenaamde Terry's nagels (*Terry's nails*). Karakteristiek voor deze vorm van leukonychie is dat de verkleuring enkele millimeters voor de nagelrand stopt. Distinct daarvan is de kleur roze of meer bruin. Doorgaans zijn alle nagels aangedaan. De bekendste oorzaak van Terry's nagels is levercirrose; andere oorzaken en de differentiële diagnose ervan werden eerder in deze rubriek besproken (Groot AC de, Toonstra J. Test uw kennis: nagelafwijkingen. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2011;21:242,256).
3. U vraagt patiënt hoeveel alcohol hij drinkt. Hij haalt zijn schouders op en antwoordt: "'s Avonds een paar biertjes, dokter". Waarop zijn echtgenote overeind schiet en met felle stem zegt: "Nou Henk, heus wel meer dan een paar en niet alleen 's avonds". Uw werkdiagnose is erythema palmarum en Terry's nagels als gevolg van cirrose door alcoholabusus.
4. Bij levercirrose zijn er diverse dermatologische manifestaties mogelijk:

Pigmentafwijkingen

- Grijzige hyperpigmentatie, vooral op aan zonlicht blootgestelde huid. Kan vlekkerig zijn of diffuus, en geaccentueerd rond de mond en de ogen. Kan lijken op sproeten
- Gelige teint door hyperbilirubinemie
- Vlekkige hypomelanose op de rug, billen en dijen, vaak in relatie met spider naevi

Vaatafwijkingen

- Spider naevi op het gezicht, in de hals en op de bovenste helft van de romp (figuur 3)
- Erythema palmarum et plantare
- Plethora uiterlijk
- Diffuus verspreide teleangiëctasieën (figuur 4)
- Purpura en ecchymosen door stollingsafwijkingen (protrombine, vitamine K deficiëntie)
- Gekronkelde varices op de buikwand bij portale hypertensie. Uitgaande van de navel: caput Medusae

Haren

- Verminderde lichaamsbehaarting
- Schaamhaar bij mannen in vrouwelijk patroon
- Uitval van het hoofdhaar (denk aan zinkdeficiëntie)

Nagels

- Terry's nagels (zie onder antwoord 2, figuur 2)
- Leukonychia striata transversa: overdwarse lichter gekleurde banden in de nagels (figuur 5)
- Rode lunulae
- Afgeplatte, bolle (horlogeglasnagels) of holle nagels (koilonychie)



Figuur 3. Multiple spider naevi op de romp.



Figuur 4. Uitgebreide velden van teleangiëctasieën.



Figuur 5. Leukonychia striata transversa bij levercirrose.



Figuur 6. Porphyria cutanea tarda: blaasjes, erosies, crustae, littekens en pigmentverschuivingen.

Overige mogelijke afwijkingen bij levercirrose

- Bij mannen gynaecomastie en testisatrofie door verhoogde aanmaak en verminderd metabolisme van oestrogenen in de lever leidend tot hyperoestrogenemie; dan tevens vaak hyperpigmentatie van de areolae
- Striae
- Pseudocushingsyndroom door afwijkend metabolisme van corticosteroïden
- Porphyria cutanea tarda (bij alcoholabusus): toegenomen fragiliteit van de huid van de handruggen en de onderarmen met erosies, blaren, crustae en atrofische littekens met milia (figuur 6) (Groot AC de, Toonstra J. Test uw kennis: porphyria cutanea tarda. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2011;21:390,412); hypertrichose van de slapen en het voorhoofd; hyperpigmentatie in het gezicht; foto-onycholyse
- Zinkdeficiëntie: reticulair eczeem craquelatum op de romp en strekzijden van de ledematen; erosief-crusteuze afwijkingen perianaal en genitaal; cheilitis; haarverlies; multipele lijnen van Beau in de nagels
- Oedeem door hypoalbuminemie met stasisdermatitis

LITERATUUR

1. Satapathy SK, Bernstein D. Dermatologic disorders and the liver. *Clin Liver Dis* 2011;15:165-82.
2. Groot AC de, Toonstra J. Casuïstiek in de dermatologie – deel 2. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010:163-6.
3. Kluger N, Guillot B. Erythema palmarum hereditarium (Lane's red palms): A forgotten entity? *J Am Acad Dermatol* 2010;63:e46.
4. Serrao R, Zirwas M, English JC. Palmar erythema. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:347-56.