



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 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE



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

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

Dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

K.A. Gmelig Meijling

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOPATHOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J.G. van der Schroeff

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

D.J.C. Komen, dr. M.B.A. van Doorn

RUBRIEK RICHTLIJN

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandeck; Nijmegen, A. Oostveen; Rotterdam, E.A.M. van der Voort; Utrecht, F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.huidarts.info > Tijdschriften en boeken > Richtlijnen voor auteurs.

UITGEVER, EINDREDACTIE 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

©2015 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 225,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar. Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-. Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Een wolf in schaapskleren? 5

Hydroxychloroquine (Plaquenil®) als behandeling bij granuloma faciale 7

RICHTLIJN

Samenvatting richtlijn chronische spontane urticaria 10

PLANTEN EN HUID

Deel 3: de chryasant, veelzijdig en onverwoestbaar 14

DERMATOPATHOLOGIE

18

ALLERGEEN VAN DE MAAND

Colofonium 19

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Bijdrage tot de kennis van de geschiedenis der syfilis in ons land, J.W. van der Valk, 1910 23

DERMATOLOGIE IN BEELD

Topicale bèta-blokker als behandeling van granuloma teleangiectaticum 27

TEST UW KENNIS

29

VERENIGING

Titelgevecht 30

NVED PROGRAMMA

Programme summary 32

Thursday 4 February 2016 32

Friday 5 February 2016 34

abstracts 36

AFBEELDING OMSLAG

Kunstwerk gemaakt door Petruska Mieke-Renard (Denemarken). Dit kunstwerk 'Psoriasis', is tentoongesteld op de reizende expositie Perspectives – Art Inflammation and Me; een initiatief van AbbVie. De kunstenaars hebben de werken gemaakt met patiënten om de impact van hun met chronische inflammatoire aandoeningen, waaronder psoriasis, kenbaar te maken.

VOORWOORD

Van de hoofdredacteur

Om eerlijk te zijn: het jaar 2015 was beroepsmatig geen optimaal jaar. Voor het eerst in mijn leven had ik na de zomervakantie absoluut geen zin om aan het werk te gaan... Om weer iedere ochtend die trage ziekenhuiscomputer te moeten opstarten, hopeno dat ie het überhaupt doet en het wachtwoord niet opnieuw verlopen is. Om patiënten te moeten uitleggen waarom ik bijvoorbeeld hun spataderen of benigne dermale naevi niet langer in het ziekenhuis kan behandelen door steeds weer veranderende regeltjes van de zorgverzekeraars. Of waarom de door de overheid afgedwongen DOT (DBC's Onderweg naar Transparantie) verantwoordelijk is voor hun vreemde, late nota. Of waarom financiële motieven van een farmaceut verantwoordelijk zijn voor het fait accompli dat een bepaalde zalf alleen in Nederland niet meer verkrijgbaar is. Om tijdens het drukke spreekuur apothekers aan de telefoon te woord te moeten staan, die mededelen dat mijn favoriete recept voor aandoening X niet langer leverbaar is en of ik een goed alternatief weet (zelden!). Om de spreekuren 's avonds thuis te moeten voorbereiden, omdat het Elektronische Patiënten Dossier zo onoverzichtelijk is. En de via Zorgdomein verwezen patiënten lang niet altijd de juiste afspraak op de juiste plek blijken te hebben gekregen van het (door het ziekenhuismanagement afgedwongen 'efficiëntere') Patiënten Contact Centrum. Om herhaaldelijk vast te lopen in het rigide Elektronische Voorschrift Systeem dat ontworpen is voor klinische patiënten en dus ongeschikt voor ons poliklinische vakgebied. Om weer oneindig te moeten dubbelklikken in niet compatibele programma's voor afhandelen en registreren van verrichtingscodes. Enfin, gelukkig gaf de patiëntenzorg zelf mij nog wel dagelijks voldoening, met tevreden patiënten, die soms lieve kaartjes stuurden of bonbons achterlieten. En er was nog een rots in de branding, die me hielp om uit deze dip te komen: het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie & Venereologie (NTvDV)*, dat dankzij het professionele secretariaat, de sympathieke, efficiënte redactie en de onophoudelijke stroom van prachtige artikelen van zowel academische als perifere collega's blijft inspireren, relativeren en enthousiasmeren.



Veranderingen zijn zelden verbeteringen, vooral als ze van boven worden opgelegd c.q. doorgevoerd; bovenstaande voorbeelden spreken voor zich. Als veranderingen echter 'door de werkvloer zelf' worden geïnitieerd en geïmplementeerd, is er eigenlijk altijd sprake van een verbetering. En dat is de kracht van ons NTvDV: tegen de verwachting in begint de papieren versie bijna een echt maandblad te worden. Met veranderingen die de leesbaarheid vergroten, zoals het inkorten van de referentielijst en het verkleinen van de lettergrootte hiervan. Met veranderingen die de doelgroep, de praktiserende dermatoloog, meer aanspreken, zoals de nieuwe rubrieken Praktijkvoering, Allergeen van de maand en Planten & Huid. En tijdens de grote redactievergadering in februari aanstaande zullen beslist weer andere veranderingen worden voorgesteld en doorgevoerd; aarzel niet om suggesties voor verbeteringen of aanvullingen aan ons door te geven! Voor u, door u, om uw professionele leven te verlichten ('ach, zij worstelen ook met deze problematiek') en versterken ('o, dus dat kan ook zo aangepakt worden'). Bij voorbaat dank hiervoor.

Dan rest mij nu nog om u mede namens de overige redactieleden en medewerkers van dchg medische communicatie een gezond, gelukkig en voorspoedig 2016 toe te wensen!

W. Peter Arnold

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Een wolf in schaapskleren?

A.M. van Drooge¹, M.W.D. Brouwer¹, M.V. Starink²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:
Dr. A.M. van Drooge
Afdeling Dermatologie
Academisch Medisch Centrum
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
E-mail: a.m.vandrooge@amc.uva.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 23-jarige man wordt door de huisarts verwezen in verband met donkere plekken in het gelaat. De huidafwijkingen zijn zeven maanden eerder begonnen als rode, verdikte plekken die jeukten in de eerste weken na ontstaan. Inmiddels geven de plekken geen klachten meer, maar patiënt ervaart wel duidelijk cosmetische bezwaren.

Recenter, ongeveer twee maanden eerder, zijn er ook huidafwijkingen op het lichaam ontstaan. Patiënt bemerkte verdikte, langwerpige, bruinrode plekken in en rondom tatoeages die hij kort ervoor had laten zetten. Hiervan heeft patiënt geen klachten. De huidafwijkingen treden niet in oudere tatoeages op. Op moment van presentatie lijkt er geen uitbreiding van de huidafwijkingen meer te zijn. Er zijn geen duidelijke uitlokkende factoren, met name geen relatie met zonlicht. Patiënt heeft een blanco voorgeschiedenis, hij heeft nooit eerder klachten van zijn huid gehad. Zijn huisarts duidde de plekken als eczeem en heeft dit gedurende enkele weken met triamcinolon 0,1% crème behandeld zonder duidelijke verbetering.

Dermatologisch onderzoek

Bij deze patiënt met huidtype 5 zagen wij in het gelaat en op het behaarde hoofd, gedissemineerd een zestal lenticulair tot nummulair grote, matig scherp tot scherp begrensde ronde erythemateuze papels en plaques (figuur 1a,b). Op de linkerarm en op de borst links zagen we een donker gekleurde tatoeage waarbij in het zwart geïnkte gebied uitgebreide, grillige, deels lineair deels archiform verlopende plaques aanwezig waren. Overige tatoeages op de borst en extremiteiten waren zonder afwijkingen (figuur 2a,b).

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan onder andere sarcoïdose, lupus erythematosus en M. Jessner.

Histopathologisch onderzoek

Een huidbiopt van een van de erythemateuze plaques in het gelaat vertoont een vacuolaire grensvlakontsteking, pigmentincontinentie en hoogdermaal



Figuur 1a,b. Lenticulair tot nummulair grote, matig scherp tot scherp begrensde ronde erythemateuze vast aanvoelende papels en plaques in het gelaat en op de behaarde hoofd.



Figuur 2a,b. Een donker gekleurde tatoeage op borst en linkerarm waarbij in het zwart geïnkte gebied uitgebreide, grillige, deels lineair deels archiform verlopende plaques. Overige tatoeages op de borst zonder afwijkingen.

perivasculair en perifolliculaire dichte lymfocytair ontstekingsinfiltraten. Het beeld zou goed kunnen passen bij een lupus erythematosus (figuur 3a,b). Een huidbiopt van een grillige, lineaire plaque in één van de tatoeages op de borst links toont een vacuolaire grensvlakontsteking met *Civatte bodies* en melanofagen, een uitgebreide hoeveelheid inkt pigment, en een lymfocytair perivasculair ontstekingsinfiltraat. Het beeld is passend bij lupus erythematosus (figuur 4a,b).

Diagnose

Chronische discoïde lupus erythematosus (CDLE).

Beleid en beloop

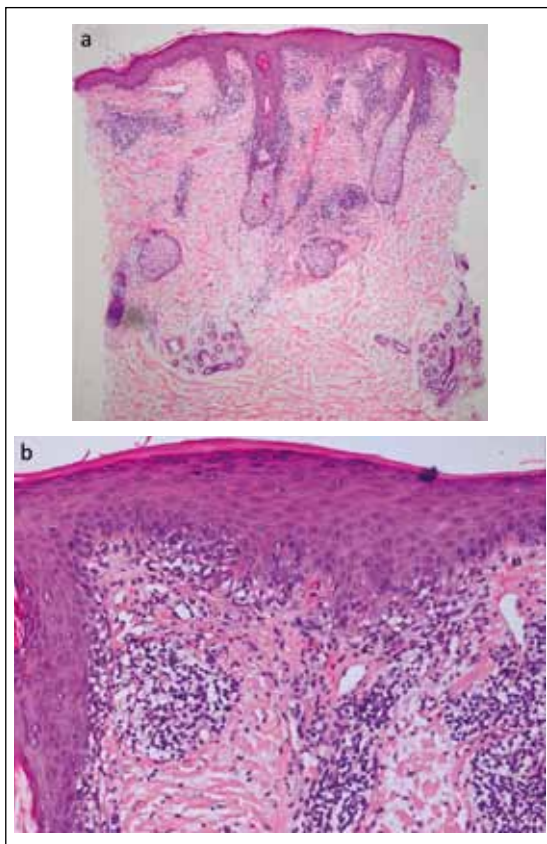
Gezien de uitgebreidheid van de huidafwijkingen en de cosmetische bezwaren werd na screenend laboratoriumonderzoek direct gestart met hydroxychloroquine (Plaquenil®) 200 mg 2dd. Daarnaast werd clobetasol propionaat crème 1dd gestart, af te bouwen naar een pulsuschema van vier dagen per week. Bij een controleafspraak na twee maanden leek er al sprake te zijn van verbetering waarbij de laesies in het gelaat niet meer erythemateus waren en waarbij de laesies in de tatoeages al duidelijk vlakker werden. Na vijf maanden waren alle laesies in het gelaat

vrijwel genezen, na acht maanden zijn ook de afwijkingen in de tatoeages duidelijk verbeterd.

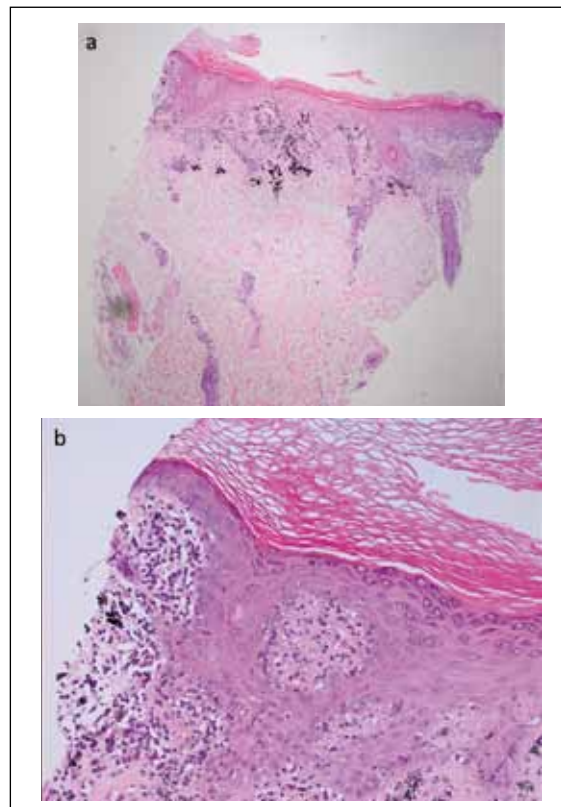
BESPREKING

CDLE is een vorm van lupus erythematosus die gekenmerkt wordt door erythematosquameuze plaques met centrale atrofie. De ziekte manifesteert zich voornamelijk op aan zon blootgestelde delen van het lichaam zoals het gelaat, hals, coeur, handen en soms behaarde hoofd. CDLE ontstaat meestal bij patiënten tussen 20-40 jaar en wordt vaker gezien bij patiënten van Afro-Caribische afkomst. Het is bekend dat CDLE uitgelokt kan worden door zonlicht, maar er zijn ook andere factoren die CDLE kunnen uitlokken zoals trauma, krabben, operaties of contactallergisch eczeem.¹ Dit koebnerfenomeen werd voor het eerst beschreven in 1872 en wordt vaak gezien bij huidaandoeningen als psoriasis, vitiligo en lichen planus.² Ook na het zetten van tatoeages kan het koebnerfenomeen optreden. Opvallend vaak wordt dit gezien bij sarcoïdose.³

Wij presenteren hier een patiënt die enkele weken na het zetten van twee nieuwe tatoeages CDLE-laesies ontwikkelde in deze tatoeages. Hoewel de laesies in het gelaat klinisch zeer verdacht waren



Figuur 3a (40x) en 3b (200x). Een 3 mm biopt van één van de erythemateuze plaques in het gelaat: vacuolaire grensvlakontsteking met verspreid door de oppervlakkige dermis ook pigmentincontinentie. Voornamelijk hoogdermaal worden dichte lymfocytair ontstekingsinfiltraten gezien, perivasculair en perifolliculair gelegen.



Figuur 4a (40x) en 4b (200x). Een 3 mm biopt van een grillige, lineaire plaque in één van de tatoeages: vacuolaire grensvlakontsteking met ter plaatse 'Civatte bodies' en melanofagen. In de oppervlakkige dermis ligt een uitgebreide hoeveelheid inkt pigment, daarnaast een lymfocytair perivasculair ontstekingsinfiltraat. Tevens wordt een lymfocytair ontstekingsinfiltraat gezien om eccrine ducten met overgrijpen op het epitheel.

voor CDLE, dachten wij bij de laesies in de tatoeages in eerste instantie aan cutane sarcoïdose. En hoewel de wolf in dit geval letterlijk onder onze neus gedrukt werd, hadden wij histopathologische bevestiging nodig om de diagnose chronische discoïde lupus erythematosus te kunnen stellen. Voor zover wij weten is dit de derde gepubliceerde casus ooit die het koebnerfenomeen in een tatoeage beschrijft bij een patiënt met CDLE.^{4,5} Het advies voor patiënten met CDLE is om, in ieder geval tijdens een actieve fase van de huidziekte, geen nieuwe tatoeages te laten zetten. Er is een kans dat uitbreiding van de huidziekte optreedt in deze tatoeages.

LITERATUUR

1. Ueki H. Koebner phenomenon in lupus erythematosus with special consideration of clinical findings. *Autoimmun Rev*

2005; 4:219-23.

2. Lee NY, Daniel AS, Dasher DA, Morrell DS. Cutaneous lupus after herpes zoster: isomorphic, isotopic, or both? *Pediatr Dermatol* 2013; 30:e110-3.
3. Kluger N. Sarcoidosis on tattoos: a review of the literature from 1939 to 2011. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30:86-102.
4. Jolly M. Discoid lupus erythematosus after tattoo: Koebner phenomenon. *Arthritis Rheum* 2005; 53:627.
5. Fields JP, Little WD Jr, Watson PE. Discoid lupus erythematosus in red tattoos. *Arch Dermatol* 1968; 98:667-9.

TREFWOORDEN

tatoeage – chronische discoïde lupus erythematosus – Koebner

Hydroxychloroquine (Plaquenil®) als behandeling bij granuloma faciale

L.C. Logtenberg¹, A.H. Preesman², H.V. Stel³

1. Anios, afdeling Interne Geneeskunde, Tergooi Ziekenhuis, Hilversum/Blaricum
2. Dermatoloog afdeling Dermatologie Tergooi Ziekenhuis Hilversum/Blaricum
3. Patholoog afdeling Pathologie Tergooi Ziekenhuis, Hilversum/Blaricum

Correspondentieadres:

L.C. Logtenberg

E-mail: lylianlogtenberg@msn.com

Granuloma faciale is een zeldzame chronische aandoening, die presenteert met erythemateuze papels, plaques of noduli meestal gelokaliseerd in het gelaat. De etiologie van deze aandoening is onbekend. Door de zeldzaamheid van de aandoening zijn er geen studies gepubliceerd die kijken naar de langetermijneffecten van de behandelmethoden. Wij presenteren een 42-jarige man met granuloma faciale die gunstig reageert op behandeling met hydroxychloroquine.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

De klachten die al zes tot zeven jaar aanwezig waren, bestonden uit een jeukende rode uitslag in het gelaat. De patiënt is destijds behandeld met triamcinolon (0,1%) crème en twee maanden met dapson 100 mg, dit is toen weer gestaakt. Deze therapieën hadden wel enigszins effect gehad, maar de huiduitslag was nooit helemaal verdwenen of voor langere tijd afwezig. Op het moment dat wij patiënt zagen, gebruikte hij triamcinolon (0,1%) crème zo nodig. Patiënt is verder gezond en gebruikt geen systemische medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Gelokaliseerd in het gelaat, met name op het voorhoofd, de neus en wangen zagen wij meerdere geïnfiltreerde scherp begrensde plaques met livide kleurige en erythemateus aspect (figuur 1).

Histopathologisch onderzoek

Histologisch onderzoek toonde in de dermis een diffuus dicht polymorf ontstekingsinfiltraat met

plasmacellen, histiocyten, wat eosinofiele granulocyten en focaal nogal wat neutrofiële granulocyten die met name rond vaten lagen. Dit ontstekingsinfiltraat was door een smalle grenszone gescheiden van de epidermis. Dit histologisch beeld past goed bij granuloma faciale (figuur 2).

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek: hematologisch en biochemisch routineonderzoek liet geen afwijkingen zien.

Diagnose

Granuloma faciale eosinofilicum.

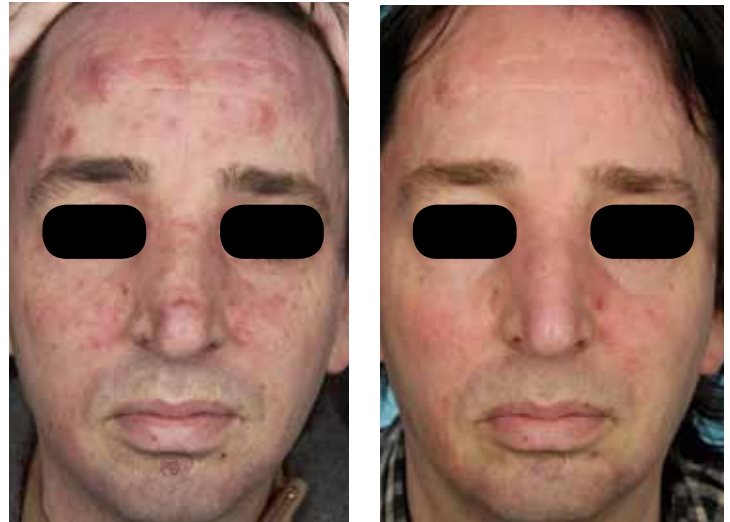
Therapie en beloop

Patiënt werd behandeld met dapson 50 mg eenmaal daags voor een week, met triamcinolon (0,1%) zalf voor zo nodig. Na een week werd de dosering opgehoogd naar 100 mg eenmaal daags. Bij de controleafspraken bleek er goed effect te zijn van de behandeling. Echter, na vijf maanden ontstonden er hevige bijwerkingen als misselijkheid en duizeligheid, waardoor de dapson is gestaakt. Er werd behandeld met triamcinolon (0,1%) zalf zo nodig en er werd gestart met tacrolimus (0,1%) zalf eenmaal daags voor de nacht. In verband met uitblijvend effect werd na negen maanden gestart met hydroxychloroquine (Plaquenil®) 200 mg tweemaal daags in combinatie met tacrolimus zalf, de triamcinolon werd tijdelijk gestopt. Hiermee verbeterden de huidafwijkingen sterk. Er is in 2013 geprobeerd de dosering van hydroxychloroquine 200 mg tweemaal daags te verlagen naar eenmaal daags. Dit leidde tot verslechtering van de huidafwijkingen, waarop de hydroxychloroquine weer werd opgehoogd. Vanwege irritatie door de tacrolimus 0,1% zalf werd geadviseerd de triamcinolon 0,1% zalf af te wisselen met pimecromilus (1%) crème. Met deze combinatie van middelen zijn de huidafwijkingen tot op heden goed onder controle.

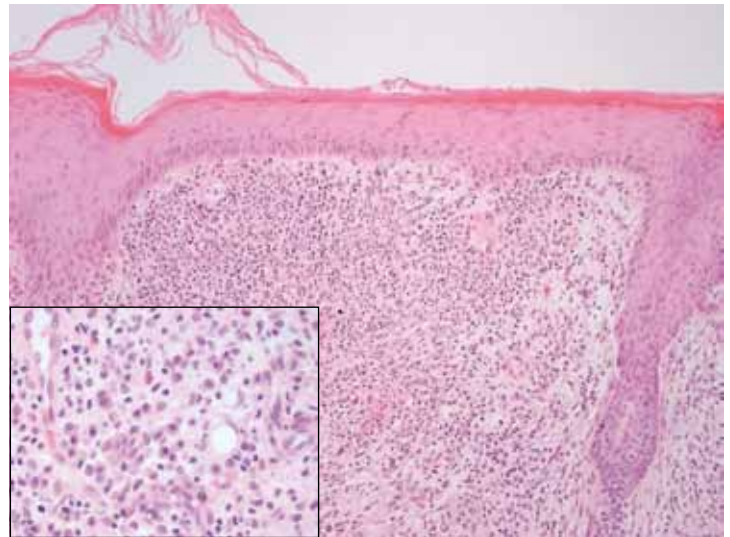
BESPREKING

Granuloma faciale is een zeldzame chronische aandoening die valt onder de inflammatoire dermatosen.¹ De etiologie van de aandoening is nog onbekend.^{2,3} De huidafwijkingen kunnen bestaan uit bruinpaarse of erythemateuze papels, plaques of noduli, vaak in combinatie met een folliculair aspect en oppervlakkige teleangiëctasieën. Voorkeurslokalisaties zijn zon blootgestelde gebieden zoals de neus, wangen, oorschelp en het voorhoofd.^{1,3} De laesies kunnen echter ook op de romp, extremiteiten en de schedel voorkomen, dit wordt extrafaciale of gedissemineerde granuloma faciale genoemd.³ De laesies zijn meestal asymptomatisch, maar kunnen ook een overgevoeligheid, branderig gevoel of jeuk geven.³

De diagnose wordt bevestigd met histopathologisch onderzoek. Het karakteristieke beeld toont in de epidermis geen afwijkingen. In het bovenste tweede deel van de dermis is een diffuus dicht poly-



Figuur 1. Op het voorhoofd, de neus en wangen zagen wij meerdere geïnfilteerde scherp begrensde plaques met livide kleurig en erythemateus aspect (voor en na de behandeling met hydroxychloroquine).



Figuur 2. Onder de epidermis een smalle grenszone met daaronder een dicht diffuus gemengdcellig ontstekingsinfiltraat (zie inzet) bestaande uit lymfocyten, plasmacellen en eosinofiele granulocyten.

morf ontstekingsinfiltraat aanwezig met neutrofielen, eosinofielen, lymfocyten, histiocyten en wat plasmacellen.⁴ Er is een smalle grenszone die het ontstekingsinfiltraat in de dermis van de epidermis scheidt.² Dit karakteristieke beeld werd in het huidbiopt bij onze patiënt gezien.

Tevens kan er soms bij granuloma faciale een leukocytoclastisch vasculitis beeld aanwezig zijn met daarbij extravasatie van rode bloedcellen, dit wordt echter niet altijd gevonden^{1,2,5} en was bij onze patiënt niet aantoonbaar.

Belangrijk is de differentiële diagnose met rosacea. Rosacea uit zich in verschillende vormen zoals de papulopustuleuze of granulomateuze vorm en rhinophyma. Het klinische beeld kenmerkt zich met papels, pustels, erytheem en teleangiëctasieën.⁶ Bij histopathologisch onderzoek ziet men echter perivasculaire en perifolliculaire infiltraten, zowel

oppervlakkig als centraal in de dermis gelegen. De ontstekingscellen bestaan uit lymfocyten, neutrofielen en enkele plasmacellen met soms een granulomateuze ontstekingsreactie.⁶ Het huidbiopt bij deze patiënt toonde echter geen perivascuair en geen perifolliculair ontstekingsbeeld maar juist een difuus infiltraat; ook de aanwezigheid van eosinofielen past goed bij granuloma faciale en niet bij rosacea.

Hoewel de pathofysiologie niet geheel duidelijk is, wordt er in meerdere casereports beschreven dat de ontstekingsreactie gemedieerd wordt door onder andere interferon (IFN)- γ dat geproduceerd wordt door CD4⁺-T-helpercellen.^{3,8} Door toename van het aantal geactiveerde T-cellen neemt de productie van cytokines, waaronder interleukine-5 (IL-5) toe, wat de aantrekkingskracht van eosinofielen naar de weefsels doet versterken.^{3,7}

Granuloma faciale is moeilijk te behandelen, omdat het slecht reageert op de verschillende therapieën.⁵ Behandelingsopties bestaan uit dermabrasie, lasertherapie, lichttherapie (UVA en PUVA), cryotherapie, topicale en intralesionale corticosteroiden.³ Daarnaast is effect beschreven van systemische middelen zoals dapson, clofazimine en antimalariamiddelen.^{8,9} In diverse casereports wordt het gunstige effect van tacrolimus op granuloma faciale beschreven.^{3,7} Door de zeldzaamheid van de aandoening zijn er geen studies gepubliceerd die kijken naar de langetermijneffecten van behandelmethoden. Het gebruik van hydroxychloroquine bij granuloma faciale is tot op heden nog niet onderzocht in een studieverband.

Antimalariamiddelen worden al jaren gebruikt voor het behandelen van diverse huidaandoeningen.⁸ Het werkingsmechanisme van de antimalariamiddelen is zeer complex, het bestaat onder andere uit een anti-inflammatoire, antiproliferatieve werking en immuunmodulatie.⁸ Rodriguez et al. beschrijven een mechanisme dat valt onder immuunmodulatie, het bestaat uit het inhiberen van cytokines waaronder IL-1, -2, -6, -18, TNF- α en IFN- γ .⁸ Hydroxychloroquine

zou via het inhiberen van IFN- γ , de immuungemedieerde reactie die plaatsvindt bij granuloma faciale, kunnen remmen.

De huidafwijkingen bij onze patiënt verbeterden fors na het starten met hydroxychloroquine. Dit na jarenlange behandeling met verschillende therapieën waaronder dapson, lokale corticosteroiden en tacrolimus, zonder veel effect. We kunnen dus concluderen dat bij deze patiënt met granuloma faciale, hydroxychloroquine een therapie is die effectief is en goed verdragen wordt. Het kan dus overwogen worden om hydroxychloroquine als behandeling voor granuloma faciale te gebruiken, bij patiënten die niet goed reageren op lokale therapie.

LITERATUUR

1. Ludwig E, Allam JP, Bieber T, Novak N. New treatment modalities for granuloma faciale. *Br J Dermatol* 2003;149:634-7.
2. Ortonne N, Wechsler J, Bagot M, Grosshans E, Cribier B. Granuloma faciale: A clinicopathologic study of 66 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1002-9.
3. Gupta L, Naik H, Kumar NM, Kar HK. Granuloma faciale with extrafacial involvement and response to tacrolimus. *J Cutan Aesthet Surg* 2012;5:150-2.
4. Cesinaro AM, Lonardi S, Facchetti F. Granuloma faciale: A cutaneous lesion sharing features with IgG4-associated sclerosing diseases. *Am J Surg Pathol* 2013;37:66-73.
5. Marcoval J, Moreno A, Peyr J. Granuloma faciale: A clinicopathological study of 11 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:269-73.
6. *Dermato Fitzpatrick's Color Atlas and synopsis of Clinical Dermatology 6th Edition: page 9.*
7. Thiyanaratnam J, Doherty SD, Krishnan B, Hsu S. Granuloma faciale: Case report and review. *Dermatol Online J* 2009;15:3.
8. Rodriguez-Caruncho C, Bielsa Marsol I. Antimalarials in dermatology: Mechanism of action, indications, and side effects. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:243-52.
9. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res* 2014;306:103-24.

SAMENVATTING

Wij beschrijven een 42-jarige man met in het gelaat meerdere geïnfiltrateerde livide erythemateuze plaques. Op basis van het klinische beeld en met bevestiging door middel van histopathologisch onderzoek stellen wij de diagnose granuloma faciale. In dit artikel bespreken we het effect van de behandeling met hydroxychloroquine (Plaquenil®) op de ontwikkeling van granuloma faciale.

TREFWOORDEN

granuloma faciale – hydroxychloroquine

SUMMARY

We present a 42 year old man with multiple infiltrated livido-erythematous plaques on his face. Based on clinical presentation and additional histopathological examination, we made a diagnosis of granuloma faciale. In this article we discuss the effect of hydroxychloroquine (plaquenil) on the treatment of granuloma faciale.

KEYWORDS

granuloma faciale – hydroxychloroquine

RICHTLIJN

Samenvatting richtlijn chronische spontane urticaria

M.C. Urgert¹, A.C. Knulst²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Correspondentieadres:

Drs. M.C. Urgert

Afdeling dermatologie

Universitair Medisch Centrum Groningen

Huispostcode AB20

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: m.c.urgert@umcg.nl

Aanleiding om de Nederlandse richtlijn Chronische spontane urticaria (CSU) te ontwikkelen was het recent verschijnen van een tweetal buitenlandse richtlijnen.^{1,2} In deze richtlijnen worden verschillende stepped-caremodellen gepresenteerd voor de behandeling. Omalizumab, een relatief nieuw geneesmiddel is in februari 2014 in Europa geregistreerd voor de behandeling van CSU. Dit middel, een monokonaal antilichaam laat in grote trials goede resultaten zien. Vanwege de relatief hoge kosten van dit middel en de verschillen tussen de gepubliceerde stepped-caremodellen is besloten zelf een stepped-caremodel te ontwikkelen voor de behandeling van CSU. De richtlijn laat de huidige stand van zaken zien wat betreft nomenclatuur, bepaling van ziektebelasting en behandeling van CSU.

NOMENCLATUUR

Volgens de nieuwe classificatie wordt chronische urticaria onderverdeeld in chronische spontane urticaria (CSU) en chronische induceerbare urticaria (CINDU).¹ Van chronische urticaria is sprake bij continue of terugkerende klachten van urticae en/of angio-oedeem gedurende meer dan zes weken. Van CSU wordt gesproken als de klachten niet worden geïnduceerd door specifieke triggers.

Urticaria is een veel voorkomende aandoening. De lifetime-prevalentie wordt geschat op 8,8% voor alle typen urticaria en 1,8% voor chronische urticaria.³ In de meerderheid van de gevallen wordt er geen uitlokkende factor gevonden. Naar schatting heeft

66-93% van de patiënten met chronische urticaria CSU.⁴

ZIEKTEACTIVITEIT EN KWALITEIT VAN LEVEN

Voor het bepalen van de ziekteactiviteit en voor het monitoren van het effect van therapie is een ziektespecifieke vragenlijst beschikbaar; de Urticaria Activiteit Score (UAS); gedurende één week wordt elke dag aangegeven in hoeverre klachten werden ervaren van jeuk (0-3) en aantal galbulten (0-3).⁵ De maximale score per week bedraagt 42 (figuur 1). De *minimal important difference* (MID) van de UAS7 is bepaald op 9,5-10,5.⁶ De MID is het kleinste verschil in score dat door patiënten als voldoende verbetering wordt beschouwd om verandering in behandeling te verantwoorden. De UAS7 is alleen geschikt voor patiënten met CSU.

Figuur 1. De UAS7.

Score	Aantal galbulten/urticae afgelopen 24 uur	Jeuk afgelopen 24 uur
0	Geen	Geen
1	Mild (1-20)	Mild (aanwezig maar niet hinderlijk)
2	Matig (21-50)	Matig (hinderlijk, maar dagelijkse activiteiten en slapen niet belemmerd)
3	Ernstig (> 50 of grote samengevloede gebieden)	Ernstig (slapen en dagelijkse activiteiten worden belemmerd)

UAS: Urticaria Activiteit Score. Dagelijks wordt retrospectief een cijfer gegeven voor urticae en jeuk waardoor aan het einde van een week een totaalscore (0-42) ontstaat. Deze score heet de UAS7.

Voor angio-oedeem is de Angio-oedeem Activiteit Score beschikbaar (AAS).⁷ De vragenlijst bevat één tot vijf items: bij ontbreken van zwelling wordt slechts één item ingevuld, in geval van zwelling worden alle vijf items gescoord. De totaalscore kan

oplopen tot 15 punten. De MID voor de AAS is vastgesteld op 6,6-8,8. De AAS kan een waardevolle toevoeging zijn voor patiënten met symptomen van angio-oedeem.

Voor zowel CSU als angio-oedeem zijn nu naast algemene vragenlijsten ook ziektespecifieke kwaliteit-van-levenvragenlijsten ontwikkeld, maar nog niet in het Nederlands gevalideerd: CU-Q2oL (*Chronic Urticaria Quality of Life*) en AE-QoL (*Angio Edema Quality of Life*).^{8,9} De MID van zowel de CU-Q2oL als de AE-QoL moet nog vastgesteld worden, waardoor de klinische relevantie van een scoreverbetering momenteel nog moeilijk te duiden is. De dermatologiespecifieke vragenlijst *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) is gevalideerd voor patiënten met chronische urticaria.¹⁰

Een gecombineerde vragenlijst die zowel ingaat op ziekteactiviteit, kwaliteit van leven als effect van de therapie is de Urticaria Controle Test (UCT).¹¹ De UCT is een beknopte vragenlijst met slechts vier vragen. Deze vragenlijst wordt door de patiënt retrospectief ingevuld over de laatste vier weken. De score bedraagt 0-16 punten (figuur 2). Een score van 12 of hoger wordt beschouwd als voldoende ziektecontrole. Deze vragenlijst is geschikt voor patiënten met CSU, CINDU en angio-oedeem.

BEHANDELING VAN CHRONISCHE SPONTANE URTICARIA

Stap 1: tweedegeneratieantihistaminica

De eerste stap in de behandeling van CSU is conform de internationale richtlijnen met de geregistreerde dosering van tweedegeneratieantihistaminica. Dit is een behandeling met goede werkzaamheid, een goed veiligheidsprofiel en lage kosten.

Stap 2: tweedegeneratieantihistaminica opdoseren tot maximaal 4x de standaarddosering

De tweede stap in het model is het ophogen van tweedegeneratieantihistaminica tot viermaal daags de standaarddosering (cetirizine 10 mg, desloratadine 5 mg, ebastine 10 mg, fexofenadine 120 mg, levocetirizine 5 mg, en rupatadine 10 mg). Dit wordt als veilig en effectief beschouwd en hier is in de praktijk inmiddels veel ervaring mee opgedaan. Literatuuronderzoek ondersteunt de voordelen voor het behandelen van CSU met hogere doseringen tweedegeneratieantihistaminica in vergelijking met de standaarddosering. In het geval van veel bijwerkingen kan men overwegen eerst te switchen naar een ander antihistaminicum alvorens op te doseren. Het voorschrijven van hoge dosis tweedegeneratieantihistaminica is off-label en dient altijd gepaard te gaan met uitleg over de therapie en mogelijke bijwerkingen.

In individuele gevallen kan switchen van het ene naar het andere tweedegeneratie-H1-antihistaminicum uitkomst bieden als er onvoldoende effect is van een tweedegeneratieantihistaminicum in 4x de

Urticaria Controle Test

Naam: _____ Datum: ____ . ____ . ____
 Geboortedatum: ____ . ____ . ____

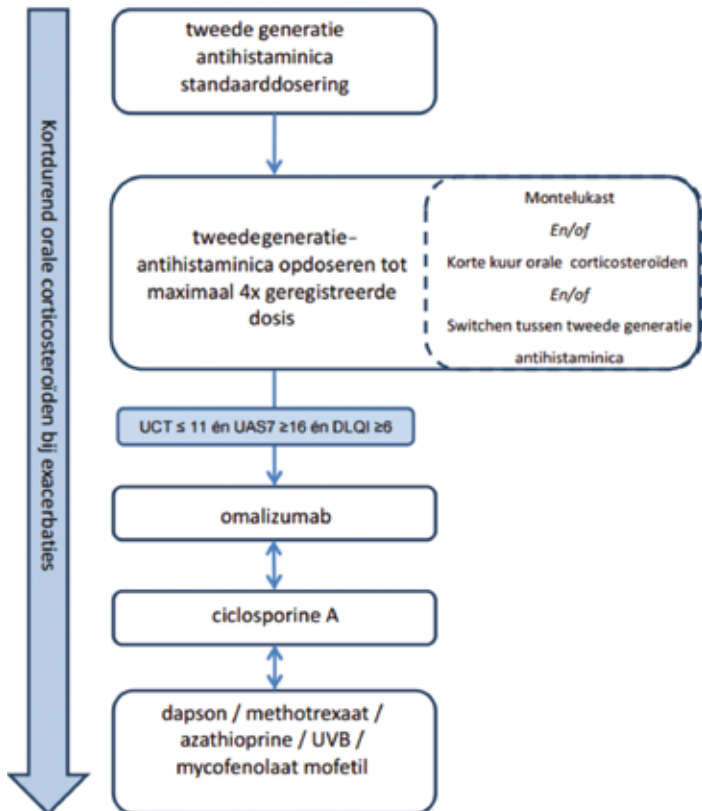
Inleiding: U hebt last van netelroos (urticaria). Aan de hand van de volgende vragen willen we uw huidige gezondheidssituatie in kaart brengen. Leest u elke vraag alstublieft goed door en kruist u vervolgens van de vijf antwoordmogelijkheden het antwoord aan dat het meest op u van toepassing is. Kijkt u daarbij alleen naar de situatie zoals die in de afgelopen 4 weken is geweest. *Denk niet te lang na* voordat u antwoord geeft en vergeet niet *alle vragen* te beantwoorden. Gelieve bij elke vraag maar *één antwoord* aan te kruisen.

- In welke mate hebt u de afgelopen 4 weken onder lichamelijke klachten van de urticaria (jeuk, kwaddels/galbulten en/of zwellingen) geleden?
 enorm behoorlijk redelijk nauwelijks helemaal niet
- In welke mate is uw kwaliteit van leven in de afgelopen 4 weken vanwege de urticaria beïnvloed?
 enorm behoorlijk redelijk nauwelijks helemaal niet
- Hoe vaak is de behandeling in de afgelopen 4 weken onvoldoende geweest om uw klachten van de urticaria onder controle te krijgen?
 zeer vaak vaak af en toe zelden nooit
- Hoe goed had u uw urticaria in de afgelopen 4 weken in het algemeen onder controle?
 helemaal niet nauwelijks redelijk goed volledig

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de.

N.B.: het aantal toe te kennen punten loopt op van links naar rechts. Voorbeeld: bij vraag 1: 'enorm' = 0 punten; 'helemaal niet' = 4 punten.

Figuur 2. De Urticaria Control Test (UCT)¹¹ (overgenomen met toestemming van de auteurs en Moxie GmbH).



Figuur 3. Stepped-caremodel Nederlandse richtlijn Chronische spontane urticaria.

standaarddosering.¹² Ook met deze behandeling is in de praktijk veel ervaring opgedaan. Dit is geen aparte stap in het voorgestelde stepped-caremodel, maar wordt aanbevolen als aanvulling op de tweede stap (opdoseren tweedegeneratieantihistaminica) ondanks de lage kwaliteit van bewijs.

Vanwege de zeer lage kwaliteit van bewijs is behandeling met de leukotriënenreceptorantagonist montelukast geen aparte stap in het stepped-caremodel, maar wordt dit aanbevolen als aanvulling op stap 2. In individuele gevallen kan het off-label voorschrijven van leukotriënenreceptorantagonisten als aanvullende behandeling naast antihistaminica uitkomst bieden als behandeling van CSU. Monotherapie met montelukast wordt bij de behandeling van CSU niet aangeraden.

Er zijn aanwijzingen dat met een korte kuur corticosteroiden als aanvullende behandeling naast antihistaminica de ziekte mogelijk voor langere tijd (deels) onderdrukt kan worden, en zo dus voorkomen kan worden dat een volgende stap in het stepped-caremodel onnodig doorlopen wordt. Net als montelukast zijn orale corticosteroiden relatief goedkoop.

Op basis van de bovengenoemde argumenten pleit de werkgroep ervoor het voorschrijven van montelukast of een korte kuur orale corticosteroiden, of het switchen tussen de verschillende tweedegeneratieantihistaminica in het stepped-careplan op te nemen als optionele 'side-step' naast een opgedoseerd tweedegeneratieantihistaminicum. Deze aanbeveling wijkt af van de internationale richtlijnen.

Stap 3: omalizumab

Omalizumab is een monoklonaal antilichaam dat selectief bindt aan humaan immunoglobuline E (IgE). Het complex dat zich vormt voorkomt binding IgE aan de hoog-affiene IgE-receptor (FcεRI) op het oppervlak van onder andere mastcellen en basofiele granulocyten. Hierdoor neemt de hoeveelheid vrije IgE die beschikbaar is af en wordt tevens de receptorexpressie verminderd. Omalizumab is sinds februari 2014 ook geregistreerd als aanvullende therapie voor de behandeling van CSU bij volwassen en adolescenten (12 jaar en ouder) patiënten die onvoldoende reageren op behandeling met H1-antihistaminica. Grote dubbelblinde gerandomiseerde trials laten een hoge kwaliteit van bewijs zien voor een gunstig effect van omalizumab.¹³⁻¹⁷ Qua veiligheid is er hoge kwaliteit van bewijs dat er weinig bijwerkingen zijn te verwachten bij omalizumab. Ten slotte is omalizumab geregistreerd voor CSU.

De werkgroep adviseert niet te snel te starten met omalizumab vanwege de kans op spontane remissie. Over het algemeen wordt niet aanbevolen binnen een halfjaar na de eerste manifestatie van de ziekte te starten met omalizumab.

De werkgroep vindt dat in het doorlopen van de stap van opgedoseerde tweedegeneratieantihistaminica

naar omalizumab (of CsA) de ziekte-ernst in acht genomen moet worden. Het wordt aanbevolen te starten met omalizumab bij patiënten die onvoldoende reageren op opgedoseerde tweedegeneratieantihistaminica, met ten minste een matige ziekteactiviteit, gedefinieerd als UCT ≤ 11 , UAS7 ≥ 16 en DLQI ≥ 6 . Bij een duidelijke discrepantie tussen de vragenlijsten kan men hiervan afwijken.

In de internationale richtlijnen staat niets over het eventuele moment van staken van omalizumab. Gezien de kosten en de kans een eventuele spontane remissie onder omalizumab heeft de werkgroep besloten hier wel enkele (expert opinion) aanbevelingen over te doen:

- Bij gebruik van omalizumab beveelt de werkgroep aan ten minste de volgende parameters te monitoren op de baseline en daarna iedere 3-6 maanden te registreren: UAS7, UCT, DLQI en bijwerkingen.
- Bij een (vrijwel) complete remissie wordt aanbevolen de therapie aan te passen. Bij gebrek aan bewijs in de literatuur wordt, op basis van expert opinion, aanbevolen het interval tussen de behandelingen met stappen van één week te verlengen tot acht weken en vervolgens zo mogelijk de therapie te staken.
- Is er na drie maanden geen effect van de behandeling met omalizumab dan moet worden overwogen de behandeling aan te passen. In dit geval kan de dosis worden verhoogd of het interval worden verkort.
- Omalizumab is een aanvullende behandeling; de verhoogde dosis antihistaminica is de basis van de behandeling en deze wordt tijdens de behandeling met omalizumab gecontinueerd, mits dit door de patiënt wordt verdragen.

Stap 4: ciclosporine

Ciclosporine A (CsA) is een calcineurineremmer met een immunosuppressief effect. De immunosuppressieve werking van CsA kan verklaard worden door remming van de transcriptie van T-cel cytokine genen. Naast remming van interleukine-2 (IL-2), is ook een remmend effect op IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF-alpha en IFN-gamma expressie beschreven.

Qua effectiviteit is er lage kwaliteit van bewijs voor een gunstig effect van CsA.¹⁸⁻²¹ Qua veiligheid is er zeer lage kwaliteit van bewijs dat er weinig bijwerkingen zijn te verwachten. CsA is qua directe kosten goedkoper dan omalizumab, maar er zijn aanwijzingen dat de indirecte kosten (onder andere gelyteerd aan de bijwerkingen van het voorgeschreven middel) bij CsA hoger liggen dan bij omalizumab. Op basis van bovenstaande argumenten is er gekozen omalizumab in het stepped-caremodel vóór CsA te stellen.

Stap 5: overige behandelmethoden

Over overige behandelopties zijn slechts case reports of kleine observationele studies gepubliceerd. De werkgroep is van mening dat ondanks het minimale bewijs van bovengenoemde behandelingen er toch



nog wel een plek is in het stepped-carebehandelplan van patiënten met CSU.

Mochten omalizumab en CsA (stap 3 en 4) gecontraïndiceerd zijn, te veel bijwerkingen geven of onvoldoende effectief zijn, dan kan er in individuele gevallen als alternatief gekozen worden voor één van de overige middelen als diafenylsulfon (dapson), methotrexaat, UVB, azathioprine en mycofenolaat-mofetil.

BEHANDELING VAN CSU BIJ KINDEREN

Bij kinderen vanaf 12 jaar kan gebruikgemaakt worden van het voorgestelde stepped-caremodel voor volwassenen, met in achtname van de kinderdoseringen. Behandeling met stap 2 en verder dient plaats te vinden in de tweede lijn waarbij wordt geadviseerd dat deze wordt toegepast door artsen met ervaring met de behandeling van urticaria bij kinderen. Men dient er wel van op de hoogte te zijn dat al deze behandelingen off-label zijn.

Extra aandacht is vereist wanneer overwogen wordt de tweedegeneratieantihistaminica in drankvorm voor te schrijven vanwege toxiciteit van de hulpstof propyleenglycol in hogere doseringen. Bij tweevoudige dosering wordt de propyleenglycoltoxiciteitgrens al overschreden, de aanbevolen 4x geregistreerde (kinder)dosering overschrijdt dus ruimschoots deze toxiciteitgrens. Propyleenglycol zit als hulpstof in desloratadine, loratadinstroop, rupatadine en cetirizine drank. Levocetirizinedrank is vrij van propyleenglycol. Zie de richtlijn voor meer informatie en een rekenvoorbeeld. Het alternatief is een (gedeeltelijke) toediening van het middel in tabletvorm.

ORGANISATIE VAN ZORG

Verwijs terug naar de eerste lijn wanneer een tweede- of derdelijnsbehandeling geen meerwaarde heeft boven behandeling door de huisarts met een advies ten aanzien van therapie en indicaties voor een nieuwe verwijzing of overleg.

LITERATUUR

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.
- Zuberbier T, Balke M, Worm M, et al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:869-73.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317-30.
- Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-80.
- Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, et al. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:20-4.
- Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013;68:1185-92.
- Baiardini I, Pasquali M, Braido F, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005;60:1073-8.
- Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012;67:1289-98.
- Lennox RD, and Leahy MJ. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:142-6.
- Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1365-72, 1372.e1-6.
- Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:676-82.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
- Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202-9.
- Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

PLANTEN EN HUID

Botanische feuilleton

Deel 3: de chrystant, veelzijdig en onverwoestbaar

C.J.W. van Ginkel

Dermatoloog, voorheen Deventer Ziekenhuis en UMC Utrecht

*Correspondentieadres:
Dr. C.J.W. (Kees) van Ginkel
E-mail: cjginkel@xs4all.nl
Tel. : 06-51075168*

Door de vele kleurschakeringen en verschillende bloemvormen vindt de chrystant nog steeds op grote schaal zijn weg naar de consument. Toegepast in zowel boeketten als in een enkelvoudig bos snijbloemen is deze bloem na rozen het meest verhandeld (figuur 1,2). Door intensieve veredelingsprogramma's komen elk jaar nieuwe cultivars op de markt (figuur 3,4). De eigenschappen van lang houdbaar op de vaas, veelzijdig qua kleur en relatief goedkoop dragen ongetwijfeld bij aan zijn populariteit bij de consument ondanks het wat ouderwetse, saaie en soms zelfs wat treurige imago ervan. Bij onze zuiderburen is de verkoop van chrystant maximaal rondom Allerheiligen. In Japan heeft de chrystant

zelfs de status van nationale bloem bereikt. Ook pot- of bolchrystanten zijn de laatste jaren trendy (figuur 5).

Bij zowel kwekers (kas en koude grond) als bloemisten is de chrystant niet alleen gewild maar ook gevreesd om de klachten van jeukende uitslag. Door de sesquiterpeenlactonen (SL's) in de chrystant kan sensibilisatie hiervoor ontstaan; een hardnekkig eczeem aan de handen maar dikwijls ook in het gelaat is bij verder contact het gevolg. Bij jarenlange expositie kan het eczeem gecompliceerd worden door lichtovergevoeligheid waarbij het klinisch beeld kan evolueren tot een chronische actinische dermatitis (CAD) (figuur 6). In deze situatie kunnen de klachten persisteren ondanks nauwgezet vermijden van elk contact met chrystanten. In de literatuur wordt bij 16-36% van de SL-positieve patiënten een CAD gevonden.¹

DIAGNOSTIEK

De *European baseline series* (voorheen Europese standaardreeks) bevat de SL-mix: drie sesquiter-



Figuur 1. Chrystant snijbloem Resouci®, een moderne cultivar met een wat stemmige roestbruine kleur.



Figuur 2. Chrystant snijbloem Bonita®, een cultivar met een sprankelend witte uitstraling.



Figuur 3. Chrysant snijbloem Saba®, een nogal spectaculaire cultivar, geïntroduceerd in 2005.



Figuur 4. Chrysantenkas voor veredeling (RoyalVanZanten te Rijsenhout)

peenlactonen (0,1% pet) : alantolactone, costunolide en dehydrocostus lactone (Chemotechnique Mx-18; Trolab E2459). In een grote Europese studie² werd indertijd bij introductie van de SL-mix een prevalentie van positieve plakproeven gevonden van gemiddeld 1% (range 0,1-2,7%) met nauwelijks actieve sensibilisatie. Met de SL-mix zal bij routineplakproeven meestal een chrysantenallergie wel worden opgespoord. De sensitiviteit van de SL-mix is redelijk, ongeveer 60-70%. Daarom is het nuttig bij twijfel ook wat blad (groen en bloemblad) mee te testen. Het testen met bijvoorbeeld etherextracten wordt ontraden gezien het vrij hoog risico van actieve sensibilisatie. Om dezelfde reden zijn ook de twee commerciële mengsels van composietextracten recent uit de handel genomen. Ook testen met een gezuiverde SL zoals parthenolide 0,1% naast de SL-mix verhoogt de sensitiviteit weliswaar met 10% maar brengt eveneens een duidelijk risico van actieve sensibilisatie met zich mee.³
NB: De TRUE Test® (Bipharma) bevat geen SL-mix of soortgelijke allergenen.

KRUISALLERGIE/AANWEZIGHEID VAN SL'S

De complexiteit /uitdaging bij een chrysanten-/SL-allergie ligt in het wijdverbreid voorkomen van de SL's in combinatie met eventuele kruisallergie. De gesensibiliseerde chrysantenkweker kan allergisch reageren op bijvoorbeeld kamille doordat kamille chemisch exact dezelfde SL's bevat als de chrysant en/of doordat kamille chemisch nauw verwante SL's bevat die bij patiënt, door een kruisallergie in sensu stricto, ook een elicitering oproepen. Ter illustratie van deze complexiteit de volgende casuïstiek.

Casus 1

Een 63-jarige chrysantenkweker met eigen bedrijf (chrysantenteelt op koude grond) meldde zich op

de poli met ernstige eczeem handen > gelaat. Bij plakproeven inderdaad een sterk positieve reactie (bulleus) op SL-mix. Gezien de leeftijd heeft hij toen maar zijn eigen bedrijf verkocht. Enige maanden later kwam hij wat misnoegd terug op de poli met opnieuw eczeem aan de handen. Het verlies van zijn bedrijf was hem zwaar gevallen en nu hielp hij regelmatig zijn vrouw in de keuken met onder andere snijden van witlof en andijvie. Aan patiënt uitgelegd dat hij voor deze groentes evenzeer allergisch is als voor chrysanten (tabel 1). Ook dit tijdverdrrijf moest hij staken, want werken met (nitril) handschoenen aan vond hij maar niets.

Casus 2

Een chique, 72-jarige dame met allesbehalve groene vingers had een chronisch eczeem aan de handen, door mij geduid als dyshydrotisch van aard. Toch maar eens plakproeven gedaan: SL-positief. Bij stevig doorvragen bleek zij dagelijks kamillethee te drinken. Aangezien kamille als composiet SL's bevat, werd haar geadviseerd over te schakelen op een andere thee. Hiermee verdween het al jaren bestaande eczeem. In Azië zou het drinken van chrysantenthees vanaf de prille jeugd juist beschermen tegen sensibilisatie door SL's (orale tolerantie opbouwen).⁴

Casus 3

Al enige jaren bezocht een 54-jarige vrouw steeds in de zomer de poli wegens een opvlamming van haar eczeem aan de handen. Uitgebreide anamnese na een positieve plakproef voor SL-mix leverde niets op: "ik haat chrysanten". Pas bij bezoek aan haar tuin kwam de aap uit de mouw: spontaan opgegroeid moederkruid (*Chrysanthemum parthenium*; Engels *feverfew*) zowel in de perken als in het grintpad werden consequent door haar handmatig verwijderd (figuur 7). In het vervolg zou haar buurman deze gehate bronnen van SL's verwijderen. Hiermee ein-



Figuur 5. Bolchrysant Sorrento Pink®, een veel verkochte cultivar



Figuur 6. Een 74-jarige man met zowel een chrysantenallergie als chronisch actinische dermatitis (CAD).



Figuur 7. Grintpad met moederkruid.

digde haar jaarlijkse midzomerbezoek aan onze poli.

De SL's zitten met name in de planten van de composietenfamilie Compositae of Asteraceae waarbij de laatste naam tegenwoordig de officiële nomenclatuur vormt. Buiten de composieten komen de SL's - wat de dagelijkse dermatologiepraktijk betreft - alleen voor in laurier; afgezien van de laurier als kuipplant (vorstgevoelig) worden de blaadjes ervan regelmatig in de keuken gebruikt. Tegenover circa 25.000 composieten op de wereld staan ten minste circa 500 SL's waarvan ongeveer 250 sensibiliserend zijn. De matrix welke composiet welke SL's in welke concentratie bevat, is nog bijna volledig terra incognita. De voorlichting aan de patiënt zal gebaseerd moeten zijn op de jarenlange ervaring van de (internationale) dermatologische gemeenschap. Zo staat de sterk allergene chrysant tegenover de nauwelijks allergene gerbera, beide veel verkochte snijbloemen, beide behorende tot de composieten. Een uitgebreide Deense studie⁵ uit 2001 laat fraai de kruisallergie/reactiviteit tussen de verschillende groepen composieten zien.

Om bij een positieve plakproef met SL-mix een klinisch relevante expositie aan SL's op te sporen, werk ik altijd de volgende checklist bij de patiënt af.

Beroep?

Een bloemist zal altijd met composieten in contact komen aangezien zijn assortiment van snijbloemen > 50% composieten zal bevatten. Ook deelnemers aan een cursus bloemschikken of bloemsierkunst zijn een duidelijke risicogroep. Bij kwekers (en veredelaars) is natuurlijk essentieel wat er gekweekt wordt. Een positieve plakproef voor SL-mix bij een chrysantenkweker betekent het einde van de chrysantenteelt. Maar dezelfde positieve plakproef bij een kweker van bijvoorbeeld rozen, alstroemeria's,

statische, anjers, fresia's of bouvardia (alle geen composiet) is niet meer dan een irrelevante toevallsbevinding. Daarom kan de allergische chrysantenkweker vanuit allergie-oogpunt zonder meer overschakelen op de teelt van rozen enzovoorts. Bij hoveniers en medewerkers van de plantsoendienst kan een airborne allergisch contacteczeem optreden bij gebruik van een trimmer: niet alleen het gras maar

Tabel 1. Aanwezigheid van SL's.

1. snijbloemen
<ul style="list-style-type: none"> • chrysant • aster • matricaria • boerenwormkruid • zonnebloemen • gerbera • gulden roede (solidago)
2. tuinplanten
<ul style="list-style-type: none"> • chrysant • asters • afrikaantjes
3. keuken
<ul style="list-style-type: none"> • andijvie • witlof • laurier!!
4. natuur
<ul style="list-style-type: none"> • paardenbloem • duizendblad • kamille • boerenwormkruid • margriet • moederkruid

ook composieten erin als paardenbloem, kamille, margriet en boerenwormkruid worden tot een aerosol vermalen. Het eczeem zal zich manifesteren op gelaat, onderarmen en eventueel onderbenen bij dragen van een korte broek. Bij een recente epidemiologische studie⁶ bleken composietallergenen naast MCI/MI en epoxyhars de meest voorkomende oorzaak van airborne allergisch contacteczeem. Composietgroenten als witlof, andijvie en schorseneren kunnen ook handeczeem veroorzaken bij de kwekers ervan. *Chicory* (witlof) dermatitis werd reeds in 1983 door Malten⁷ beschreven. Bij contact met sla (bijvoorbeeld bereiden van een salade door de kok) lijkt type I-allergie tegen bepaalde eiwitten/glycoproteïnes overigens relevanter te zijn dan type IV-allergie voor de SL's die nauwelijks in sla voorkomen. Klinisch gaat het dan vooral om een contacturticaria plus bijbehorende proteïnecontactdermatitis. Met een eenvoudige prick-to-prick test met verschillende soorten sla kan de diagnose compleet gemaakt worden.

Huis?

Het contact bij het plaatsen van een bos chrysanten in de vaas is minimaal. Al meer contact zal er zijn bij het weghalen van de uitgebloeide bloempjes uit een grote bolchrysaant. Toch zal ik bij een positieve plakproef voor SL's altijd adviseren geen composieten als chrysaant, kamille, aster enzovoorts in huis te plaatsen (tabel 1).

Keuken?

Zoals al in de casuïstiek naar voren kwam, zal het handmatig snijden van vooral andijvie en witlof handeczeem uitlokken. Ook het eten ervan in rauwe vorm (salade) kan het eczeem verergeren. Indertijd (circa 1995) in het AZU uitgevoerde plakproeven met extracten van andijvie, witlof en laurier bij SL-positieve patiënten leverden zonder uitzondering duidelijk positieve reacties op. In de literatuur zijn geen data te vinden over de thermostabiliteit van de SL's. Ook bij het onderzoek in het AZU is de gekookte variant van andijvie enzovoorts helaas niet meegenomen.

Tuin?

Het gaat om wat ouderwetse tuinplanten als afrikaantjes (*Tagetes*), kamillesoorten, chrysanten, asters en dahlia's. Het contactmoment ligt vooral in het verwijderen van de uitgebloeide bloemen. Natuurlijk dient ook een eventuele moestuin afgevinkt te worden. Vooral de arbeidsintensieve teelt

van witlof zal veel contact geven.

Natuur?

Slechts zelden zal het probleem in deze hoek liggen. De tijd van het romantische veldboekje ligt ver achter ons evenals de schooljongen die na schooltijd paardenbloemen voor zijn konijn gaat verzamelen. Misschien moeten we bedacht zijn op de foodie die molsla verzamelt: paardenbloemen die in het voorjaar onder een laagje aarde uitlopen.

Het kort houden van bloemrijk grasland in natuurgebieden en bermen langs de wegen met gebruik van trimmers is een reëler probleem: bij onvoldoende bescherming met kleding en helm kan een airborne allergisch contacteczeem ontstaan.

De slotconclusie van deze opsomming zal duidelijk zijn: een positieve plakproef voor SL-mix vormt niet het sluitstuk, maar juist het begin van de DBC (Diagnose Behandeling Combinatie).

LITERATUUR

1. Du P, Menage H, Hawk JL, White IR. Sesquiterpene lactone mix contact sensitivity and its relationship to chronic actinic dermatitis: a follow-up study. *Contact Derm* 1998;39:119-22.
2. Paulsen E, Andersen KE, et al. Routine patch testing with the sesquiterpene lactone mix in Europe: a 2-year experience. A multicenter study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 1999;40:72-6.
3. Paulsen E, Andersen KE. Screening for Compositae sensitization with pure allergens: implications of molecular structure, strength of reaction, and time of testing. *Contact Derm* 2011;64:96-103.
4. Paulsen E, Andersen KE. Lower incidence of sesquiterpene lactone sensitivity in a population in Asia versus a population in Europe: an effect of chrysanthemum tea? *Contact Derm* 2007;57:163-4.
5. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. Sensitization and cross-reaction patterns in Danish Compositae-allergic patients. *Contact Dermatitis* 2001;45:197-204.
6. Breuer K, Uter W, Geier J. Epidemiological data on airborne contact dermatitis – results of the IVDK. *Contact Derm* 2015;73:239-47.
7. Malten KE *Chicory dermatitis from September to April.* *Contact Derm* 1983;9:232.

Dankbetuiging

Alle foto's van de planten werden beschikbaar gesteld door Dave Geerlings, chrysantenveredelaar bij RoyalVanZanten te Rijsenhout.

KENNISQUIZ

Dermatopathologie

A.M.R. Schrader¹, P.K. Dikrama², T. Middelburg³, V. Noordhoek Hegt⁴

- ¹ Aios Pathologie, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Zorggroep Twente, Hengelo
⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

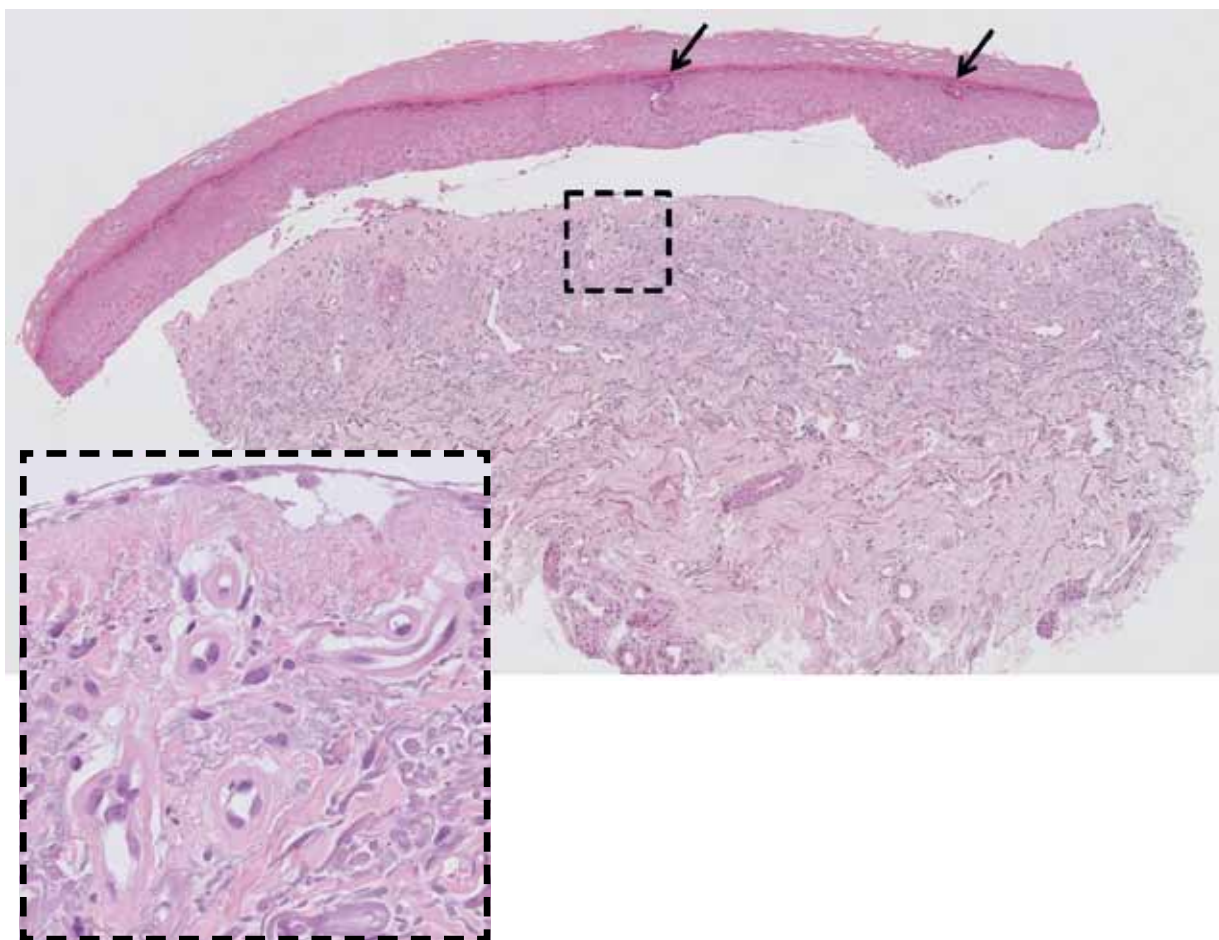
P.K. Dikrama
 Erasmus Medisch Centrum
 Burgemeester s'Jacobsplein 51
 3015 CA Rotterdam
 E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

In de kennisquiz over dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen en huidtumoren aan bod gekomen. In de huidige reeks ligt de nadruk op aandoeningen die te maken hebben met huiddeposities. Om het accent te leggen op de histologie worden de klinische gegevens van de casus niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel 'Van kliniek naar histologie' waarin de samenhang tussen kliniek en histopathologie wordt verklaard.

CASUS 22: VRAGEN BIJ FIGUUR 1

1. **Het betreft een bulleuze dermatose. In welk vlak is de slijting opgetreden?**
 - a. subcorneaal
 - b. hoog in de epidermis
 - c. laag in de epidermis
 - d. subepidermaal
2. **Wat wordt aangewezen met de zwarte pijlen?**
 - a. apoptotische keratinocyten
 - b. corps ronds en grains
 - c. acrosyringia
 - d. uitmonding haarfollikel (met hoornplug)
3. **Van welke locatie is dit biopt het meest waarschijnlijk afkomstig?**
 - a. hand of voet
 - b. behaarde hoofd
 - c. genitaal gebied
 - d. neus
4. **Wat is er te zien in het kader?**
 - a. meerkernige reuscellen
 - b. capillairen met verdikte wand
 - c. ontstekingsinfiltraat
 - d. colloïdlichaampjes
 - e. zweetklieren
5. **Welke van onderstaande stellingen is juist?**
 - a. de epidermis is grotendeels necrotisch
 - b. de blaarholte is gevuld met eosinofiele granulocyten en fibrine
 - c. er is slijting opgetreden door grensvlak-dermatitis
 - d. het betreft een pauci-inflammatoire dermatose
 - e. de dermis bestaat grotendeels uit littekenweefsel
6. **De histopathologische bevindingen passen het beste bij blaarvorming veroorzaakt door:**
 - a. bulleus pemfigoïd
 - b. porphyria cutanea tarda
 - c. morbus Grover
 - d. vreemdlichaamreuscelreactie
 - e. toxische epidermale necrolyse
 - f. littekenweefsel

De antwoorden vindt u op pagina 58.



Figuur 1.

ALLERGEEN VAN DE MAAND

Colofonium

M.M.C. van der Hoorn¹, Th. Rustemeyer²

- ¹ Co-assistent, afdeling Dermato-Allergologie, VU medisch centrum, Amsterdam
- ² Dermatoloog, afdeling Dermato-Allergologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:
 Mariëlle van der Hoorn
 E-mail: m.vanderhoorn@vumc.nl



“Bent u allergisch voor bruine pleisters?”
 Al sinds de oudheid tot op de dag van vandaag kent colofonium vele technische en medische toepassingen, dankzij opmerkelijke plakkende en antibacteriële eigenschappen.^{1,2} Deze gewenste eigenschappen maken het moeilijk ‘afstand te doen’ van colofonium,

ondanks de hedendaagse bekendheid als een van de meest voorkomende oorzaken van contactallergieën. Colofonium, onder andere berucht als allergeen in de bruine pleister, is zodoende bestanddeel van de Europese basale testreeks voor contactallergologisch onderzoek.

COLOFONIUM

Colofonium (*rosin*) is een complex natuurlijk mengsel van chemische verbindingen, verkregen uit het sap van coniferen (voornamelijk van naaldbomen, behorende tot de dennenfamilie). Colofonium kent drie belangrijke, aantrekkelijke eigenschappen voor de industrie: het is bindend, oplossend en kent eigenschappen van een zuur, zonder veroorzaking van zuurcorrosie. De hoofdcomponent van colofonium is abiëtisch zuur; de exacte samenstelling is afhankelijk van de bron en het verwerkingsproces. Colofonium kan op basis van het soort winning onderverdeeld worden in *gum rosin*, *wood rosin* en *tall oil rosin*. *Gum rosin* is het residu bij distillatie van 'de vloeibare hars' (i.e. oleorosin) uit levende coniferen, *wood rosin* is geëxtraheerd uit (oude) stammen van coniferen en *tall oil rosin* is een bijproduct in het sulfaat-pulpproces voor de productie van papier en karton. *Gum rosin* vormt de grootste groep; in 2008 maakte *gum rosin* 64,1% van de totale productie colofonium (i.e. 1190 kiloton) uit en vond voor 75% plaats in China. Terwijl men in de technische industrie met colofonium naar *gum rosin* refereert, worden in de dermatologische context alle genoemde soorten colofonium bedoeld.

TOEPASSINGEN

Begin zeventiende eeuw gebruikten zeelieden colofonium frequent voor zeilreparaties. Dit was een algemeen bekende toepassing in de wijdverspreide scheepsbouwindustrie. Tegenwoordig kent colofonium een zeer uitgebreide reeks aan toepassingen in de papier-, drukinkt-, elektronica-, cosmetica-, kleding-, metaal-, rubber-, bouw- en verfindustrie (tabel 1).

Toepassingen van ongemodificeerd en gemodificeerd colofonium	Percentage van de wereldconsumptie colofonium (%)
Printinkt	28
Kleef- en lijmmaterialen	24
Papier	18
Emulgatoren	10
Coatings	4
Rubbermengsels	2
Kauwgom	2
Overige toepassingen	12

Tabel 1. De wereldconsumptie van ongemodificeerd en gemodificeerd colofonium in 2008.³

Enkele voorbeelden van colofonium bevattende producten zijn handgrepen van tennisrackets, zolen van dansschoenen en colofoniumpoeder als antislippoeder voor dansschoenen, vloer- en meubelwas, koelvloeistoffen, 'violhars' (hars voor strijkstok), kauwgom, cosmetica en geneesmiddelen. Tevens wordt colofonium gebruikt voor de glanzende coating van

medicijnen en kauwgom, bekend als E-nummer 915 (E915). Een glycerolester van *wood rosin* (E445) wordt gebruikt als emulgator in voedingsmiddelen, frisdranken en cosmetica.

ONGEMODIFICEERD VERSUS GEMODIFICEERD COLOFONIUM

Voor de diverse technische toepassingen van colofonium zijn er vele modificaties van het natuurlijk product ontwikkeld. Modificatie van colofonium vindt plaats om in een bepaald eindproduct de daarbij behorende, technisch gewenste eigenschappen te optimaliseren. Colofonium bestaat voor ruwweg 90% uit resinzuren en 10% uit neutrale componenten (i.e. diterpene alcoholen, aldehyde, koolwaterstof). In het bijzonder zijn de isomeren van het abiëtisch resinzuur (de hoofdcomponent van colofonium; variërend tussen de 43-56% van het totaal gehalte aan resinzuren in colofonium), de aangrijpingspunten om het colofonium te modificeren. Gemodificeerd colofonium kan op basis van het type modificatie in vijf grote groepen worden ingedeeld: 1. esters; 2. diels-alderderivaten; 3. gehydrateerd, gedehydrateerd en gedisproportioneerd colofonium; 4. formaldehydegemodificeerd colofonium; 5. resinaten. Per toepassing zijn verschillende modificaties belangrijk. Zo worden in de papierindustrie met name diels-alderderivaten en formaldehydegemodificeerd colofonium toegepast. In de cosmetica-branchen worden frequent colofoniumgemodificeerde esters gebruikt. Gezien de vele gemodificeerde eindproducten van colofonium, blijkt het in de praktijk nogal eens moeilijk om deze allemaal onder de naam colofonium (*rosin*) terug te vinden.

PATHOGENESE, PREVALENTIE EN KRUISREACTIES

Ongemodificeerd colofonium is een beruchte veroorzaker van contactallergieën en in uitzonderlijke gevallen van allergisch astma (respectievelijk een type IV- en type I-allergie volgens Gells & Coombs). De allergene componenten betreffen met name geoxideerde zuren van het hars en in het bijzonder van het abiëtezuur, die onder blootstelling aan lucht door oxidatie gevormd kunnen worden. Wat betreft de modificatie van colofonium, blijken bepaalde veranderingen het sensibiliserend vermogen te vergroten, dan wel te verkleinen. Bovendien is ongemodificeerd colofonium vaak nog deels aanwezig in een technisch eindproduct met gemodificeerd colofonium; frequent voldoende om een allergisch contacteczeem te ontwikkelen op basis van ongemodificeerd colofonium.

In verschillende studies⁴⁻⁷ onder eczeempatiënten werd colofonium als een van de meest voorkomende oorzaken gevonden; de frequentie van positieve reacties in de Europese basale testreeks bevond zich tussen de 2 en 7%. Studies onder de algemene populatie toonden positieve reacties op *gum rosin* variërend tussen de 0,7 – 1,6%.⁸⁻¹⁰ Daarnaast toonde een studie

door Lindberg et al.¹¹ een hogere prevalentie van een contactallergie voor *gum rosin* onder 40-plussers en vrouwen. Beschreven verklaringen zijn het hogere gebruik van colofoniumbevattende medicamenten ter behandeling van een ulcus onder oudere mensen en het hogere gebruik van colofoniumbevattende ontharingswax en cosmetica onder vrouwen.

Tot slot worden frequent kruisreacties tussen colofonium, perubalsem en geurstoffen geobserveerd. Colofonium wordt zo als een indicator voor een geurstoffenallergie gebruikt.

ALLERGOLOGISCH ONDERZOEK

Ongemodificeerd *gum rosin* in petrolatum met een concentratie van 20% maakt onderdeel uit van de Europese basale reeks voor contactallergologisch onderzoek. Beschreven is dat de hoofdzakelijk oxiderende, allergenische componenten in *gum rosin* ook in de andere bekende soorten ongemodificeerd colofonium voorkomen. Het wordt zo acceptabel geacht dat enkel ongemodificeerd *gum rosin* is opgenomen in de Europese basale testreeks als screeningsmateriaal naar een allergie voor colofonium. Onderzoek met plakproeven toonde minder positieve reacties op *tall oil rosin*; het overgrote deel van patiënten reageerde echter positief op zowel *gum rosin* als *tall oil rosin*.¹²⁻¹⁵ Mogelijke verklaringen zijn de invloed van bewerking dan wel opslagmethode op de allergene werkingsmechanismen van colofonium. Tevens rijst de vraag of we met het testen van enkel ongemodificeerd *gum rosin* geen allergieën over het hoofd zien, gezien gemodificeerd colofonium het meest wordt toegepast in de dagelijkse praktijk. In een studie door Gåfvert et al.¹⁴ werden middels epicutaan allergologisch positieve reacties geobserveerd voor twee componenten van gemodificeerd colofonium (i.e. maleopimariczuur en glyceryl 1-monoabietaat) onder patiënten, die geen reactie vertoonden op ongemodificeerd colofonium. Daarnaast bleek een door ontharingswax geïnduceerde epidemie van eczeem op de onderbenen een contactallergie voor gemodificeerd colofonium als causale factor te kennen.¹⁶ Het overgrote deel van deze patiënten reageerde op het gemodificeerde colofonium in hun eigen ontharingsproducten, maar niet op ongemodificeerd *gum rosin* in de basale testreeks.

TAKE HOME MESSAGE

In de Europese basale testreeks voor epicutaan allergologisch onderzoek wordt ongemodificeerd colofonium getest. Hierdoor kunnen allergische reacties ten gevolge van gemodificeerd colofonium mogelijk gemist worden. Gezien de grootschalige toepassing van gemodificeerd colofonium, is het testen met eigen, mogelijk (gemodificeerd) colofoniumbevattende producten, ten zeerste aan te bevelen. Hierbij dient rekening gehouden te worden met de juiste testcondities, zoals eventuele verdunningen en oplosmiddelen.

TREFWOORDEN

colofonium – rosin – allergie – Europese basale testreeks

LITERATUUR

1. Rustemeyer Th, et al. Chapter 41 Colophony: Rosin in Unmodified and Modified Form. *Kanerva's Occupational Dermatology. Second edition ed.* Springer, 2012:467-79.
2. Sipponen A, Laitinen K. Antimicrobial properties of natural coniferous rosin in the European Pharmacopoeia challenge test. *APMIS* 2011;119:720-4.
3. Turner J. 2008 international yearbook. *Forest Chemicals Review.* New Orleans, LA: Kriedt Enterprises; 2010.
4. Farm G. Contact allergy to colophony. *Clinical and experimental studies with emphasis on clinical relevance. Acta Derm Venereol Suppl* 1998;201:1-42. Epub 1998/12/02.
5. Downs AM, Sansom JE. Colophony allergy: a review. *Contact Dermatitis* 1999;41:305-10. Epub 2000/01/05.
6. Schnuch A, Uter W, Geier J, Gefeller O, group Is. Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug-utilization research (CE-DUR) approach. *Contact Dermatitis* 2002;47:32-9. Epub 2002/09/13.
7. Uter W, Geier J, Frosch P, Schnuch A. Contact allergy to fragrances: current patch test results (2005-2008) from the Information Network of Departments of Dermatology. *Contact Dermatitis* 2010;63:254-61. Epub 2010/08/25.
8. Nielsen NH, Menne T. Allergic contact sensitization in an unselected Danish population. The Glostrup Allergy Study, Denmark. *Acta Derm Venereol* 1992;72:456-60. Epub 1992/11/01.
9. Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, et al. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001;56:1192-6. Epub 2001/12/12.
10. Dotterud LK, Smith-Sivertsen T. Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis* 2007;56:10-5. Epub 2006/12/21.
11. Lindberg M, Edman B, Fischer T, Stenberg B. Time trends in Swedish patch test data from 1992 to 2000. A multi-centre study based on age- and sex-adjusted results of the Swedish standard series. *Contact Dermatitis* 2007;56:205-10. Epub 2007/03/09.
12. Karlberg AT, Liden C. Clinical experience and patch testing using colophony (rosin) from different sources. *Br J Dermatol* 1985;113:475-81. Epub 1985/10/01.
13. Karlberg AT, Gafvert E. Isolated colophony allergens as screening substances for contact allergy. *Contact Dermatitis.* 1996;35:201-7. Epub 1996/10/01.
14. Gafvert E, Bordalo O, Karlberg AT. Patch testing with allergens from modified rosin (colophony) discloses additional cases of contact allergy. *Contact Dermatitis* 1996;35:290-8. Epub 1996/11/01.
15. Karlberg AT, Boman A, Holmbom B, Liden C. Contact allergy to acid and neutral fractions of rosins. Sensitization experiments in guinea pigs and patch testing in patients. *Derm Beruf Umwelt* 1986;34:31-6. Epub 1986/03/01.
16. Goossens A, Armingaud P, Avenel-Audran M, Begon-Bagdassarian I, Constandt L, Giordano-Labadie F, et al. An epidemic of allergic contact dermatitis due to epilating products. *Contact Dermatitis* 2002;47:67-70. Epub 2002/11/09.

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

OUDE PROEFSCHRIFTEN

Bijdrage tot de kennis van de geschiedenis der syfilis in ons land, J.W. van der Valk, 1910

P.C. van Voorst Vader

Lid Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie

Correspondentieadres:

Dr. P.C. van Voorst Vader

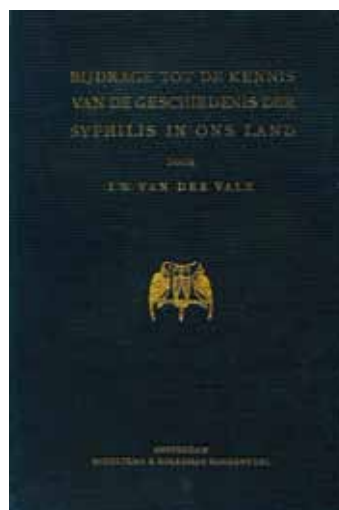
E-mail: p.c.van.voorst.vader@inter.nl.net

J.W. VAN DER VALK¹⁻³

In 1929, toen de cortège met familieleden, hoogwaardigheidsbekleders en andere betrokkenen door de stad Groningen liep op weg naar het station, van waar een speciale trein naar Eibergen zou vertrekken om daar prof. dr. J.W. van der Valk (1877-1929) te begraven, liet het carillon van de Martinatoren de treurmars van Chopin horen. Die dag werden er op de RUG geen colleges gegeven en geen examens afgenomen, bleven de gordijnen van het Academie Gebouw gesloten en was de voorgevel van de studentensociëteit Mutua Fides in rouwfloers gehuld. En in ongeveer vijftien kranten in heel Nederland (ca. zes miljoen inwoners) verscheen het bericht: “Van der Valk is overleden.” Op de begrafenis waren negen sprekers, onder andere Mendes da Costa, waarna zijn weduwe, mevrouw J. van der Valk-Prakke (1887-1979), een dankwoord uitsprak. De medische faculteit van de RUG bestond toen uit twaalf hoogleraren (nu ongeveer tweehonderd). Het betekende wat, als er daarvan één overleed.

In 1910 verdedigde Johan Wilhelm van der Valk, geboren in Amsterdam, zijn proefschrift getiteld *Bijdrage tot de kennis van de geschiedenis der syfilis in ons land* (figuur 1). Zijn promotor was S. Mendes da Costa, 1898-1930 hoogleraar huid- & geslachtsziekten, Universiteit van Amsterdam (tot 1913 als zodanig de enige in Nederland). Het menu van het promotiediner telde zeventien gerechten (figuur 2). Het was een tijd van veel hoofdletters.

Vanaf 1906 was hij drie jaar inwonend assistent bij Mendes da Costa in het Binnen Gasthuis en 1909-1924 de dermatoloog in het Wilhelmina Gasthuis,



Figuur 1. Luxe editie van het proefschrift van J.W. van der Valk, Amsterdam, 1910.

Amsterdam. In 1911, na de introductie van Salvarsan, startte hij een polikliniek voor syfilispatiënten. In 1924 werd hij hoogleraar in Groningen.

DE DISSERTATIE

Over geslachtsziekten, met name over syfilis en hiv, is ontzaglijk veel geschreven, volgens PubMed anno 2015 alleen al over syfilis sedert 1817 >32.000 artikelen, terwijl Nater & Verhoef de teller voor negentiende eeuwse publicaties over geslachtsziekten zien staan op ruim 25.000.⁴ Het Nederlandstalige proefschrift van Van der Valk uit 1910 is vanuit dat oude veld, net voor de introductie van Salvarsan in Nederland, een waardevolle bijdrage. Ook voor medisch-historisch geïnteresseerden van na 1910. Salvarsan is een arseenverbinding, het eerste chemotherapeuticum, in april 1910 door Ehrlich aan de wereld gepresenteerd en in december 1910 op de markt gebracht.^{5,6}

Het proefschrift bevat vele kleurrijke anekdotes en citaten, verspreid over 158 bladzijden en vijf hoofdstukken, menigmaal verwoord in beeldende taal uit

oude tijden, Statenvertaling en klucht van Bredero verenigd, inhoudelijk variërend van (geciteerde) baarljike nonsens tot memorabele bespiegelingen. Het eerste hoofdstuk is getiteld *De meeningen van enkele Hollandsche schrijvers over den oorsprong en de herkomst van syphilis*. Centraal staat de vraag of syphilis in de Oude Wereld al bestond voor de ontdekking van Amerika (de Nieuwe Wereld) in 1492 door Columbus en de eerste duidelijk beschreven syfilis-epidemie in Europa bij de verovering van Napels in 1495 (precolumbiaanse hypothese) of dat syphilis door de manschappen van Columbus uit Amerika naar Europa overgebracht werd (Colombiaanse hypothese). “Een haast onbegrijpelijk groote belangstelling geniet deze quaestie.” Die kwestie, ook recent nog bestaand,⁷ lijkt inmiddels opgelost ten gunste van de Colombiaanse hypothese door moleculair-genetisch onderzoek van het DNA van *Treponema pallidum*.⁸ Boerhaave, één van de velen die een boek schreef, in het Latijn (1751), over lues venerea (toen staand voor een complex van venerische ziekten),⁹ opperde, dat syphilis uit Afrika kwam. En als syphilis in Amerika was ontstaan, waarom dan? Girtanner (Leiden, 1796): “Syphilis ontstond door misbruik van irriterende middelen, die de Indiaansche vrouwen tot verhooging van den wellust der mannen toepasten, want de van nature baardeloze Amerikanen waren tot het werk der voorttelling uiterst zwak.”

Vroeger schreef men geen artikel, maar een boek(je). Blankaart bijvoorbeeld, bekend Amsterdams geneesheer, publiceerde *Venus belegerd en ontset, zijnde een verhandeling van de Pokken en desselfs toevallen* (Amsterdam, 1696). Goris zijn tweede boek over Venusziekten had als titel *Het kind van weelde of de vrugt van weelde en ontugt* (Leiden, 1725). Het tweede hoofdstuk is getiteld *Het verschijnen van de syphilis in ons land; de benamingen aan deze ziekte gegeven*. Toen juni 1496 een grote Spaanse vloot in Arnemuiden op Walcheren aankwam om Johanna van Aragon als bruid voor Philips de Schone, graaf van Holland, Zeeland en Friesland, af te leveren, bleek er daarna onder de op Walcheren overwinterende Spanjaarden een forse syfilisepidemie met veel doden gaande. Die epidemie bracht syphilis naar Nederland. In 1559 stelde Levinus Lemnius (1505-1568), oftewel Lieven Lemse uit Zierikzee, de vraag waarom de ziekte toen zoveel milder verliep vergeleken met de epidemie van 1495 tot circa 1520. Aanvankelijk sprak men veelal over *Morbus Gallicus* (Franse ziekte). Na 1522 vond op instigatie van Fernelius (Fernel, 1497-1558) de naam lues venerea ingang. De naam syphilis, door Fracastorius (Fracastoro, 1478-1553) aan de wereld gepresenteerd in een poëem alsook in een wetenschappelijke monografie, beide in het Latijn, getiteld *Syphilis sive Morbus Gallicus* (Verona, 1530), werd in de negentiende eeuw opnieuw geïntroduceerd door de Fransman Ricord (1800-1889) en vond toen pas algemeen ingang.

In het Nederlands sprak men veelal van de ‘Spaanse pocken’ of simpelweg ‘pocken’. Zo dichtte Brederode “Dat hij hem met een streck wel lichtelyck sal genesen / Van pocken, mocken, lempten en

wat in hem mach wesen.” ‘Pocken’ slaat op uitslag, ‘mocken’ op zweren, ‘lempten’ op de toen bij syphilis veel voorkomende nachtelijke beenpijnen (dolores osteocopi nocturni) als gevolg van periostitis, ook bekend bij framboesia.¹⁰

Het derde hoofdstuk is getiteld *De vroegere kennis van de wijze van besmetting, van den aard der smetstof en van de verschijnselen der syphilis*. “Oude syphilographen vergasten ons op de meest fantastische voorstellingen omtrent de wijze van infectie.” Een theologische theorie luidde, dat de besmetting tot stand komt “door een ondoordringelijk en rechtvaardig oordeel van Godt tot straffe der sonde”. Verder werd onder andere overdracht via kleding genoemd, wijzend op het bekende gegeven dat scabiës ten onrechte wel als syphilis bestempeld werd. De smetstof werd ook wel ‘pokgift’ (syphilisgift) genoemd. Schlichting (1755): “Derhalven is te denken, dat de regte aard en eigenschap van dit vergift regt te kennen nog wel wat, zo niet altijd, verborgen zal blijven.”

Aangaande de verschijnselen van syphilis en de differentiële diagnose toont Van der Valk zich een man van zijn tijd, uitgaand van drie in zijn tijd onderkende venerische ziekten: syphilis, venerische helicose (zweren) en gonorrhoe. Veel was in 1910 nog niet scherp omlind.⁹ Voor circa 1840 was er geen consensus omtrent het onderscheid tussen syphilis en gonorrhoe, toen pas bereikt op voorspraak van Ricord. Voordien werden scheurbuik, jicht, lepra en ook dus scabiës en urethritis en zelfs fimosis en mogelijk psoriasis, pemfigus en dergelijke, regelmatig voor syphilis aangezien, met potentieel desastreuze consequenties, namelijk de negatieve effecten van kwiktherapie of opsluiting in een leprozenhuis. Maar met



Figuur 2. Menu van het promotiediner van J. W. van der Valk, 3 Mei 1910.



name bij “lieden van goeden huize” verwachtte men van de medicus, dat hij de syfilislijder het stempel ‘kwaadaardige scheurbuik’ gaf: “Wil de Doctor geen Pokken onder den naam van scheurbuik cureren, so krijgt hij de zak” (Goris, 1714).

Het vierde hoofdstuk is getiteld *Voorkoming van de syphilis, behandeling en verpleging van de zieken*. Voor individuele preventie werden talloze kwakzalversmiddelen aangeprezen, zoals ‘aqua phagedaenica’, naast wassen met water of urine, maar ook zalfjes, stroopies en pillen. Preventieve krachten werden ook aan de schaamluis toegekend. Het condoom kwam pas na 1840 in zwang, zeker na de ontdekking in 1879 van de gonococ.

De behandeling van syfilis werd vanaf het begin van de zestiende eeuw uitgevoerd door pokmeesters, een winstgevend beroep. De *Medicinae Doctores* (MD’s), die hun universitaire diploma toen meestal in Italië haalden, vonden dat werk beneden hun waardigheid en de chirurgijns werd het verboden. In de zeventiende eeuw werden de pokmeesters uit veel grote steden verbannen en namen de chirurgijns het over. Van der Valk geeft dan “een schets van de uitoefening der Genees- & Heelkunst in vroeger tijden te Amsterdam en tevens van de gebruiken en gewoonten hier ter stede ten opzichte van de syphilis-behandeling.” Over wie voor dat laatste het beste gekwalificeerd was werd felle strijd gevoerd tussen chirurgijns en MD’s, waarbij ook de apothekers een rol speelden. “Die strijd is als ‘t ware vanzelf uitgedoofd, daar de oude pokmeester van weleer uit zijn asch herrezen is in het nieuwe gewaad van de dermato-veneroloog.” In 1896 werd de Nederlandse Vereniging van Dermatologen opgericht.⁹

Als behandeling werden toegepast kwik, overgenomen van de Arabieren (Saracenezalf), en afkooksels uit tropisch hout, zoals guajachout (pokhout), naast uitgebreid purgeren en aderlaten.¹¹ De doelstelling was steeds het door kwik opwekken van salivatie (kwijlen) of het opwekken van zweten door pokdranken en andere trucs. Daardoor werd immers het gif uit het lichaam verdreven. Kwiktherapie leidde niet zelden tot de dood of het bespoedigen daarvan, mede door verontreiniging met lood en dergelijke. In de loop van de achttiende eeuw ging men over op minder agressieve kwiktherapie met vermijden van salivatie. Jodium, in 1811 ontdekt, werd gebruikt voor luetische gummata. Van der Valk bespreekt daarna kwakzalvers en hun middelen tegen de ‘pokken’, een “braakliggend historisch terrein”. Hij citeert een reclamestrooibiljet uit 1790: “Met eenige toevallen der Venusziekte gekwelt, ‘t zij door onreine Bijslaap, Forcering, Geyle Droomen, zelfsbesmetting of door eenige andere oorzaken”, “willende daarvan hersteld worden, spreken daarover Kies- en Tandmeester X”. Het hoofdstuk sluit af met een korte geschiedenis van Gasthuizen, Pesthuizen en Pokhuizen, waar in Amsterdam ‘venerieken’ verpleegd werden. De kwaliteit van de zorg was veelal bedroevend, de zuinigheid schandelijk, de minachting en willekeur groot. “Onze patiënten mogen zich thans gelukkig achten.” Het vijfde hoofdstuk is getiteld *De maatschappelijke*

bestrijding van de syphilis, voornamelijk in Amsterdam. Vanaf 1475 waren de “vroukyns die voor ghelt ziten” verplicht in te wonen bij de dienaren van de wet. Erkenning en bijsturing door het stadsbestuur dus. Met de alteratie in 1578 naar het Calvinisme werd ‘alles’ verboden, dus gebeurde ‘alles’ clandestien. In de zeventiende eeuw ontstonden ‘speelhuizen’ (verkapte bordelen), in de achttiende eeuw werd ‘alles’ lossier.

In 1798 (Bataafse Republiek) werd periodieke medische controle van prostituées in samenwerking met de politie (reglementering) geopperd, met zorg voor zieke vrouwen, in 1810 door de Fransen ingevoerd. Onder Koning Willem I is het niet gelukt een landelijk reglement in te stellen. Sommige steden handhaafden reglementering, anderen, als Amsterdam, niet.⁹ Het Amsterdamse stadsbestuur bestreed prostitutie (repressie) of deed of die niet bestond, tot in 1910, zoals Van der Valk moedeloos op de laatste bladzijde van zijn proefschrift constateert, “hoewel medisch toezicht toch blijkbaar door den Gemeentelijken Geneeskundigen Dienst (in Amsterdam in 1901 opgericht)⁹ wel wenschelijk geacht wordt.” In stelling 16 poneert Van der Valk: “In den strijd tegen de venerische ziekten speelt ten onrechte de bestrijding der prostitutie een hoofdrol.”

LITERATUUR

1. Interview dd 12-11-2013 van de auteur met dhr. C. van der Valk (1921-2014), zoon van J.W. van der Valk (geselecteerde gegevens in aanvulling op ref. 2).
2. Verhoef P. 1924-1929: Johan Wilhelm van der Valk (1877-1929). In: Jonkman MF, Verhoef P (red.). *Vallen en opstaan. 100 jaar leerstoel Dermatologie Rijksuniversiteit te Groningen (1913-2013)*. Rotterdam, Erasmus Publishing, 2013:24-31.
3. Anonymus. Prof. dr. J.W. van der Valk †. *Algemeen Handelsblad* dd 11-10-1929.
4. Nater JP, Verhoef P. Enkele grepen uit de geschiedenis van de geslachtsziekten-bestrijding in Nederland. In: *Vloten WA van, Everdingen JJD van, Mesander B (red.). 100 jaar Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie*. Zeist, Glaxo/Wellcome, 1996:145-57.
5. Verhoef P. *De geschiedenis van het genezen; de vroege receptie van het antisiphiliticum Salvarsan in Nederland (1910-1911)*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:2519-23.
6. Driessen LHHM, Everdingen JJE van. *Salvarsan*. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2012;22:623-4.
7. Nguyen TV, Kompanje EJG, Praag MCG van. *Enkele mijlpalen uit de geschiedenis van syfilis*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A6024.
8. <https://nl.wikipedia.org/wiki/Syfilis> (2015).
9. Voorst Vader PC van. *Een kroniek van de geslachtsziektenbestrijding in Nederland, in het bijzonder in Groningen*. In: *Jonkman MF, Verhoef P (red.). Vallen en opstaan. 100 jaar leerstoel Dermatologie Rijksuniversiteit te Groningen (1913-2013)*. Rotterdam, Erasmus Publishing, 2013:102-110.
10. Faber WR. *Framboesia tropica*, E.H. Hermans, 1928. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2015;25:422-4.
11. Nater JP. *Kwik, pokhout en arseen. De geschiedenis van een geslachtsziekte*. Den Haag, Uitgeversmaatschappij Arts & Wereld B.V., 1975.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Topicale bèta-blokker als behandeling van granuloma teleangiectaticum

W.M.D. Blokhuis¹, R.I.F. van der Waal²

- ¹ Huisarts, Huisartsen Hoflaan, Kortenhoef
² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Tergooi, Hilversum/Blaricum

Correspondentieadres:
 Dr. R.I.F. van der Waal
 E-mail: RvanderWaal@Tergooi.nl

Een 89-jarige vrouw meldde zich bij de huisarts met een huidafwijking op de dorsale zijde van de linkerpols. Deze huidafwijking was zeven weken daarvoor nieuw en snel ontstaan na een val van de fiets en werd ondanks gebruik van hydrocolloïd wondzorgmateriaal niet kleiner. Bij onderzoek werd een granuloma teleangiectaticum gezien, posttraumatisch ontstaan (figuur 1).

De huisarts vroeg via teledermatologie behandeladvies aan de dermatoloog. Deze adviseerde aan de hand van de bestaande ervaringen met niet-selectieve β -adrenerge antagonisten bij hemangiomen om bij patiënte topicale behandeling te overwegen met timolol β -blokker oogdruppels. Deze conservatieve behandeling werd geadviseerd om hiermee te proberen excisie voor patiënte te besparen.

Na bespreking met patiënte van bovenstaande als off-labeltherapie is de huisarts behandeling gestart met applicatie van timolol oogdruppels (2,5 mg/ml, 2dd 1 gtt) op de huidafwijking. Deze behandeling bleek effectief: na een week was de huidafwijking fors geslonken en reeds na veertien dagen bleek de huidafwijking te zijn verdwenen (figuur 2).



Figuur 1. Granuloma teleangiectaticum.



Figuur 2. Genezing na veertien dagen timolol ooggtt.

TEST UW KENNIS

E.J. Mendels¹, H.C. Wisgerhof², R. van Doorn³

¹ Dermatoloog in opleiding, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, Mohsklinieken, Dordrecht

³ Dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Elodie Mendels

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: e.j.mendels@lumc.nl

ANAMNESE

Een jongen van 10 jaar heeft sinds enkele maanden een zwelling onder de nagel van de derde teen van de rechtersoet. Deze is pijnlijk bij voetballen. Patiënt kan zich geen trauma herinneren. De afwijking

was elders gediagnosticeerd als verruca vulgaris en behandeld met vloeibare stikstof en 20% salicylzuur in vaseline zonder effect. Patiënt is verder gezond en in de familie komen geen huid- en/of nagelziekten voor.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Ter plaatse van digitus III van de rechtersoet zien wij een vaste, licht paarse nodulus die de nagel omhoog duwt, met aan het oppervlak enkele squamae. Geen overige afwijkingen (figuur 1 en 2).

VRAGEN

1. Wat is uw voorkeursdiagnose en differentiële diagnose?
2. Welk aanvullend onderzoek zet u in?
3. Wat is uw behandeling?

De antwoorden vindt u op pagina 60.



Figuur 1.



Figuur 2.

VERENIGING

BESTUUR

Titelgevecht

Birgitte Maessen-Visch

Dermatoloog, Rijnstate Ziekenhuis, Velp en penningmeester van het NVDV bestuur

Zwaar op de hand was ik nooit, lichtzinnig zeker ook niet. Dan kan je geen penningmeester worden, maar wel lichtvoetig, ooit... Laat ik dit uitleggen. Decennialang was ik in mijn vrije tijd een dansliefhebber. Niet als toeschouwer, veilig weggedoken in het zachte pluche van een theaterstoel, maar actief. Op meerdere fronten zelfs, van jazzdans tot aan flamenco. De vrijheid en de expressieve kracht op de dansvloer zijn mij dierbaar, en als ik met een partner moest dansen, was dat voor mij een aantrekkelijke vorm van vrijheid in gebondenheid. Zoals ook arts en patiënt aan elkaar verbonden zijn. Pas enkele jaren geleden gaf ik het min of meer op. Waarom? Omdat ik mijzelf bij een flamencorepetitie terugvond tussen meiden van rond de 20 jaar. Figuurlijk viel ik toen, met een zacht plofje, in de befaamde generatiekloof.

NAAMSWIJZIGINGEN

Als je danst, heet je een danser en ben je een danser. Het maakt niet uit of je de dans professioneel uitvoert, of als liefhebber met vrienden. Je blijft danser. Die term is al eeuwenlang niet gewijzigd en dus overduidelijk. Hoe anders gaat dat in de maatschappij en in de geneeskunde. Het 'hoofd der school' heet nu 'directeur', de 'heiligymnast' van welker noemt zich nu 'fysiotherapeut', 'vrouwenartsen' ontpopten zich als 'gynaecologen' en op het visitekaartje van de voormalige 'zenuw- en zielsarts' staat nu 'psychiater'. En in de gemeente waar ik woon heet 'jeugdzorg' inmiddels 'jeugdhulp', zonder dat de zorgen er overigens minder van worden. Er lijkt wel een titelstrijd gaande, die soms binnen de politiek opduikt, en dan uitloopt op een breed uitgemeten titanenstrijd.

Op 19 november 2015 schreven landelijke kranten het volgende over dokters met een fantasietitel. 'PvdA en SP willen het voeren van fantasietitels in de zorg verbieden. Termen als natuurarts en cosmetisch arts zijn misleidend, vinden ze. Echte specialisten moeten volgens deze politieke partijen beter worden beschermd. Dat meldt de NOS. "Een patiënt heeft het recht te weten wie zijn dokter is en welke opleiding hij of zij heeft gehad", zegt Kamerlid

Bouwmeester van de PvdA. Nu worden er volgens haar titels gebruikt die een bepaalde bekwaamheid suggereren die er niet is. Specialismen in de zorg zijn niet beschermd. SP-Kamerlid Van Gerven, zelf opgeleid tot huisarts, geeft een voorbeeld: "Ik mag een openhartoperatie doen, als ik me daartoe in staat acht. Maar ik heb niet de specifieke opleiding van een hartchirurg." Hij wil al langer dat in de wet specifiek wordt vastgelegd wat een specialist precies mag. Daarmee wordt het ook strafbaar om een titel te gebruiken die geen wettelijke status heeft.' Ik moest grijnzen om dit bericht. Maar dat was ook een grijns met zorgelijke trekjes. Een maand geleden nog probeerde ik mijn lieve schoonmoeder uit te leggen wat het verschil is tussen een 'verpleegkundig specialist' en een 'specialistisch verpleegkundige'. Ze schudde haar grijze hoofd en mompelde slechts: "Kind, wat maken jullie het ingewikkeld. Vroeger had je alleen dokters en zusters." Ze had gelijk, de onoverzichtelijkheid binnen de gezondheidszorg neemt hand-over-hand toe.

HYGIËNISCH DENKEN

Vaak kiest een beroepsgroep zelf voor een naamswijziging. Neem de traditionele ziekenhuishygiënist, een term die de lading van het werk volledig dekt. De beroepsgroep vond vermoedelijk echter dat die naam te weinig status uitstraalde. Derhalve koos men eerst voor de term 'infectiepreventie-adviseur' en daarna voor 'coördinator infectiepreventie' (want een coördinator heeft meer zeggenschap en gezag dan een adviseur). Momenteel noemt men zich 'deskundige infectiepreventie'. Ik kan nu al reikhalzend uitzien naar de functiebenaming die men over een paar jaar verzint.

Er is een rode draad aan te wijzen in alle wijzigingen qua functiebenaming: alles is gericht op opwaardering van een functie. Die moet deskundigheid uitstralen, gezaghebbend zijn, liefst zo breed mogelijk, en passen bij de tijdgeest en het politiek correcte denken van deze tijd (daarom is 'preventie' zo in zwang).

En de dermatoloog? Die titel is beschermd, gelukkig. Maar toch behoort de dermatoloog tot de meest bedreigde diersoorten in specialistenland. Daarbij ga ik ervan uit dat een algemeen chirurg in de zorg voor zijn patiënten geen last heeft van concurrentie van een boomchirurg. Hoe anders ligt dat voor



dermatologen. Dat heeft alles te maken met het woordje 'huid' waaraan men, naar geloven, iets kan toevoegen. Zo kunnen we niets doen tegen termen als huidanalist, huiddeskundige, huidkliniek, huidprofessional, huidverzorger, huidcentrum, huidtherapeut, huidspecialist en huidzorgverlener. Al die tegen de dermatologie aan schurkende beroepen stellen ook nog eens hun eigen 'diagnose', een woord dat zwaar aan inflatie onderhevig is (maar daar kom ik, op een andere plek, nog op terug). Zelfs het bijvoeglijk naamwoord 'dermatologisch' biedt nauwelijks wettelijke bescherming want vrijwel iedereen kan schermen met uitdrukkingen als 'dermatologische kennis' of 'dermatologisch getest'. Kunnen we ons hiertegen verzetten? Ja, maar echt verweren, dat zal niet lukken. Het enige dat we kunnen doen, is het leveren van medisch specialistische zorg van hoge kwaliteit, plus het positioneren van de dermatoloog als enige orgaanspecialist voor de huid.

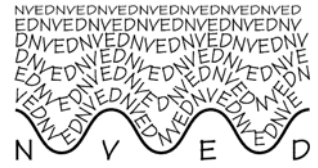
Oeps, 'orgaanspecialist' is natuurlijk ook geen beschermde titel.

DRIEGESPREK

Laatst zaten we met drie generaties vrouwen bijeen. Ik zelf, mijn schoonmoeder, en mijn krasse grootmoeder. Naast allerlei verschillen tussen ons, zijn er ook een paar overeenkomsten. Zo delen we alle drie een behoorlijke afkeer van schoonmaken. We zien dat als het morsen van tijd. Daarom hadden c.q. hebben we hulp ingeschakeld. Maar waar mijn grootmoeder een 'poetsjuffrouw' had, leunde mijn schoonmoeder op een 'werkster' die nadien 'huishoudelijke hulp' genoemd wilde worden, waarbij ik het voorrecht heb te beschikken over een 'interieurverzorgster'. Wat zal de volgende stap zijn? Ik gok op 'private hygiëne coördinator'.

17th Annual scientific meeting of the Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie

4 and 5 February 2016



At the 17th annual scientific meeting of the NVED the ongoing scientific research in dermatology in the Netherlands will be presented.

PROGRAMME SUMMARY

Thursday 4 February 2016

- 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: Dermato-oncology
- 11.55 - 13.00 Lunch
- 13.00 - 14.30 Session II: Gene mutation & Function
- 14.30 - 15.30 Poster session I
- 15.30 - 16.45 Session III: Skin Biology and Skin Physiology
- 16.50 - 17.50 Guest Lecture by Prof. dr. Hywel Williams, Nottingham
- 17.50 - 20.00 Drinks and Dinner
- 20.00 - 20.30 17th general assembly of the NVED

Friday 5 February 2016

- 09.00 - 09.30 Session IV: Clinical Studies (part I)
- 09.30 - 10.00 Guest Lecture by Prof. dr. Menno de Rie (AMC)
- 10.00 - 11.00 Poster session II
- 11.00 - 12.00 Session IV: Clinical Studies (part II)
- 12.00 - 13.00 Lunch
- 13.00 - 13.45 Session V: Immunology & Infection
- 13.45 - 14.15 Guest Lecture by Prof. dr. Suzanne Pasmans (ErasmusMC)
- 14.15 - 14.30 Break
- 14.30 - 15.15 Session VI: Other
- 15.20 - 15.30 Awards for best presentation and poster; selection breaking news
- 15.30 Closure

FULL PROGRAMME

THURSDAY 4 FEBRUARY 2016

- 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: Dermato-oncology

Session chairs: Remco van Doorn (*LUMC*), Jorrit Terra (*UMCG*)

1. Karien Gosens
AMC Anal squamous cell cancer in HIV-positive and HIV-negative patients: which human papilloma virus genotype causes the lesion?
2. Daniel Kadouch
AMC One-stop-shop with reflectance confocal microscopy versus standard of care for surgical treatment of basal cell carcinoma: an open label, non-inferiority, randomised controlled multicentre trial
3. Ines Santos
ErasmusMC Development of clinical melanoma diagnosis based on in vivo Raman spectroscopy
4. Wim Zoutman
LUMC Mutation in PIGA can explain resistance to alemtuzumab treatment in Sézary syndrome cells
5. Suzanne van Santen
LUMC Risk factors in Folliculotropic Mycosis fungoides: A prospective multicentre study on 203 Dutch patients
6. Nicolás Bastidas
LUMC Lack of support for a Th2 origin of Mycosis fungoides revealed by RNA-seq

11.55 - 13.00 **Lunch**

13.00 - 14.30 **Session II: Gene mutation & Function**

Session chairs: Merel Oortveld (*RUMC*), Marieke Bolling (*UMCG*)

- | | | |
|-----|-----------------------------------|---|
| 7. | Evelien Roekevisch
<i>AMC</i> | Do filaggrin loss-of function mutations influence Cutaneous and Soft Tissue Vascular treatment success in atopic dermatitis patients? |
| 8. | Ruud Nellen
<i>MUMC</i> | Mutation database and novel mutations in Darier Disease and Hailey-Hailey Disease |
| 9. | Danique vd Krieken
<i>RUMC</i> | The Host Genotype Impacts Cutaneous Microbiota |
| 10. | Hanna Niehues
<i>RUMC</i> | Filaggrin deficient epidermal equivalents do not show impaired skin barrier permeability |
| 11. | Iana Turcan
<i>UMCG</i> | The lamina lucida is cleaved differently between junctional epidermolysis bullosa subtypes |
| 12. | Jeroen Bremer
<i>UMCG</i> | Analysis of functional consequences of targeted exon deletion in COL7A1 as exon skipping therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa |

14.30 - 15.30 **Poster session I (with coffee/tea)**

- | | | |
|------|---------------------------------------|---|
| P1. | Sophie Horbach
<i>AMC</i> | Intralesional Bleomycin Injections for Cutaneous and Soft Tissue Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis |
| P2. | Annelies Lommerts
<i>AMC</i> | Vitiligo Extent Score (VES): reliability of a new measurement tool in vitiligo |
| P3. | Lisa Hoogedoorn
<i>RUMC</i> | Non-invasive differentiation between stable and unstable chronic plaque psoriasis by in vivo Reflectance Confocal Microscopy |
| P4. | Jorre Mertens
<i>RUMC</i> | Drug survival and predictors of drug survival of methotrexate treatment in localized scleroderma |
| P5. | Inge Bronckers
<i>RUMC</i> | Differences in demographics and adverse events in pediatric psoriasis patients treated with methotrexate in Chicago and Nijmegen |
| P6. | Joost Meijer
<i>UMCG</i> | Current practice in treatment approach for Bullous Pemphigoid: comparison between national surveys from the Netherlands and the UK |
| P7. | Judith Thijs
<i>UMCU</i> | Genotyping to predict therapy response to Mycophenolic acid: towards personalised medicine in atopic dermatitis |
| P8. | Floor Garritsen
<i>UMCU</i> | Risk of squamous cell carcinoma after treatment with oral immunosuppressive drugs in patients with atopic dermatitis |
| P9. | Niels de Graaf
<i>VUmc</i> | Type IV hypersensitivity reactions to titanium: a retrospective chart review from the Amsterdam VU medical center Patch Test Clinic |
| P10. | Sylvie Franken
<i>VUmc</i> | Effectivity of daily low-dose UV-therapy |
| P11. | Meghan Aubuchon
<i>VieCuri</i> | Management and survival of primary cutaneous melanoma in a large teaching hospital in The Netherlands: a 10- year observational study |
| P12. | Louise Gerbens
<i>AMC</i> | Evaluation of the measurement properties of symptom measurement instruments for eczema: a systematic review |
| P13. | Sophie Horbach
<i>AMC</i> | Development of a core set of outcome measures for vascular malformations (OVAMA project): Protocol for an e-Delphi consensus study |
| P14. | Rachel Roach
<i>LUMC</i> | The value of clinical characteristics for the diagnosis of melanoma in patients presenting at a pigmented lesion clinic |
| P15. | Denise Falcone
<i>RUMC</i> | Sensitive skin and influence of female hormones fluctuations. Results from a cross-sectional digital survey in the Dutch population |
| P16. | JAF Oosterhaven
<i>UMCG</i> | Results of patch testing in Indonesian shoe factory workers |
| P17. | Tanja Vogel
<i>UMCG</i> | Attitudes towards hair dyeing in patients with a hair dye allergy |
| P18. | Katarzyna Gostynska
<i>UMCG</i> | Rescue of intronic deletion in PLEC by alternative physiological splicing in epidermolysis bullosa simplex |
| P19. | Anton Romeijn
<i>UMCG</i> | Complement in bullous pemphigoid |
| P20. | Wilbert van den Eijnde
<i>RUMC</i> | Development and validation of the Skin Damage Area and Severity Index to assess sliding induced skin injuries on artificial turf |

- P21. Diana Rodijk-Olthuis
RUMC How it's made: easy, high quality and reproducible human skin equivalents mimicking in vivo epidermis
- P22. Klaziena Politiek
UMCG Systematic review of cost-of-illness studies in hand eczema
- P23. Daan Dittmar
UMCG Creating a new classification system for hand eczema using cluster analysis
- P24. Gijs Rikken
RUMC Antibiotics in cell culture: friend or foe?
Suppression of keratinocyte growth and differentiation in monolayer cultures and 3D skin models
- P25. Jos Smits
RUMC Dynamics of skin barrier repair and host response ex vivo
- P26. Lambert Bergers
VUmc/ACTA A full thickness skin-on-chip with endothelial barrier

15.30 - 16.45

Session III: Skin Biology and Skin PhysiologySession chairs: Sue Gibbs (*VUmc*), Abdoel El Ghalbzouri (*LUMC*)

13. Rajiv Raktue
LUMC Skipping to improve scar management: modulation of TGF- β signalling in hypertrophic scars via exon skipping
14. Arnout Mieremet
LUMC Modulation of the dermal matrix improves barrier formation in full thickness human skin models
15. Jos Smits
RUMC The potential of immortalized N/TERT keratinocytes to generate normal and inflammatory 3D human epidermal models
16. Ester Weijers
VUmc Wound exudate from (arterio) venous ulcers inhibits in vitro sprouting of endothelial cells
17. Hanneke Monsuur
VUmc Skin substitutes for wound healing enhance endothelial cell function

16.50 - 17.50

Guest Lecture by Prof. dr. Hywel Williams -Nottingham

17.50 - 20.00

Drinks and Dinner

20.00 - 20.30

17th general assembly of the NVED

20.30 -

Party**FRIDAY 5 FEBRUARY 2016**

09.00 - 09.30

Session IV: Clinical Studies (Part I)Session chairs: Tamar Nijsten (*ErasmusMC*), Valerie Verstraeten, (*MUMC*);

18. Xiaomeng Liu
MUMC Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery
19. Karin Greveling
ErasmusMC Epidemiology of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in the Netherlands, 1989 – 2013

09.30 - 10.00

Guest Lecture by Prof. dr. Menno de Rie (AMC)

10.00 - 11.00

Poster session II, including poster walk and presentation of selected posters (with coffee and tea)

11.00 - 12.00

Session IV: Clinical Studies (Part II)Session chairs: Tamar Nijsten (*ErasmusMC*), Valerie Verstraeten, (*MUMC*);

20. Juul van den Reek
RUMC Pharmacogenetics of etanercept, adalimumab, ustekinumab in psoriasis
21. Thijs S. van Heukelom
AMC Low- or high-risk human papillomavirus genotype infections in intra-anal condylomatous lesions in HIV-positive men-who-have-sex-with-men
22. Jeffrey Zweegers
RUMC Direct comparison of the one and 5-years effectiveness of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis patients in daily clinical practice - Results from the prospective BioCAPTURE registry
23. Darryl Tio
VUmc Imiquimod treatment of lentigo maligna: a systematic review



12.00 - 13.00 **Lunch**

13.00 - 13.45 **Session V: Immunology & Infection**

Session chairs: Rosalie Luiten (AMC), Errol Prens (ErasmusMC),

- | | | |
|-----|----------------------------------|---|
| 24. | Emma de Lang
UMCG | Diagnosis of cutaneous pemphigoid: a comparative study of direct immunofluorescence, serological assays, and the correlation with biopsy location and clinical features |
| 25. | Mark Blankestijn
UMCU | Co-sensitization to food PR-10 and non-pollen related protein families is common |
| 26. | Rosalien Veldhuizen
VUmc/ACTA | Detection of titanium hypersensitivity: selection of titanium salts for an improved patch test |

13.45 - 14.15 **Guest Lecture by Prof. dr. Suzanne Pasmans (ErasmusMC)**

14.15 - 14.30 **Break (stretch your legs)**

14.30 - 15.15 **Session VI: Other**

Session chairs: DirkJan Hijnen (UMCU), Bing Thio (ErasmusMC)

- | | | |
|-----|----------------------------|--|
| 27. | Arne Meesters
AMC | Spatiotemporal closure of fractional laser-ablated channels imaged by optical coherence tomography and reflectance confocal microscopy |
| 28. | Henrike Broekman
UMCU | Allergenicity assessment strategy for novel proteins |
| 29. | Jeroen Buskermolen
VUmc | Gingiva Equivalent Derived from Human TERT Immortalized Keratinocytes and Fibroblasts for Investigation of Oral Wound Healing |

15.20 - 15.30 **Awards for best presentation and poster; selection breaking news**

15.30 **Closure**

Meeting Location:

Congress hotel 'De Werelt'
Westhofflaan2
6741 KH Lunteren
Tel: 0318-484641

Accreditation:

The NVDV has awarded 11 points for full participation in this scientific meeting last year; accreditation for 2016 is applied for.

Programme committee:

Nelleke Gruis (LUMC), Michel van Geel (MUMC), Patrick Zeeuwen (RUMC), Christianne Reijnders (VUmc), Gilles Diercks (UMCG), Loes Hollestein (EMC), Henry de Vries (AMC), DirkJan Hijnen (UMCU)

Jury for presentation prize: Loes Hollestein (ErasmusMC), Joost Schalkwijk (RUMC), Bing Thio (ErasmusMC)

Jury for poster prize: Christianne Reijnders (VUmc), Pina Middelkamp-Hup (AMC), Hendri Pas (UMCG)

ABSTRACTS

1. ANAL SQUAMOUS CELL CANCER IN HIV-POSITIVE AND HIV-NEGATIVE PATIENTS: WHICH HUMAN PAPILLOMA VIRUS GENOTYPE CAUSES THE LESION?

K.C.M. Gosens¹, O. Richel¹, J.M. Prins¹, H.J.C. de Vries^{1,2}, M.N.C. de Koning³, H.A.M. van den Munckhof³, C.J.M. van Noesel¹, K.D. Quint^{3,4}

¹Academic Medical Center, Amsterdam, ²STI Outpatient Clinic, Amsterdam, ³DDL Diagnostic Laboratory, Rijswijk, ⁴Leiden University Medical Center, Leiden

Background: The majority of anal cancers are caused by human papilloma virus (HPV). Testing anal cancer biopsies by PCR often reveals multiple HPV-genotypes in a single lesion (especially in HIV-positive patients). Previous studies show that laser capture microdissection (LCM) is a proper method to identify the HPV-genotype responsible for the (pre) cancer lesion. Identifying these responsible genotypes in both HIV-negative and HIV-positive patients is essential to choose appropriate HPV-vaccines; the strategy to prevent future anal cancers.

Our objectives were to determine causative HPV-genotypes in anal cancers, and to determine the differences between HIV-negative and HIV-positive patients.

Materials and Methods: We analyzed anal cancer biopsies from 10 HIV-negative males and females, and 20 HIV-positive males from the Academic Medical Center, Amsterdam. HPV-genotyping was performed using PCR on whole tissue sections (WTS) and LCM was used in case of multiple HPV-genotypes.

Results: In HIV-negative patients, single HPV-16 was detected in 78% (7/9). Two lesions (22%) showed multiple genotypes. LCM revealed HPV-16 as causative genotype in those 2 lesions. In contrast, in WTS from HIV-positive patients, only 44% (8/18) had single HPV-infections: HPV-6 (1/18), HPV-11 (1/18), HPV-16 (5/18), undetermined genotype (1/18). We always detected a single causative HPV-genotype by LCM in case of multiple HPV-genotypes; HPV-16 (6/18), HPV-18 (1/18), HPV-45 (2/18), HPV-51 (1/18).

Conclusion: Our results demonstrate that HPV-16 is responsible for 100% of anal cancers in HIV-negative patients as well as for 61% of those in HIV-positive patients. HPV-6, 11, 18, 45, 51, and 52 are only detected in HIV-positive patients. This study is in line with the one virus one lesion theory, previously demonstrated in anal intraepithelial neoplasia.

2. ONE-STOP-SHOP WITH REFLECTANCE CONFOCAL MICROSCOPY VERSUS STANDARD OF CARE FOR SURGICAL TREATMENT OF BASAL CELL CARCINOMA: AN OPEN LABEL, NON-INFERIORITY, RANDOMISED CONTROLLED MULTICENTRE TRIAL

D.J. Kadouch¹, Y. S. Elshot^{1,2}, B. Zupan-Kajcovski³, A.C. van der Wal³, Ph. I. Spuls¹, A. Wolkerstorfer¹, M.W. Bekkenk^{1,4}, M.A. de Rie^{1,4}

¹Academic Medical Centre, Department of Dermatology, Amsterdam, ²Netherlands Cancer Institute, Department of Dermatology, Amsterdam, ³Academic Medical Centre, Department of Pathology, Amsterdam, ⁴VU Medical Centre, Department of Dermatology, Amsterdam

Background: Basal-cell carcinoma (BCC) is the most common type of skin cancer worldwide and its rising incidence is becoming a major public health problem. We aimed to assess the efficacy and safety of a one-stop-shop (OSS) concept with real-time in vivo reflectance confocal microscopy (RCM) followed by surgical excision versus current standard of care in patients with clinically suspected BCC.

Methods: In this open-label, non-inferiority, randomised controlled multicentre trial, we randomly assigned patients with a clinically suspected BCC to receive OSS with RCM directly followed by surgical excision (experimental group) or routine diagnostic punch biopsy followed by elective surgical excision (control group). The primary outcome was the proportion of BCC free of tumour margins on the final post-operative pathology report. A pre-specified non-inferiority margin of 15% was used. This trial is registered with Netherlands Trial Register (NTR5305), and with ClinicalTrials.gov, number NCT02285790.

Results: 98 patients were randomly assigned to the experimental group (n=50) or the control group (n=48). Of those, 76 BCC were histologically confirmed (78%). Tumour free margins were found in all but two BCC of the control group. The most common adverse events were wound infection (4 patients in the experimental group). We recorded one serious adverse event in the control group (post-operative bleeding).

Conclusion: OSS with RCM imaging was non-inferior to standard of care in the surgical treatment of BCC. On the basis of these findings, OSS treatment with RCM can be considered depending on factors such as patient preference, size and site of the lesion.

3. DEVELOPMENT OF CLINICAL MELANOMA DIAGNOSIS BASED ON IN VIVO RAMAN SPECTROSCOPY

I. Santos¹, P. Caspers¹, T. Bakker Schut¹, R. van Doorn², S. Koljenovic³, V. Noordhoek Hegt³, G. Puppels^{1,4}

¹Department of Dermatology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, ²Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, ³Department of Pathology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, ⁴RiverD International B.V., Rotterdam



Background: Clinical diagnosis of early melanoma is generally based on visual inspection aided by tools such as dermoscopy. The current approach is subjective and highly dependent on the experience of the physician. Moreover, the desire to minimize the risk of missed melanomas has resulted in a very low clinical specificity. More than 90% of the surgically removed clinically suspicious pigmented skin lesions turn out to be benign melanocytic nevi at pathological examination. Yet, despite the high percentage of unnecessary excisions the literature reports up to 30% missed melanomas. Clearly an objective, low-cost, easy-to-use tool is needed to assist clinical assessment of skin lesions that are suspected for melanoma. Such device will enable the PCPs and general dermatologists to increase the accuracy of diagnosing melanoma.

Goal: Develop a low-cost, easy-to-use device based on Raman spectroscopy for rapid and objective identification of skin lesions that are suspected for melanoma.

Method: Raman spectroscopy is a sensitive optical technique that can be used in vivo to distinguish cancerous from non-cancerous tissues based on their biochemical differences. A pre-clinical Raman instrument has been developed and is being used in the department of Dermatology of the Leiden University Medical Center for ex vivo measurements of excised suspicious skin lesions.

Results: Intermediate results demonstrate that clear spectral differences are observed between melanoma and benign melanocytic lesions.

Conclusions: Preliminary diagnostic models show highly promising results with an outlook to a specificity and sensitivity of an objective Raman device exceeding current clinical sensitivities and specificities.

4. MUTATION IN PIGA CAN EXPLAIN RESISTANCE TO ALEMTUZUMAB TREATMENT IN SÉZARY SYNDROME CELLS

W.H. Zoutman¹, I. Jedema², C.T.E. van der Fits¹, C.J.M. Halkes², M.H. Vermeer¹

¹Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden,

²Department of Hematology, Leiden University Medical Center, Leiden

Sézary syndrome (SS) is a rare and aggressive type of cutaneous T-cell lymphoma. Previous studies showed that alemtuzumab, a monoclonal antibody directed against the glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchored protein CD52, is an effective treatment in SS. However, a minority of patients develop resistance due to loss of CD52 expression. In this study we unravelled a cause for this aberrant downregulation in GPI-/CD52- sorted cells from a resistant SS patient. Flow cytometry showed that initially 0.01% of CD4+ T-cells had lost GPI and CD52 expression. However, under alemtuzumab treatment this escape variant expanded to 97%. Gene expression analysis of CD52 and genes involved

in the GPI anchor biosynthesis revealed decreased expression of PIGA in GPI-/CD52- tumour cells. Mutational analysis showed a truncating splice site mutation in intron 2 (IVS2+2T>G) of transcript variant 1 (NM_002641.3) of the PIGA gene. This mutation leads to retention of intron 2 and introduction of premature termination codons, which induces nonsense mediated decay (NMD). Consistently in cells, containing this particular mutation, expression of PIGA non-coding transcripts variant 4 (NR_033835.1) and 5 (NR_033836.1) was observed, but not coding variant 1, which is essential for GPI anchor biosynthesis. This study shows that a small minority of CD52 negative tumour cells can already be observed in alemtuzumab naïve SS patients. Under alemtuzumab treatment this escape variant can expand leading to disease progression. We recommend to monitor GPI and CD52 expression under treatment. Furthermore, investigations on combination treatments preventing the outgrowth of GPI-, CD52- escape variants under alemtuzumab treatment are clearly needed.

5. RISK FACTORS IN FOLLICULOTROPIC MYCOSIS FUNGOIDES: A PROSPECTIVE MULTICENTRE STUDY ON 203 DUTCH PATIENTS

S. van Santen¹, R. Willemze²

¹Leiden University Medical Centre, Leiden, on behalf of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group, ²Department of Dermatology, Leiden University Medical Centre, Leiden

Background: Folliculotropic mycosis fungoides (FMF) is a distinct variant of mycosis fungoides (MF). Large case series suggest that patients with FMF require a more aggressive therapeutic approach and have a more unfavourable prognosis than classical MF. Recent studies described a subgroup of FMF patients with a more favourable prognosis. This subgroup is however still ill-defined, since the current TNMB classification of classic MF is not suitable for FMF. AIM: The aim of this study was to develop clinicopathological criteria to differentiate between indolent and aggressive disease and to define additional risk factors for poor outcome in patients with FMF.

Materials and Methods: Clinical and histological data of 203 patients with FMF, who had been included in the Dutch Cutaneous Lymphoma Registry between 1985 and 2014, were evaluated. Prognostic factors were investigated using Cox proportional hazard regression analysis.

Results: Clinicopathological correlation resulted in the recognition of three clinically relevant subgroups. Patients classified as skin-limited early FMF (n=84) showed a significantly more indolent disease course (5- and 10-year OS of 92% and 72% respectively), than patients classified as skin-limited advanced FMF (n=102) (OS of 55% and 28%) or extracutaneous FMF (n=17) (OS of 23% and 2%). Multivariate analysis showed that additional risk factors for poor

overall survival were large cell transformation at diagnosis, secondary bacterial infection and absence of follicular mucinosis.

Conclusion: The results of this study provide useful criteria to differentiate between indolent and aggressive FMF that may contribute to optimal treatment of patients with FMF.

6. LACK OF SUPPORT FOR A TH2 ORIGIN OF MYCOSIS FUNGOIDES REVEALED BY RNA-SEQ

A.N. Bastidas Torres¹, R. Willemze¹, M. Vermeer¹, W. Arindrarto², C.P. Tensen¹

¹Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, ²Medical Statistics, Leiden University Medical Center, Leiden

Background: Mycosis fungoides (MF) is the most common type of Cutaneous T cell Lymphoma (CTCL), a highly heterogeneous group of extranodal non-Hodgkin Lymphomas that home to the skin. Previous studies claim that MF originates from mature memory CD4⁺ cells which display a Th2-type cytokine profile. This study aimed at clarifying the identity of MF cells by evaluating the expression of cytokines and other T-cell markers in tumor samples using RNA-seq analysis.

Methods: Frozen tumor biopsies from MF patients (n=8) were used for RNA extraction. Total RNA was subjected to rRNA depletion, library construction and finally pair-end sequencing on the Illumina HiSeq 2500 platform. Raw data were processed using a customized pipeline that included GSNAP and Cufflinks 2.2.1 for aligning the reads and assembling the transcripts, respectively.

Results: Tumor tissue from MF patients shows clear expression of well-known MF markers (CD4, CCR4 and CLA). Surprisingly, the large majority of interleukins, including Th2-type (e.g. IL4, IL5, IL10, IL13), were consistently found to be lowly expressed in all MF patients, with IL-14, IL-16 and IL-32 being the only exceptions. Other markers that characterize T-cell subsets (e.g. T-reg, TFH, Th1, Th2, Th9, Th17 and Th22) were found to be expressed at variable levels, with no clear preference for any particular subset.

Discussion: Contrary to previous reports, our data do not support a Th2 origin of MF cells. Instead, IL-14, IL-16 and IL-32 emerge as the only interleukins consistently expressed in MF, which suggest further research on their role in MF development is warranted.

7. DO FILAGGRIN LOSS-OF FUNCTION MUTATIONS INFLUENCE IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT SUCCESS IN ATOPIC DERMATITIS PATIENTS?

E. Roekevisch¹, M.E. Schram¹, M.M.G. Leeflang², L.E. Campbell⁴, W.H. Irwin McLean⁴, S. Kezic¹, J.D. Bos¹, Ph.I. Spuls¹, M.A. Middelkamp-Hup¹

¹Department of Dermatology, Academic Medical Center, Amsterdam, ²Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Center, Amsterdam, ³Coronel Institute of Occupational Health, Academic Medical Center, Amsterdam, ⁴Centre for Dermatology and Genetic Medicine, University of Dundee, Dundee, United Kingdom

Background: Although it is clear that mutations in the filaggrin gene (FLG) are an important risk factor for atopic dermatitis (AD), it is currently unknown whether these mutations influence treatment outcome in AD patients. Objectives: To assess the predictive value of FLG mutations on treatment outcome in patients with chronic severe AD when on systemic immunosuppressive therapy.

Methods: Thirty-six severe AD patients treated with either methotrexate or azathioprine participated in this study. Buccal mucosa swabs were collected to determine the FLG genotype status (R501X, 2282del4, R2447X, S3247X and 3321delA mutations). The primary outcome was the mean change in SCORAD after 12 and 24 weeks.

Results: At least one FLG mutation was found in 13 patients (36%). Ten patients were heterozygous, two patients were homozygous and one patient was compound heterozygous. No statistically significant differences were seen between the FLG mutation group (FMG) and non-FMG after 12 weeks of treatment. After 24 weeks there was a significant difference in SCORAD reduction (both absolute and in terms of percentage) between the two groups (P=0.03). It showed a trend (P=0.06) when analyses were restricted to data gathered under systemic treatment, as one patient stopped systemic treatment at 12 weeks.

Conclusion: Patients with a FLG mutation treated with systemic immunosuppressive therapy (methotrexate and/or azathioprine) tend to lower treatment responses at 24 weeks compared to patients without FLG mutations. Larger studies should be conducted to confirm this finding, as this may have implications for clinical practice.

8. MUTATION DATABASE AND NOVEL MUTATIONS IN DARIER DISEASE AND HAILEY-HAILEY DISEASE

R.G.L. Nellen¹, P.M. Steijlen¹, J. Frank², M.A.M. van Steensel¹, M. van Geel¹

¹Departments of Dermatology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Background: Darier Disease is caused by mutations in the ATP2A2 gene, Hailey Hailey Disease by mutations in the ATP2C1 gene. However, 12-55% of DD and HHD patients do not show mutations in ATP2A2 and ATP2C1.

Materials and Methods: We created a database for all reported mutations in ATP2A2 and ATP2C1 using the Leiden Open Variation Database (LOVD v2.0). The current entry for ATP2A2 holds 331

entries with 235 unique variants and for ATP2C1 190 entries with 148 unique variants are included. The mutations in both genes are located throughout the genes and include missense, nonsense, frameshift deletion and duplication, and splice site mutations.

Results: We add 58 unreported DD cases and 18 HHD cases. We found 40 ATP2A2 mutations (69%) and 14 ATP2C1 mutations (78%), all scattered throughout the genes and in all mutation categories. Of the ATP2A2 mutations, 26 are novel, for ATP2C1 mutations, 11 are novel.

Discussion: We provide the first comprehensive review of all reported mutations in ATP2A2 and ATP2C1. All types of variants are found and are distributed in all coding sequence of both genes. A clear phenotype-genotype relationship has not been noted in both diseases. However, in DD there is data suggesting that mutations in the ATP-binding region of SERCA2 are associated with the development of Acrokeratosis Verruciformis of Hopf. In DD and HHD patients with no mutation in the associated gene, exon deletions/duplications, mutations in other genes or variants in gene regions not screened may be present.

9. THE HOST GENOTYPE IMPACTS CUTANEOUS MICROBIOTA

D. van der Krieken¹, Th. Ederveen^{2,3}, J. Boekhorst^{2,3}, S. Kezic⁴, D. Hanssen¹, M. Kooijmans-Otero¹, I. van Vlijmen-Willems¹, D. Falcone¹, E. van den Bogaard¹, M. Kamsteeg¹, H. de Koning¹, M. Zeeuwen-Franssen⁵, M. van Steensel⁶, M. Kleerebezem⁷, H. Timmerman³, S. van Hijum^{2,3}, J. Schalkwijk¹, P. Zeeuwen¹

¹Department of Dermatology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboud University Medical Center, Nijmegen, ²Center for Molecular and Biomolecular Informatics, Radboudumc, Nijmegen, ³NIZO food research B.V., Ede, ⁴Coronel Institute of Occupational Health, Academic Medical Center, Amsterdam, ⁵Department of Dermatology, Canisius Wilhelmina Hospital, Nijmegen, ⁶Department of Dermatology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, ⁷Wageningen University, Host-Microbe Interactomics Group, Wageningen

Background/Aim: Filaggrin (FLG) is an important structural skin protein that is abundantly expressed in the outer layers of human epidermis, where it acts as a glue-like protein that facilitates dense packing of keratin filaments within the cytoskeleton of corneocytes. In addition, FLG is histidine-rich and upon degradation it serves as the main source of “natural moisturizing factors”, which allows hydration of the stratum corneum. FLG null alleles cause ichthyosis vulgaris (IV), a skin condition characterized by dry skin and poor barrier function. Here we investigated if FLG-deficiency affected the microbiota composition of non-eczematous skin of IV patients.

Materials & Methods: We analyzed the microbiota composition on the lower leg of IV patients com-

pared to healthy controls, using 16S RNA barcoded next generation sequencing. 454 deep sequencing data were validated using a newly developed in vitro model that mimics human skin for bacterial growth, in which human callus serves as substrate and nutrient source for bacteria.

Results: FLG-deficient individuals had a low relative abundance of proteolytic Gram-positive anaerobe cocci which use peptones as nutrient source. Furthermore, we found that callus from healthy controls supported the growth of peptoniphilic bacteria more strongly than FLG-deficient callus. Functional analysis revealed that microbiome-derived genes involved in metabolic pathways for histidine utilization were underrepresented in the FLG-deficient microbiome.

Conclusion: Our data show that a genetic defect can shape the cutaneous microbiome based on metabolic requirements of certain taxa.

10. FILAGGRIN DEFICIENT EPIDERMAL EQUIVALENTS DO NOT SHOW IMPAIRED SKIN BARRIER PERMEABILITY

H. Niehues, D. Rodijk-Olthuis, I. van Vlijmen-Willems, J. Schalkwijk, E. van den Bogaard, P. Zeeuwen

Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen

Background/aim: Mutations in the filaggrin (FLG) gene are a risk-factor for atopic dermatitis (AD). Filaggrin deficiency is assumed to result in impaired skin barrier function. Human skin equivalents have been used to provide proof-of-principle data, however, due to different experimental setups and knockdown approaches, the results of these studies are difficult to compare and interpret. We aimed to provide a definite answer to the question whether filaggrin deficiency results in a poor skin barrier function.

Materials and Methods: We used patient-derived keratinocytes that innately carry homozygous FLG null mutations (FLG-/-), to generate epidermal equivalents. This approach avoids gene knock-down techniques and their potential off-target effects, and generates an epidermis completely devoid of filaggrin. We studied barrier gene and protein expression, and barrier quality in FLG+/+ and FLG-/- equivalents with/without the addition of disease-associated cytokines.

Results: We found no remarkable differences in expression levels of general epidermal barrier proteins and host defence proteins. Furthermore, epidermal permeability was not disturbed in the filaggrin deficient and wild type equivalents. Addition of Th2-cytokines resulted in a moderately increased expression of several beta-defensins and chemokines in filaggrin deficient equivalents, however, this had no effect on the barrier quality of the epidermal equivalent.

Conclusion: FLG null mutations are unlikely to be the underlying reason for an impaired barrier

function in AD skin. Additional mutations in other barrier genes, genetic variations in innate immunity genes or interaction with hitherto unidentified environmental triggers may be necessary for the development of a leaky epidermis.

11. THE LAMINA LUCIDA IS CLEAVED DIFFERENTLY BETWEEN JUNCTIONAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA SUBTYPES

I. Turcan, D. Kramer, H.H. Pas, M.F. Jonkman
Center for Blistering Diseases, Department of Dermatology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen

Background: Mutations in genes coding for integrin $\alpha 6\beta 4$, type XVII collagen, and laminin 332 cause junctional epidermolysis bullosa (JEB). The cleavage plane (level of tissue separation) is within lamina lucida. The objective of this study is to systematically investigate if there are different levels of lamina lucida cleavage in relation to the causative gene in JEB.

Methods: Skin biopsies of JEB patients ($n=24$) were analyzed by means of immunofluorescence antigen mapping (IFM). The lamina lucida cleavage was also analyzed at ultrastructural level with immunoelectron microscopy. Molecular analysis of all cases was performed.

Results: Investigation of immunofluorescence patterns in JEB reveals two types of lucidolytic cleavage: a low lamina lucida cleavage and a high lamina lucida cleavage. Mutations in type XVII collagen or $\alpha 6\beta 4$ integrin cause a high junctional cleavage, while mutations in laminin 332 lead to a low junctional cleavage, where laminin 332 in the blister roof colocalizes with the hemidesmosomes. An additional clue to diagnosis is that mutations in type XVII collagen lead to loss or reduction of apical-lateral cell staining in the epidermal basal cell layer.

Discussion/conclusions: These observations increase the insight into the topographic level of blister formation and staining patterns in JEB. The main implication is that IFM lamina lucida cleavage analysis allows for easy and straightforward identification of the candidate gene(s), even in cases where staining is not clearly reduced, thus facilitating the diagnosis.

12. ANALYSIS OF FUNCTIONAL CONSEQUENCES OF TARGETED EXON DELETION IN COL7A1 AS EXON SKIPPING THERAPY FOR RECESSIVE DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA

O. Bornert¹, T. Kühl^{1*}, J. Bremer^{2*}, P.C. Van Den Akker^{2,3}, A.M.G. Pasmooij², A. Nyström¹

¹Department of Dermatology, University Freiburg Medical Center, Freiburg, Germany, ²Departments of Dermatology University of Groningen, University Medical Center Groningen, ³Department of Genetics, University Medical Center Groningen, Groningen

*Contributed equally to this work

Background/Aim: Antisense oligonucleotide (AON)-mediated exon skipping has potential as systemic therapeutic approach for recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) caused by bi-allelic null mutations in the COL7A1 gene. However, the functionality of the formed internally truncated type VII collagen protein needs to be individually investigated. The aim of this study is to generate a tool to determine the functionality of type VII collagen lacking amino acid sequences encoded by specific exons.

Materials and Methods: Deletion and overlap PCR followed by subcloning was performed to delete disease-relevant exons from COL7A1. The resulting constructs were transfected into HEK293 cells, RT-PCR followed by immunofluorescence analysis confirmed exon deletion and type VII collagen expression. Secreted protein lacking amino acids encoded by specific exons was purified from culture medium and used in several in vitro functional assays to determine its functionality. Moreover, purified recombinant protein was injected in type VII collagen deficient mice to demonstrate functionality in vivo.

Results: Examination of wildtype and both internally truncated type VII collagen variants showed similar results in trypsin digestion, type IV collagen binding and fibroblast migration assays. Moreover, injection in a type VII deficient mouse model demonstrated functionality in vivo.

Conclusion: The developed method provides an efficient generation of recombinant type VII collagen lacking amino acid sequences encoded by specific exons followed by molecular, cellular and in vivo characterization. The functionality can be determined fast and robust. Our data show that the internally truncated proteins retain functionality, which supports the use of AONs as a therapeutic approach for RDEB.

13. SKIPPING TO IMPROVE SCAR MANAGEMENT: MODULATION OF TGF- β SIGNALLING IN HYPERTROPHIC SCARS VIA EXON SKIPPING

R.S. Raktoc¹, P.P.M. van Zuijlen², M.L. Groot³, R. van Doorn⁴, M. Kruithof- de Julio⁵, A. El Ghalbzouri¹

¹Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, ²Department of Plastic, Reconstructive and Hand Surgery, VU Medical Center, Amsterdam and Department of Plastic Surgery, Red Cross Hospital, Beverwijk,), ³Biophotonics and Medical Imaging, VU University, Amsterdam, ⁴Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, ⁵Department of Urology, Leiden University Medical Center, Leiden,

Introduction: Burn victims develop in 77% of the cases hypertrophic scars (HTS), which has a substantial effect on the quality of life. HTS's are characterized by abundant presence of myofibroblasts, which contribute to excessive production of extracellular matrix (ECM) components (e.g. collagen type 1 and 3). The TGF- β signalling pathway plays a key role in the activity of the myofibroblasts. Previous



studies have shown that inhibition of TGF- β receptors, in fibrotic diseases (e.g. Dupuytren's disease), resulted in a significant reduction of the fibrotic load. In this study we will investigate the effects of exon skipping in HTS's and determine its applicability in burn patients

Methods: HTS tissue was used to set up ex vivo tissue and fibroblast cultures. In order to induce exon skipping, designed antisense oligonucleotides (targeting ALK5) were injected in HTS tissue and transfected in fibroblasts. Chemical inhibition was performed by using SB431542. Analysis was performed by qPCR, touchdown (TD) PCR, immunohistochemistry and western blot.

Results: Preliminary data showed that exon skipping had effect on the expression of ECM components in HTS tissue. In addition, exon skipping showed to affect HTS fibroblast differentiation.

Discussion: Exon skipping is a promising tool in order to modulate the TGF- β signalling pathway and the expression of ECM components in HTS. Moreover, preliminary data on the effect of exon skipping on fibroblast differentiation suggests that this technique could lead to a less severe phenotype in HTS tissue.

14. MODULATION OF THE DERMAL MATRIX IMPROVES BARRIER FORMATION IN FULL THICKNESS HUMAN SKIN MODELS

A. Mieremet¹, M. Rietveld¹, S. Absalah², J. van Smeden², J.A. Bouwstra², A. El Ghalbzouri¹

¹Department of Dermatology, Leiden University Medical Centre, Leiden, ²Division of Drug Delivery Technology, LACDR, Leiden University, Leiden

Background/Aim: The dermal compartment of full thickness human skin models (FTMs) is composed of a collagen matrix that harbours fibroblasts onto which a fully differentiated epidermis is generated by keratinocytes. Barrier properties of the FTMs do not fully resemble that of native skin, which makes them not suitable for barrier related studies. The aim of this study is to optimize the dermal equivalent of FTMs to advance resemblance of native skin epidermal architecture and barrier properties.

Materials and Methods: Chitosan-collagen based FTMs (CC-FTMs) were generated through addition of the biopolymer chitosan as a structural component to the collagen in a 1:4 ratio. In four independent experiments these are assessed for general epidermal architecture using immunohistochemistry. In addition, the stratum corneum lipid lamellar organization was assessed by small-angle X-ray diffraction and ceramide chain-lengths and subclasses by LC/MS.

Results: Morphological analyses of CC-FTMs revealed a thinner epidermis, a reduced proliferation rate, while the differentiation programs remained similar. Deposition of the basement membrane is delayed and epidermal cell activation is reduced. Also the lipid lamellar repeat distance is increased. Ceramide carbon chain-length and subclass distribution analysis show a higher resemblance of native human

skin ceramide profile. Major lipid processing enzymes are expressed equally, although aSMASE is more restricted to the granular layer.

Discussion/Conclusion: CC-FTMs resemble the epidermal homeostasis as well as the native ceramide subclass and chain length distribution more closely than the epidermis generated with current FTMs. Therefore CC-FTMs are a promising tool to be used in epidermal barrier related studies.

15. THE POTENTIAL OF IMMORTALIZED N/TERT KERATINOCYTES TO GENERATE NORMAL AND INFLAMMATORY 3D HUMAN EPI- DERMAL MODELS

J. Smits, P. Zeeuwen, J. Schalkwijk, E. van den Bogaard

Department of Dermatology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboud University Medical Center, Nijmegen

Background/Aim: To meet the growing demand for in vitro 3D human epidermal equivalents (HEEs), large quantities of primary keratinocytes are required but their availability is limited. The immortalized human keratinocyte cell line, N/TERT, has recently been described for HEE development. However, the response to inflammatory mediators, and a thorough comparison to primary human keratinocytes is still lacking, which is the objective of the present study.

Methods: Monolayer cultures and HEEs of N/TERT keratinocytes were generated and gene and protein expression levels were analyzed and compared to primary keratinocyte cultures. Psoriasis and atopic dermatitis (AD)-associated cytokines were used to generate N/TERT inflammatory models.

Results: Both monolayer and HEE cultures of N/TERT keratinocytes showed normal morphology and expression patterns of host defense (e.g. hBD-2 and SKALP) and epidermal differentiation genes and proteins (e.g. filaggrin, loricrin, transglutaminases) when compared to primary keratinocytes. In addition, N/TERT keratinocytes responded normally to inflammatory stimuli and we successfully generated HEEs with a psoriatic or AD phenotype upon stimulation with relevant cytokines.

Discussion: Our study indicates and confirms the true potential of the N/TERT keratinocyte cell line as a substitute for primary human keratinocytes in dermatological and inflammatory skin related research. The unlimited availability and biological relevance of this immortalized cell line provides a powerful tool for a large variety of applications in experimental dermatology.

16 WOUND EXUDATE FROM (ARTERIO) VENOUS ULCERS INHIBITS IN VITRO SPROUTING OF ENDOTHELIAL CELLS

E.M. Weijers^{1,2}, L.J. van den Broek¹, H.N. Monsuur¹, C. van Montfrans¹, E.M. de Boer¹, P. Koolwijk³, S. Gibbs⁴

¹Department of Dermatology, VU University Medical Center, Amsterdam, ²A-Skin B.V., Amsterdam, ³Department of Physiology, VU University Medical Center, Amsterdam, ⁴Department of Oral Cell Biology, Academic Center for Dentistry Amsterdam, University of Amsterdam and VU University, Amsterdam

Background: Chronic cutaneous wounds occur in ~1% of the population in western countries, yet treatment remains a challenge for clinicians. Understanding the local effects of the inert chronic wound environment on skin cells will aid the development of novel therapeutic strategies. The aim of this study was to determine how dermal fibroblasts and endothelial cells respond to the chronic wound bed environment.

Methods: Chronic wound debridement tissue was collected from patients with (arterio) venous ulcers which had remained therapy resistant for at least 12 weeks, despite receiving adequate standard therapy. Healthy human dermal fibroblasts and microvascular endothelial cells were exposed to a concentration range of 0.1 to 10% chronic wound exudate (N=4-6). Experiments with endothelial cells were performed in the presence or absence of pro-angiogenic growth factors.

Results: Fibroblasts responded to chronic wound exudate with enhanced migration and increased secretion of inflammatory cytokines. In contrast, the basal activity of endothelial cells (proliferation, migration and angiogenic sprout formation) was not altered by chronic wound exudate. Indeed, in the presence of pro-angiogenic growth factors, endothelial cell sprout formation was dose-dependently impaired ($P < 0.01$) by chronic wound exudate.

Conclusion: In contrast to fibroblasts, endothelial cells are not activated by factors in the chronic wound bed. Notably, the inhibition of growth factor induced angiogenesis indicates that the local environment of the chronic wound bed inhibits restoration of wound vascularization. In the future this blockade of wound healing might be abrogated by novel treatment strategies which restore wound vascularization and promote wound repair.

17. SKIN SUBSTITUTES FOR WOUND HEALING ENHANCE ENDOTHELIAL CELL FUNCTION

H.N. Monsuur¹, Ch.M.A. Reijnders^{1,2}, M. Thon^{1,2}, M.S.P. Haasjes¹, L.J. van den Broek¹, P. Koolwijk³, S. Gibbs⁴

¹Department of Dermatology, VU University Medical Center, Amsterdam, ²A-Skin B.V., Amsterdam ³Department of Physiology, VU University Medical Center, Amsterdam, ⁴Department of Oral Biochemistry, Academic Center for Dentistry Amsterdam, University of Amsterdam and VU University, Amsterdam

Background: An autologous full thickness skin substitute (SS), consisting of a fully differentiated epidermis on a fibroblast populated dermal matrix, was developed for healing of therapy resistant ulcers. In

a retrospective study including 66 ulcers, treatment with SS resulted in revitalization of the wound bed (84% of treated ulcers) and in complete wound closure (55% of treated ulcers). The aim of this in vitro study was to determine the mode of action of SS with respect to revitalization of the wound bed. Therefore it was determined in how far SS stimulated endothelial cell (EC) proliferation, migration, sprouting of new vessels and inflammatory mediator secretion.

Methods: Proliferation (tritium incorporation), migration (scratch assay) and inflammatory mediator secretion (ELISA): SS culture supernatants were harvested and used to supplement culture medium of primary dermal EC cultures. EC sprouting: SS biopsies were placed over a 3D fibrin gel containing a confluent EC layer. EC ingrowth was quantified by digital microscopy.

Results: SS culture supernatant increased EC migration (1.6 fold) and proliferation (trend). SS biopsies strongly induced sprouting of EC into the fibrin gel by 2 fold. Secretion of inflammation, granulation and angiogenesis factors was increased.

Conclusion: These results indicate that SS stimulate EC angiogenic processes involved in wound healing, e.g. migration, proliferation and sprouting which will lead to take of the SS and ulcer healing. Here we show an in vitro human testing strategy for an SS which is classified as an Advanced Therapy Medicinal Product.

18. ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN DERMATOLOGIC SURGERY

X. Liu^{1,2}, M. Sprengers³, K. Mosterd^{1,2}, P.J. Nelemans⁴, N.W.J. Kelleners-Smeets^{1,2}

¹Department of Dermatology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, ²GROW, School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, ³Student, Maastricht University, ⁴Department of Epidemiology, Maastricht University, Maastricht

Background: It remains unclear if and when prophylactic antibiotics are appropriate in cutaneous surgery.

Methods: We conducted a prospective cohort study and retrieved information on patient and operation characteristics from all procedures performed at the Department of Dermatology in Maastricht University Medical Centre from April 2014 to April 2015.

Results: 2030 procedures (1433 patients) were included. 83 clinically suspected infections (39 confirmed by culture) were identified. Univariate multileveled analyses showed that age (OR 1.056 95%CI 1.021 – 1.093), operation setting (OR 2.548 95%CI 1.184 – 5.486), diagnosis (OR malignant tumour 14.200 95%CI 1.696-118.879), location (OR ear 8.937 95%CI 2.498-31.971, OR lower legs 3.322 95%CI 0.757-14.583), largest diameter of defect (OR 1.051 95%CI 1.023-1.080) and closure method (OR advancement/transposition 4.133 95%CI 1.147-14.885, OR

grafts 6,956 95%CI 0,982 - 49,287, OR secondary granulation 3,493 95%CI 1,267-9,624 and OR delayed closure 1,920 95%CI 0,327 - 11,269) influenced the risk of post-operative infection. Number of operations received on one day (OR 0,951 95%CI 0,412-2,199), gender (OR male 1,152 95%CI 0,523-2,540), the use of immunosuppressant (OR 1,866 95%CI 0,356-9,774) and diabetes (OR 1,633 95%CI 0,541-4,934) do not seem to have a significant influence on the development of post-operative infection.

Conclusion: These first results show that elderly patients with malignant tumours located on the lower legs or ears, operated in the operation theater with a larger diameter of the defect and not closed primarily had an increased risk of developing a post-operative wound infection. Multi-variate analyses will be performed and presented at the conference.

19. EPIDEMIOLOGY OF LENTIGO MALIGNA AND LENTIGO MALIGNA MELANOMA IN 1989-2013

K. Greveling, M. Wakkee, T. Nijsten, R.R. van den Bos, L.M. Hollestein

Department of Dermatology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam

Background: Lentigo maligna (LM) is the most common subtype of melanoma in situ and is considered a precursor to LM melanoma (LMM).

Objectives: to assess trends in LM/LMM incidence between 1989 and 2013 in the Netherlands and estimate the risk of a subsequent LMM after LM.

Methods: Data on newly diagnosed LM/LMM were obtained from the Netherlands Cancer Registry. Age-standardized incidence rates adjusted to the European standard population, estimated annual percentage changes (EAPC), standardized incidence ratios (SIR), and the cumulative incidence of LMM after LM were calculated.

Results: Between 1989-2013, 10,545 patients were diagnosed with a primary LM in the Netherlands and 2,898 with a primary LMM. The age-adjusted incidence rates for LM increased from 0.72 to 3.84 per 100,000 person-years, and for LMM from 0.24 to 1.19. LM incidence increased from 2002-2013 (EAPC:6.8% [95%CI, 5.9-7.7] prior to the – even steeper – rise in LMM incidence from 2007-2013 (EAPC:12.4% [95%CI, 8.0-16.9]). Between 2009-2013 the SIRs were 19 (95%CI, 11-31) for males and 35 (95%CI, 25-49) for females. The cumulative incidence of LMM after a first LM at 25 years follow-up was 2.0% for males and 2.6% for females.

Conclusions: The increased incidence of LM/LMM in the Netherlands seems, besides increased awareness, to reflect a true increase. The incidence of LMM was higher in LM patients compared to the general population. The absolute risk of a subsequent LMM after a histologically confirmed LM was low, although it was unknown if LMM patients had a history of a non-histologically confirmed LM.

20. PHARMACOGENETICS OF ETANERCEPT, ADALIMUMAB, USTEKINUMAB IN PSORIASIS

J.M.P.A. van den Reek¹, M. van de L'Isle Arias¹, J. Zweegers¹, D. Rodijk-Olthuis¹, J. Schalkwijk¹, I. Joosten⁴, P. van de Kerkhof¹, M. Seyger¹, P. Zeeuwen¹, S.H. Vermeulen², M. Coenen³, E.M.G.J. de Jong¹

¹Department of Dermatology, Radboud university medical center, Nijmegen, ²Department for Health Evidence, Radboud university medical center, Nijmegen, ³Department of Genetics, Radboud university medical center, Nijmegen, ⁴Department of Immunology, Radboud university medical center, Nijmegen

Background/Aim: Effectiveness of biologics in psoriasis differs between patients. With pharmacogenetics we may be able to stratify patients using genetic markers for their response to medication. Our aim is to test promising markers for their predictive value for response to the subcutaneous biologics used in psoriasis (etanercept, adalimumab, ustekinumab) in a prospective daily practice cohort in the Netherlands.

Materials and Methods: Data of patients from the Radboud University Medical Center treated between 2005-2014, included in the prospective BioCAPTURE registry, were collected. Psoriasis area and severity scores (PASI) at baseline and 12 weeks was assessed. Blood was drawn and LCE 3B/3C deletions by Polymerase Chain Reaction (PCR) assay, SNPs rs4406273, rs6427528, rs3213094, rs11209026, rs240993, rs27524, rs17716942, rs610604 were assessed using Taqman SNP genotyping assays.

Results: We analyzed 237 patients with 366 treatment episodes on etanercept, adalimumab or ustekinumab. Preliminary data indicate that SNP for CD84 was associated with deltaPASI of etanercept and adalimumab. In sensitivity analyses, HLA-Cw6, TNFAIP3 and ERAP1 were associated with treatment response for different biologics.

Discussion/Conclusion: CD84, HLA-Cw6, TNFAIP3 and ERAP1 may have predictive potential for the response of biologics for psoriasis. The method of analysis influences results and should be carefully selected in pharmacogenetic research. Our data must be validated in an additional cohort.

21. LOW- OR HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS GENOTYPE INFECTIONS IN INTRANAL CONDYLOMATOUS LESIONS IN HIV-POSITIVE MEN-WHO-HAVE-SEX-WITH-MEN

M.L. Siegenbeek van Heukelom^{1,3}, O. Richel^{1,2}, H.J.C. de Vries^{2,4}, M. van de Sandt⁵, S. Beck⁵, H.A.M. van den Munckhof⁶, C. Pirog Edyta⁶, M.N.C. de Koning⁵, J.M. Prins^{1,2}, K. Quint^{5,7}

¹Department of Internal Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, ²Center for Infection and Immunology Amsterdam (CINIMA), Academic Medical Center, Amsterdam, ³Department of Dermatology, Academic Medical Center, Amsterdam,

⁴STI Outpatient Clinic, Public Health Service of Amsterdam (GGD Amsterdam), Amsterdam, ⁵DDL Diagnostic Laboratory, Rijswijk, ⁶Department of Pathology, Weill Medical College of Cornell University, New York, United States, ⁷Department of Dermatology, The Leiden University Medical Center, Leiden

Background: Condylomata are often presumed non-dysplastic or low-grade AIN (LGAIN), caused by low-risk HPV (lrHPV) genotypes. We earlier demonstrated that up to 20% of condylomata in HIV+ MSM contain regions of high-grade AIN (HGAIN). We hypothesized these HGAIN regions are caused by high-risk HPV (hrHPV) genotypes.

Materials and Methods: 42 condylomatous papules from 41 HIV+ MSM were graded as non-dysplastic, LGAIN or HGAIN. Whole tissue sections (WTS) were analyzed by SPF10 PCR/LiPA25 HPV genotyping system. In case of multiple HPV types, regions were selected and isolated by laser capture microdissection (LCM) for HPV genotyping.

Results: 38/42 (91%) WTS tested positive for HPV, where 23 (61%) WTS contained a single HPV type and 15 (39%) contained multiple HPV types. In the latter 15 WTS, 34 regions isolated by LCM showed a single HPV type, resulting in 36/38 (95%) HPV positive WTS showing a single HPV type in each lesional component studied. hrHPV types 16, 33, 52 and 58 were presumed causative in 6/10 (60%) HGAIN WTS.

Discussion/Conclusion: Individual dysplastic regions in condylomata contain single HPV genotypes. hrHPV genotypes are present in a minority of LGAIN lesions, but in a substantial proportion of HGAIN lesions. Intra-anal condylomatous lesions in HIV+ MSM require monitoring and HGAIN lesions treatment.

22. DIRECT COMPARISON OF THE ONE AND 5-YEARS EFFECTIVENESS OF ADALIMUMAB, ETANERCEPT AND USTEKINUMAB IN PSORIASIS PATIENTS IN DAILY CLINICAL PRACTICE - RESULTS FROM THE PROSPECTIVE BIOCAPTURE REGISTRY

J. Zweegers¹, H. Groenewoud², J.M.P.A. van den Reek¹, M.E. Otero¹, P.C.M. van de Kerkhof¹, R.J.B. Driessen¹, P.P.M. van Lümig¹, M.D. Njoo³, P.M. Ossenkoppe³, J.M. Mommers⁴, M.I.A. Koetsier⁵, W.P. Arnold⁶, B.A.M. Sybrandy-Fleuren⁷, A.L.A. Kuijpers⁸, M.P.M. Andriessen⁹, L. Weppner⁹, M. Berends⁷, W. Kievit³, E.M.G.J. de Jong¹

¹Department of Dermatology, Radboud university medical center, Nijmegen, ²Radboud university medical center, Radboud Institute for Health Sciences, Nijmegen, ³Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo, ⁴St. Anna Ziekenhuis, Geldrop, ⁵Genre ziekenhuizen, Apeldoorn, ⁶Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede, ⁷Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem, ⁸Maxima Medisch Centrum, Eindhoven/Veldhoven, ⁹Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

Background/Aim: The efficacy of etanercept (ETA) and ustekinumab (USTE) has been compared in a

randomized controlled trial, but comparative efficacy is lacking for other biologics in psoriasis. This study presents unique data on the comparative effectiveness, over one year and 5 years, of adalimumab (ADA), ETA and USTE, corrected for confounders.

Materials and Methods: Data were extracted from the prospective, multicenter BioCAPTURE registry. Multilevel linear regression analysis (MLRA) was performed on course of mean PASI (psoriasis area and severity index), corrected for confounders as well as multiple treatment episodes (TEs) of the same patient. Dosages between biologics were compared.

Results: In total 356 patients were included with 513 TEs; ADA 178, ETA 245 and USTE 90 TEs. Baseline patient characteristics were comparable to other major psoriasis registries. Significantly different variables between treatment groups were baseline PASI score, weight, biologic naïvity, anti-TNF- α naïvity and biologic dose and corrected for in analyses. USTE patients had a higher weight and were less often biologic and anti-TNF- α naïve. A higher than label dose was more often present in patients treated with ETA (ETA, ADA and USTE: 55.1%, 31.5% and 16.7% after one year [$p=0.000$]; 71.4%, 39.3% and 24.4% after five years [$p=0.000$]). MLRA showed a similar effectiveness between ADA, ETA and USTE after one year, but the highest effectiveness for USTE during five years of treatment.

Discussion/Conclusion: Effectiveness was comparable between biologics after one year, however with high doses of ETA. USTE had a higher effectiveness during five years of treatment.

23. IMIQUIMOD TREATMENT OF LENTIGO MALIGNA: A SYSTEMATIC REVIEW

D. Tio¹, J. van der Woude², E.P. Jansma³, C. Prinsen⁴, R. Hoekzema¹, C. van Montfrans¹

¹Department of Dermatology, VU medical center, Amsterdam, ²Department of Dermatology, Flevoziekenhuis, Almere, ³Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, VU medical center, Amsterdam, ⁴Medical library, Free University Amsterdam, ⁵Department of Dermatology, VU medical center Amsterdam

Background: In this study we analysed the current evidence for the use of off-label imiquimod in lentigo maligna (LM) patients.

Materials & Methods: A literature search for LM was performed in Pubmed, Embase and the Cochrane library, from inception to March 2015. All studies were graded for quality using the GRADE-like checklist for methodology. Clinical and histological clearance rates were analyzed using binomial-logistic regression tests. Results are expressed in odds ratios and statistical analysis was performed using SPSS statistics software.

Results: Twenty-six case reports, 11 open-label studies, 3 retrospective reviews and one RCT were identified. With the GRADE-like methodology 14 studies rated as excellent, 21 as good and 5 as fair. A single case report of poor quality was excluded from



the final statistical analysis. In total, 514 lesions (509 patients, mean age 69.5 years) were treated with imiquimod 1-7x/week. A partial clinical response was present in 79 treated lesions (15.4%). Twenty-three lesions did not show any response. Fourty-three patients (8.4%) dropped out. Of the 370 biopsied lesions, 285 lesions (77%) showed no LM and 85 lesions (23%) contained residual LM. LM melanomas were reported in 9 patients (1,8%). Applying imiquimod >6ox with an intensity of 6-7x/week has a higher odds of resulting in complete clinical clearance. Histological clearance is 7-8x more likely when applying imiquimod >6ox in total, with an intensity of 6-7x per week.

Conclusion: Topical imiquimod is a promising treatment for LM. We recommend an intensive treatment schedule of >60 applications in total with 6-7 applications/week.

24. DIAGNOSIS OF CUTANEOUS PEMPHIGOID: A COMPARATIVE STUDY OF DIRECT IMMUNOFLUORESCENCE, SEROLOGICAL ASSAYS, AND THE CORRELATION WITH BIOPSY LOCATION AND CLINICAL FEATURES

E.W.G. de Lang, J.M. Meijer, G.F.H. Diercks, H.H. Pas, M.F. Jonkman

Center for Blistering Diseases, Department of Dermatology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen

Background: The incidence of cutaneous pemphigoid is rising due to the ageing population, and the increasing recognition of the atypical nonbullous form of pemphigoid. There is still a diagnostic delay and gaps in knowledge about diagnostics in non-bullous cutaneous pemphigoid (NBCP). This study focused on comparing the diagnostic value of direct immunofluorescence (DIF) -the gold standard- to serological tests to determine the minimal requirements for diagnosis of cutaneous pemphigoid.

Methods: Subjects were selected from our database, with a minimum of one DIF biopsy, indirect IF on salt split skin (IIF SSS) and at least one other serological test performed at time of diagnosis prior to treatment. The diagnostic values of various tests were analyzed, including the correlation with biopsy location and clinical features.

Results: 1127 subjects were included, of which 316 patients had the diagnosis cutaneous pemphigoid. The sensitivity of DIF was 88.3%. Sensitivity of DIF was significantly higher in biopsies from perilesional skin, than from lesional or healthy skin. In NBCP (58/316) sensitivity of biopsies from perilesional and lesional skin were similar. The IIF SSS showed a lower sensitivity (80.1%) compared to DIF, but a very high positive predictive value (97.3%). By using IIF SSS, an additional 10% of patients were correctly diagnosed with pemphigoid.

Discussion/conclusions: The importance of serological testing in addition to DIF is evident. IIF SSS is the most valuable serological test in cutaneous pemphigoid and may be sufficient in selected cases

to make the diagnosis, indicating a necessity to change the minimal requirements of diagnosis.

25. CO-SENSITIZATION TO FOOD PR-10 AND NON-POLLEN RELATED PROTEIN FAMILIES IS COMMON

M.A. Blankestijn¹, A.C. Knulst¹, H. Rockmann¹, H.G. Otten², E.F. Knol^{1,2}, M.S. de Bruin-Weller¹, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen¹, R.J.B. Klemans¹

¹Department of Dermatology and Allergy, University Medical Center Utrecht, Utrecht, ²Department of Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht

Background: Component-resolved diagnostics is increasingly used in food allergy diagnostics and provides new insights in sensitization patterns.

OBJECTIVE: To assess sensitization patterns in a large cohort of food sensitized subjects.

Methods: ImmunoCAP Immuno-Solid phase Allergen Chip (ISAC) tests were performed during routine care between November 2009 and August 2014 in case of suspicion of multiple food allergies. Patients sensitization to at least one food component were included.

Results: A total of 552 food sensitized patients were included. Concomitant sensitization to at least one inhalant allergen was observed in 97% of patients. The most recognized food components were members of the PR-10 protein family. Eighty-six percent of patients recognized at least one food PR-10 component, followed by storage proteins (32%), profilins (18%), non-specific food lipid transfer proteins (nsLTP; 14%), parvalbumins (7%) and food tropomyosins (5%). Forty-two percent of the patients were solely sensitized to food components of the PR-10 family. Co-sensitization between PR-10 and storage proteins was seen in 26% of the patients.

Conclusions: Food PR-10 proteins were recognized most often, followed by storage proteins. Combined sensitization to PR-10 proteins and food allergens from other protein families (storage proteins and food allergens of animal origin) was seen in one third of the patients. Food allergy specialists should keep in mind the high frequency of co-sensitization to pollen related and non-pollen related food allergens when assessing patients with a suspected food allergy.

26. DETECTION OF TITANIUM HYPERSENSITIVITY: SELECTION OF TITANIUM SALTS FOR AN IMPROVED PATCH TEST

R. Veldhuizen^{1,2}, C.J. Kleverlaan², A.J. Feilzer², S. Gibbs¹

¹Departments of Oral cell biology and Dental material sciences, Academic center for dentistry Amsterdam (ACTA), University of Amsterdam and VU University, Amsterdam, ²Department of Dental material sciences, Academic center for dentistry Amsterdam (ACTA), University of Amsterdam and VU University, Amsterdam

Introduction: Titanium implants are widely used in the medical field, e.g. orthopedics and dentistry. Environmental factors will lead to corrosion of implants and release of titanium into surrounding tissues. 4-5% of the people with titanium implants develop hypersensitivity against titanium. However, many are false negative diagnosed with a conventional patch test. Here, we compared four titanium with two nickel and two palladium salts, for their ability to penetrate the stratum corneum of excised skin in preparation for a clinical study aimed at developing an improved patch test.

Methods: Fresh abdominal skin was exposed for 20 hours to six metal salts (NiSO₄, NiCl₂, PdCl₂, NaPdCl₄, C₁₂H₂O₄Ti, C₆H₁₈N₂O₈Ti, TiO₂ and CaO₃Ti). Cytotoxicity of the metals was determined by morphological changes after hematoxylin and eosin staining of tissue sections and MTT. Inflammatory responses were measured by determining IL-1 α , IL-6, IL-8 and IL-18 levels in supernatants by ELISA.

Results: All metals, except TiO₂, induced morphological changes in human skin which is an indication of penetration. In contrast to both nickel and palladium, metabolic activity of titanium salts was unaltered indicating that none of them were cytotoxic. None of the metals induced IL-18 production. One nickel salt induced IL-8 secretion. A slight increase in IL-1 α was detected for C₁₂H₂O₄Ti and CaO₃Ti while only C₁₂H₂O₄Ti induced IL-6.

Conclusion: Only nickel and palladium salts were clearly cytotoxic indicating that they readily penetrated the skin. Penetration of titanium salts was also apparent. From the four titanium salts tested, C₁₂H₂O₄Ti, CaO₃Ti and C₆H₁₈N₂O₈Ti are candidates for the clinical study.

27. SPATIOTEMPORAL CLOSURE OF FRACTIONAL LASER-ABLATED CHANNELS IMAGED BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AND REFLECTANCE CONFOCAL MICROSCOPY

C.A. Banzhaf¹, B.S. Wind², M. Mogensen¹, A.A. Meesters², U. Paasch³, A. Wolkerstorfer², M. Haedersdal¹

¹Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark,

²Department of Dermatology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam,

³Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Background: Optical coherence tomography (OCT) and reflectance confocal microscopy (RCM) offer high-resolution imaging of the skin, which may provide benefit in the context of laser-assisted drug delivery. We aimed to characterize closure of ablative fractional laser (AFXL)-induced channels and dynamics in their spatiotemporal closure using in vivo OCT and RCM techniques.

Methods: The forearm of six healthy subjects was exposed to fractional CO₂ laser using 5 and 25%

densities, 120 μ m beam diameter, 5, 15 and 25mJ/microbeam. Treatment sites were scanned with OCT to evaluate closure of AFXL-channels and RCM to evaluate subsequent re-epithelialization.

Results: OCT and RCM identified laser channels as black holes surrounded by hyper- and hyporeflexive zones. OCT imaged the entire laser grid. RCM imaged epidermal cellular and structural changes around a single channel to the depth of the upper papillary dermis. OCT images visualized heterogeneous material in the lower part of open laser channels, indicating tissue fluid. At 5 mJ/microbeam, 87% of channels were open 1h post-laser, which declined to 27% and 20% at 12 and 24h after laser exposure, respectively. At 25 mJ/microbeam, 100% of channels were open at 1h while 53% and 40% remained open at 12 and 24h. Median depth and width of open channels decreased over time. RCM verified initial re-epithelialization from day 2 for all energy levels used.

Conclusion: OCT and RCM enabled imaging of AFXL channels and their spatiotemporal closure. Laser channels remained open up to 24 hours post-laser, which is important for the time perspective to deliver topical substances through AFXL channels.

28. ALLERGENICITY ASSESSMENT STRATEGY FOR NOVEL PROTEINS

A.C. Knulst¹, C.F. den Hartog Jager¹, F.M.L. Raymakers¹, A.G. Kruizinga², C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen¹, G.F. Houben^{1,2}, K.C.M. Verhoekx^{1,2}
¹University Medical Center Utrecht, Utrecht, ²TNO, innovation for life

Background: To market novel protein sources for food supply, a comprehensive risk assessment is needed according to European legislation. Performing a risk assessment on allergenicity might pose some difficulties, since detailed guidance on how to assess the allergenic potential of novel foods is not available. At present this relies mostly on the guidance of allergenicity assessment for genetically modified plant foods: a "weight-of-evidence approach". However this guidance is not completely applicable and validated for novel foods and therefore needs some adjustments. To this end TNO and UMCU developed a strategy for allergenicity assessment of these novel protein sources.

Methods: The TNO/UMCU strategy was tested assessing the allergenicity of the mealworm (*Tenebrio molitor*), a sustainable and protein rich candidate novel food. A clinical study was conducted with 4 mealworm sensitized subjects to assess possible de novo sensitization. We performed diagnostic ImmunoCAP, skin prick test (SPT), immunoblot and Basophil activation test (BAT) and the subjects were included in a double blind placebo controlled food challenge with mealworm and shrimp.

Results: Positive SPT, ImmunoCAP and/or immunoblot confirmed that the four subjects were sensitized to mealworm. 2 out of 4 mealworm sensitized subjects had a positive response to the mealworm challenge which confirmed mealworm



allergy. Responsible proteins were amongst others tropomyosin and arginine kinase, as shown by LC-MS and immunoblot.

Conclusion: The TNO/UMCU strategy was successful in assessing the allergenicity of mealworm proteins. Additionally, it showed that de novo sensitization could form a risk when exposed to mealworm.

29. GINGIVA EQUIVALENT DERIVED FROM HUMAN TERT IMMORTALIZED KERATINOCYTES AND FIBROBLASTS FOR INVESTIGATION OF ORAL WOUND HEALING

J.K. Buskermolen¹, C.M. Reijnders², S. Gibbs^{1,2}

¹Oral Cell Biology, Academic Centre for Dentistry Amsterdam, Amsterdam, ²Department of Dermatology, VU University Medical Centre, Amsterdam

Introduction: The oral mucosa forms the protective barrier of the oral cavity. Physiologically relevant human in vitro models are preferred to animal models for investigating wound healing, cell biology and ultimately for identifying novel drug targets. Unfortunately the supply of human oral mucosa tissue is scarce. Therefore, in this study we developed a full thickness tissue engineered oral mucosa entirely from immortalized cell lines to investigate the mechanisms of oral wound closure.

Methods: Gingiva equivalents (GE) were constructed from human TERT immortalized gingiva keratinocytes and fibroblasts, and compared with native gingiva and primary GE. Characterization was assessed by immunohistochemical (IHC) stainings with markers for fibroblasts and epithelial proliferation and differentiation. To test the wound healing response of the human cell line GE, freeze wounds were introduced, followed by measurement of re-epithelialization and determination of secreted wound-healing mediators (ELISA).

Results: The human cell line GE consists of a fully-differentiated epithelium and a fibroblast-populated lamina propria comparable to native gingiva and primary GE. The epithelium shows proliferating keratinocytes in the basal layer, with several suprabasal layers. IHC shows normal expression of involucrin, K10 and K13. The GE is able to completely re-epithelialize within 7 days after wounding and secrete cytokines typically related to wound healing.

Conclusion: We were able to construct GE entirely from immortalized human gingiva cells. We conclude that this model has the potential to replace the limited available constructs based on primary cells. The GE will be a valuable tool for in vitro wound-healing studies (e.g. testing novel therapeutics).

P1. INTRALESIONAL BLEOMYCIN INJECTIONS FOR CUTANEOUS AND SOFT TISSUE VASCULAR MALFORMATIONS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

S.E.R. Horbach^{1,2}, I.M. Rigter³, J.H. Sillevs Smitt², J.A. Reekers⁴, P.I. Spuls², C.M.A.M. van der Horst¹

¹Department of Plastic, reconstructive and Hand surge-

ry, Academic Medical Center, Amsterdam, ²Department of Dermatology, Academic Medical Center, Amsterdam, ³Department of Hospital Pharmacy, Academic Medical Center, Amsterdam, ⁴Department of Interventional Radiology, Academic Medical Center, Amsterdam

Background/Aim: Vascular malformations are congenital anomalies of the vascular system. Intralesional injections with the chemotherapeutic and sclerosing agent bleomycin are commonly used to treat vascular malformations. However, pulmonary fibrosis could potentially be a severe complication, known from systemic bleomycin therapy for malignancies. In this study, we investigate the effectiveness and safety of bleomycin (A2, B2 and A5) injections for vascular malformations, when possible relative to other sclerosants.

Methods: A PubMed, EMBASE, CENTRAL and grey literature search for studies (1995-now), reporting outcome of intralesional bleomycin in patients with vascular malformations (n≥10). Predefined outcome measures of interest were size reduction, symptom relief, Quality of Life, adverse events (including pulmonary fibrosis) and patient satisfaction.

Results: 27 studies enrolling 1325 patients were included, 4 were eligible for meta-analysis. Quality of evidence was generally low. Good to excellent size reduction was reported in 84% of lymphatic and 87% of venous malformations. Pulmonary fibrosis did not occur in the included studies. Meta-analysis of venous malformations treated with bleomycin versus other sclerosants, showed similar size reduction (OR 0.67, 95%CI [0.24-1.88]), but a significant lower adverse event rate (OR 0.1, 95%CI [0.03-0.39]) and less severe complications after bleomycin. Symptom relief, QoL and patient satisfaction were inadequately reported.

Conclusion: Our data suggest that bleomycin injections are effective in reducing the size of lymphatic and venous malformations, and lead to a lower adverse event rate and less severe complications than other sclerosants. The included literature does not provide evidence that pulmonary fibrosis is a complication of intralesional bleomycin injections.

P2. VITILIGO EXTENT SCORE (VES): RELIABILITY OF A NEW MEASUREMENT TOOL IN VITILIGO

A. Lommerts¹, N. van Geel², M. Bekkenk¹, A. Wolkerstorfer¹, C. Prinsen³, K. Ezzedine⁴, R. Speeckaert²

¹Netherlands Institute for Pigment Disorders, Academic Medical Centre, Amsterdam, ²Department of Dermatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium, ³Department of Epidemiology and Biostatistics, EMGO Institute for Health and Care Research, Amsterdam, ⁴Department of Dermatology, Assistance Publique-Hôpitaux De Paris, Paris, France

Background: Clinical assessment of vitiligo involves an estimation of the affected body surface area (BSA). The “palm of hand 1% rule” is most com-

monly used and is integrated in the Vitiligo Area Scoring Index (VASI). It has a learning curve and can be time-consuming. In this study, we introduce a novel global Vitiligo Extent Score (VES) to assess the extent of depigmentation in vitiligo. The VES comprises of 6 degrees of involvement of 19 different body locations. The objective of this study was to assess the reliability of this new measurement tool.

Methods: The VES was optimized and refined during preliminary pilot sessions. During live and picture scoring sessions the ICC and minimal detectable change (MDC) of the measurement tool was assessed by 6 assessors in 20 and 10 patients with moderate and extensive vitiligo, respectively.

Results: Live scoring of patients showed an excellent inter-rater reliability for the VES (ICC: 0.924; 95% CI: 0.862-0.965) compared to a good ICC for the VASI (ICC: 0.846; 95% CI: 0.737-0.926). Scoring on pictures were in accordance to the live evaluation. Additional scoring of 10 extensive vitiligo patients demonstrated a higher ICC for the VES (ICC 0.923) compared to the VASI (ICC 0.757). The MDC of the VES, based on intra-rater and inter-rater measurements during the picture scoring sessions, was 3.83 and 4.53, respectively.

Conclusion: These results provide evidence that the VES can be proposed as a promising tool to measure the vitiligo extent in clinical trials and in daily practice.

P3. NON-INVASIVE DIFFERENTIATION BETWEEN STABLE AND UNSTABLE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS BY IN VIVO REFLECTANCE CONFOCAL MICROSCOPY

L. Hoogedoorn¹, K.P. Nguyen¹, E.A.W. Wolberink¹, P.C.M. van de Kerkhof¹, J.C.M. Hendriks², M.-J.P. Gerritsen¹, P.E.J. van Erp¹

¹Department of Dermatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, ²Radboud University Medical Center, Radboud Institute for Health Sciences, Nijmegen

Background: Distinguishing between stable and unstable plaque psoriasis is of importance to obtain information of the course of psoriasis and to choose therapeutic strategies. We examined the ability of in vivo reflectance confocal microscopy (RCM) to non-invasively examine stable and unstable psoriasis.

Methods: Twelve stable- and fourteen unstable psoriatic plaques from thirteen patients with chronic plaque psoriasis were imaged by RCM. T-test, Mann Whitney- and Fisher exact tests were applied to thirteen scored psoriatic RCM features. Differences between center and margin were examined (Wilcoxon signed rank test). Regression analyses were performed to define a hot spot. ROC curve statistics was applied to define the accuracy for the diagnosis of unstable psoriasis.

Results: Unstable plaques showed a higher number of inflammatory cells within the (epi)dermis, including Munro/Kogoj microabscesses (all

p-value<0.01), a larger diameter of dermal papillae (DP) (p=0.03) and a higher capillary flow (p<0.01) with more tortuous capillaries (p=0.04). The acute exacerbated patients (<3 months) versus chronic progressive patients, showed higher numbers of dermal inflammatory cells (p=0.02) and epidermal inflammatory cells (p=0.01) (including Munro- and Kogoj abscesses; p<0.01 and p=0.05) and edged DP (p=0.05). No crucial differences were seen between center and margin. Numbers of epidermal inflammatory cells were predictive for unstable plaques (p=0.02, sensitivity 91.7% and specificity of 98.3%, 0.924 area under the curve), which may be considered to be a RCM defined hot spot.

Conclusion: This study showed that in vivo RCM imaging of psoriatic skin provides valuable information useful to apply in diagnostic and monitoring strategies.

P4. DRUG SURVIVAL AND PREDICTORS OF DRUG SURVIVAL OF METHOTREXATE TREATMENT IN LOCALIZED SCLERODERMA

J.S. Mertens¹, J.M. van den Reek¹, W. Kievit², R.M. Thurlings³, T.R.D. Radstake⁴, M.M.B. Seyger¹, E.M.G.J. de Jong¹

¹Department of Dermatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, ²Department of Epidemiology, Biostatistics and Health Technology Assessment, Radboud university medical center, Nijmegen, ³Department of Rheumatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, ⁴Department of Rheumatology and Clinical Immunology and Laboratory of Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht

Background/Aim: Data regarding the evidence of Methotrexate (MTX) in the treatment of adult Localized Scleroderma (LoS) is lacking. The primary objective was to perform a drug survival (DS) analysis for MTX in a long-term daily practice cohort. The secondary objective was to identify determinants of drug survival.

Materials and Methods: Data were gathered from a retrospective cohort of patients with LoS. Kaplan-Meier- survival curves were used to analyse DS of MTX in LoS and separate survival analyses were performed for different discontinuation reasons. Uni- and multivariate Cox regression analyses were performed to identify determinants associated with prolonged DS.

Results: 107 LoS patients received treatment with MTX. Drug survival related to disease remission was 74.7% after 1 year. Drug survival related to negative events (side-effects, treatment ineffectiveness) was 75.7% after 1 year. Receiving folic acid (HR 0.231) and having the generalized subtype (HR 0.417) protected patients against negative events and patients with a longer delay in MTX initiation (measured from disease onset) were at greater risk of stopping MTX due to negative events (HR 1.072.) Having multiple autoimmune diseases (HR 0.266) and older age at MTX initiation were associated with

a decreased DS related to disease remission (HR 0.969).

Discussion/Conclusion: Folic acid, the generalized subtype and a shorter delay in MTX initiation were associated with an increased DS related to side effects and treatment failure. Having multiple autoimmune diseases and older age at MTX initiation were associated with a decreased DS related to disease remission.

P5. DIFFERENCES IN DEMOGRAPHICS AND ADVERSE EVENTS IN PEDIATRIC PSORIASIS PATIENTS TREATED WITH METHOTREXATE IN CHICAGO AND NIJMEGEN

I.M.G.J. Bronckers¹, A.S. Paller², M.M.B. Seyger¹
On behalf of the Pediatric Dermatology Research Alliance (PeDRA) and European Working Group on Pediatric Psoriasis (EWPP)

¹ Department of Dermatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen,

² Departments of Dermatology and Pediatrics, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, United States

Background/aim: Evidence for geographical differences and systemic treatment outcomes in pediatric psoriasis is uncommonly reported. Aim of this study is to compare demographic and adverse event (AE) retrospective data for pediatric psoriasis patients who received methotrexate (MTX) in a European and a North American tertiary referral centers.

Materials and methods: Data from patient treated with MTX in Nijmegen (Radboud University Medical Center) and Chicago (Lurie Children's Hospital) were extracted from an international retrospective registry of pediatric psoriasis patients treated with systemic medication in twenty centers located throughout Europe and United States.

Results: Retrospective data from patients at Nijmegen (Group A; n=30) and Chicago (Group B; n=39) were included. Median age at treatment start was, respectively, 14 (6-17) and 11 (4-15) years. In group A 3.3% of patients had psoriatic arthritis compared to 15.4% in group B. Median starting dose of MTX was 0.27 (0.08-0.50, Group A) mg/kg/week and 0.30 (0.09-0.84, Group B) mg/kg/week. Adverse events (AEs) were documented for 26 (86.7%, Group A) and 30 (76.9%, Group B) patients, with mean number of AEs/patient 2.4 (Group A) and 1.8 (Group B). Gastrointestinal-related events were documented more frequently in group A (42.3%) than group B (10.0%).

Discussion/conclusion: Retrospective analysis of demographic and AE data from two geographically distinct pediatric populations receiving MTX for psoriasis, showed differences that may yield further clues to expected safety outcomes for this pediatric psoriasis population. Given that the European group reported more adverse events compared to the U.S. group, particularly yielding a greater percentage of GI-related AEs, further exploration of these outcome phenomena seems strongly warranted.

P6. CURRENT PRACTICE IN TREATMENT APPROACH FOR BULLOUS PEMPHIGOID: COMPARISON BETWEEN NATIONAL SURVEYS FROM THE NETHERLANDS AND THE UK

J.M. Meijer¹, M.F. Jonkman¹, F. Wojnarowska², H.C. Williams³, G. Kirtschig⁴

¹Center for Blistering Diseases, Department of Dermatology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, ²University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ³Centre of Evidence Based Dermatology, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom, ⁴Institute of General Practice, University Hospital Tübingen, Tübingen Germany

Background: Treatment approaches for bullous pemphigoid (BP), the most common autoimmune blistering disease, are largely based on national and international guidelines. BP is usually treated with topical and systemic corticosteroids, but also systemic anti-inflammatory antibiotics are used widely and subject of a recent randomized controlled trial. To explore the current treatment of BP a national survey was conducted in the Netherlands.

Methods: A nationwide online survey was conducted in the Netherlands amongst dermatologist and residents in dermatology who are members of the Dutch Society of Dermatology and Venereology (NVDV). A validated translation of a questionnaire previously used in a UK survey (Taghipour et al., CED 2013) was used in order to permit a direct comparison.

Results: Almost all Dutch responders (n=175, response rate 25.9%) used very potent topical corticosteroids both as monotherapy and as adjunctive therapy. In contrast to British dermatologists, the majority recommended whole body application (systemic transcutaneous clobetasol therapy) rather than lesional application, and discontinued topical steroids after remission. Systemic antibiotics were used by more than 70% of responders, mostly doxycycline (41%). However, 50% of Dutch responders considered systemic steroids as first choice treatment, the majority also using adjunctive immunosuppressive therapy as a routine.

Discussion/conclusions: These national surveys show the existence of a gap between actual and recommended practice in relation to the best evidence and can be used to evaluate whether a new guideline is being followed. Differences in whole body application of topical corticosteroids could be explained by differences in national guidelines and health care models.

P7. GENOTYPING TO PREDICT THERAPY RESPONSE TO MYCOPHENOLIC ACID: TOWARDS PERSONALISED MEDICINE IN ATOPIC DERMATITIS

J.L. Thijs¹, B.A.M. van der Geest¹, D.J. Hijnen¹, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen¹, R.H.N. van Schaik², M.S. de Bruin-Weller¹

¹Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center Utrecht, ²Department of Clinical Chemistry, Erasmus Medical Centre Rotterdam

Background: Atopic dermatitis (AD) is a chronic, pruritic, inflammatory skin disease. Mycophenolic acid (MPA) is used off-label in treatment of patients with severe AD failing CsA treatment. Studies in transplant patients have shown large interindividual variability in MPA exposure. The level of MPA exposure in kidney transplant recipients is closely associated with drug efficacy and toxicity. 10-17% of kidney transplant patients have a UGT1A9 polymorphism, which correlates with increased enzyme activity, low MPA exposure and acute rejections. It is likely that these polymorphisms are also present in AD patients treated with MPA.

Objectives: The aim of this study was to investigate whether the clinical response to MPA treatment in AD patients is related to UGT1A9 polymorphisms.

Methods: Sixty-five adult patients, treated with MPA 1440mg/day were included in a retrospective study. Patients were classified as responders and non-responders to MPA treatment. UGT1A9 polymorphisms were determined using PCR.

Results: Fifty-nine patients were UGT1A9 wild type and six patients had a UGT1A9 polymorphism. In the affected group, one patient (16.67%) was classified as a responder, and five out of six (83.33%) were classified as non-responders to MPA treatment. This implies that non-responsiveness in AD patients is more likely to occur in carriers of a UGT1A9 polymorphism. The adjusted odds ratio was 6.502 (95%CI: 0.687–61.576).

Conclusion: Our results suggest that UGT1A9 polymorphisms can be used to identify patients with non-responsiveness to MPA. Patients with UGT1A9 polymorphisms might benefit from higher MPA dosage.

P8. RISK OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA AFTER TREATMENT WITH ORAL IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

F.M. Garritsen¹, J. van den Reek², H. van Os-Medendorp¹, J. van der Schaft¹, M. van Dijk³, C. Bruijnzeel-Koomen¹, E. de Jong², D.J. Hijnen¹, M.S. de Bruin-Weller¹

¹Department Dermatology and Allergology, University Medical Center Utrecht, ²Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, ³ Department Pathology, University Medical Center, Utrecht

Introduction: Oral immunosuppressive drugs are increasingly used in the management of atopic dermatitis (AD). However, long-term treatment can be limited due to fear of developing malignancies, such as squamous cell carcinoma [SCC].

Objective: To evaluate the incidence of SCC in AD patients treated with oral immunosuppressive drugs in the University Medical Center Utrecht (UMCU)

(between 1989 until 2014) and to compare these findings to the general Dutch population.

Methods: Medical records of AD patients treated with oral immunosuppressive drugs were screened until datalock on 1st January 2014. The Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archiefsysteem (PALGA), a nation-wide data base for pathology reports in was checked for malignancies occurring in our patients. Characteristics of the patients, their treatment and the diagnoses were collected.

Results: 380 AD patients with one or more treatment episode were identified and included in this study. Five patients developed a SCC. The time between stop of oral immunosuppressive drugs and diagnosis of SCC ranged from 319 to 3407 days. The cumulative number of days using oral immunosuppressive treatment before SCC diagnosis varied from 185 to 554 days (median 227 days). The standardized incidence ratio (SIR) for the risk of developing SCC was 4.67 [95% CI 0.57-8.77].

Conclusions: We found that the SIR for developing a SCC is increased. However, it is questionable if this is the result of treatment with oral immunosuppressive drugs, as treatment episodes in the patients who developed SCC were relatively short and some tumors developed up to 10 years after treatment discontinuation.

P9. TYPE IV HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO TITANIUM: A RETROSPECTIVE CHART REVIEW FROM THE AMSTERDAM VU MEDICAL CENTER PATCH TEST CLINIC

N.P.J. de Graaf³, A.J. Feilzer², C.J. Kleverlaan², S. Gibbs^{1,3}, T. Rustemeyer¹

¹Department of Dermatology, VU University Medical Centre, Amsterdam, ²Department of Dental Materials Science, Academic Centre for Dentistry Amsterdam, University of Amsterdam and VU University Amsterdam, ³Department of Oral Cell Biology, Academic Centre for Dentistry Amsterdam, University of Amsterdam and VU University, Amsterdam

Background: Titanium allergy mainly occurs in patients with titanium implants. Currently, there are scant studies profiling titanium reactions and it remains difficult to distinguish manifestations. Importantly, the commonly used patch test materials are found to be inert and lacking sufficient skin-penetrating potential.

Objective: This study aims to report the results of positive patch testing to common and novel titanium salts in patients tested for titanium allergy and to identify promising salts for further allergy testing.

Materials and Methods: A retrospective chart review was conducted on 359 patients who underwent titanium patch testing with at least one of five different titanium salts at the VUmc Patch Test Clinic between January 2004 and July 2015.

Results: Seventeen out of 359 patients (4.7%) had at least 1 positive reaction to the test allergens. The average age of patch test positive patients was 49



years and eight (47%) were men. Fourteen of the positive patients were implanted or scheduled to be implanted with a titanium device. In a subgroup of patients with suspected titanium allergy who were tested with Titanium (III) oxalate-decahydrate the number of positive reactions was three times as high.

Conclusion: In this retrospective study, 4.7% of 359 patients reacted to one or more titanium salts. The most common relevant titanium salt was Titanium (III) oxalate-decahydrate. Given these results, clinicians should consider allergy to titanium when implant patients present with unexplained symptoms. Also, testing with the common used titanium salts is unreliable and future research should aim to improve titanium allergy diagnostics.

P10. EFFECTIVITY OF DAILY LOW-DOSE UV-THERAPY

S.M. Franken, T. Rustemeyer

Department of Dermatology, VU University Medical Centre, Amsterdam

Background: Phototherapy has been used as an effective treatment in many different skin conditions such as polymorphic light eruption (PLE) and psoriasis. The regular treatment requires frequent hospital visits with exposure to high energy radiation. Here, we present the results of a low-energy UVB-source, meant for daily use at home.

Methods: PLE patients received either treatment in the hospital or at home with UVB. The primary outcome was the patients' dermatological quality of life (DLQI) and the patients' evaluation of long-term benefits of their phototherapies. The psoriasis patients were treated for 6 months with mometasone with/without UVB. Psoriasis severity scores, quality of life, vitamin D, and blood pressure were monitored during the study.

Results: For PLE, both types of phototherapy were similar effective (DLQI). The patients using the home UV-device were, however, much more content with the treatment procedure than the patients visiting the dermatological units. For psoriasis, patients with a moderate PASI-score treated daily with the home UV-device showed a significant improvement in psoriasis severity, quality of life, amount of steroid ointment used, and vitamin D levels.

Conclusion: The home low emission UV-device is as effective as broadband UVB-treatment on an out-patient basis. The device is also effective in psoriasis patients with mild to moderate PASI scores. Further investigations are needed to determine in what skin conditions this device could be an attractive alternative and to ascertain potential long term safety issues.

P11. MANAGEMENT AND SURVIVAL OF PRIMARY CUTANEOUS MELANOMA IN A LARGE TEACHING HOSPITAL IN THE NETHERLANDS: A 10- YEAR OBSERVATIONAL STUDY

M.M.F. Aubuchon¹, L.J.J. Bolt², M.L.G. Janssen-Heijnen², S.T.H.P. Verleisdonk-Bolhaar³, A. van Marion⁴, C.L.H. van Berlo¹

¹*Department of Surgery, VieCuri Medical Centre Venlo,*

²*Department of Clinical Epidemiology, VieCuri Medical Centre Venlo,* ³*Department of Dermatology, VieCuri Medical Centre Venlo,* ⁴*Department of Pathology, VieCuri Medical Centre Venlo*

Introduction and purpose: To outline current patient characteristics, treatment strategies, and outcome patterns in patients with malignant melanoma (MM), in order to obtain an up to date view of every day clinical practice in a large non- academic teaching hospital.

Methods: Files of patients with primary cutaneous melanoma (n = 686) were retrospectively reviewed from January 2002 - December 2013. Relevant patient features, tumour characteristics, and (surgical) outcomes were evaluated.

Results: The majority of all patients presented thin tumours (59.1% stage 1A/ in situ melanoma). Men showed more ulceration (17.7% vs. 8.4%, p < 0.01) and a significantly higher Breslow thickness than women (1.2 mm vs. 0.9 mm, p < 0.01). 14.6% (40/273) underwent sentinel lymph node biopsy (SLNB); 10/40 (25%) showed nodal metastasis, 50 patients (7.3%) developed distant metastases (M: 10.6%, F: 5%, p < 0.01). One-, 5- and 10- year disease specific survival rates were 96%, 86% and 84%, respectively. Median survival time for stage 4 MM, however, was only 3 months. Extensive surgery was uncommon (n = 3).

Conclusions: This study has shown that patients diagnosed with melanoma in a non- academic teaching hospital generally presented with thin Breslow thickness. Lymph node disease and distant metastases were infrequently observed and general 1- and 5- year overall disease specific survival rates exceed 85%. Small numbers of rescue surgery and palliative medical treatment warrant further centralization and investigation.

P12. EVALUATION OF THE MEASUREMENT PROPERTIES OF SYMPTOM MEASUREMENT INSTRUMENTS FOR ECZEMA: A SYSTEMATIC REVIEW

L.A.A. Gerbens¹, C.A.C. Prinsen², J. Chalmers³, A. Drucker⁴, L. von Kobyletzki⁵, J. Limpens⁶, H. Nankervis⁷, Å. Svensson⁵, C.B. Terwee², J. Zhang⁸, C.J. Apfelbacher⁹, Ph.I. Spuls¹

¹*Department of Dermatology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam,* ²*Department of Epidemiology and Biostatistics, EMGO+ Institute for Health and Care Research, VU University Medical Centre, Amsterdam,* ³*Centre of Evidence Based Dermatology, University of Nottingham, Nottingham, UK,* ⁴*Department of Dermatology, University of Toronto, Toronto, Canada* ⁵*Institution for Clinical Science, Department of Dermatology, Lund University, Malmö, Sweden,* ⁶*Medical Library, Academic Medical Centre, Amsterdam,* ⁷*Centre of Evidence Based*

Dermatology, University of Nottingham, Nottingham, UK, ⁸Department of Dermatology, Peking University People's Hospital, Peking, China, ⁹Medical Sociology, Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, University of Regensburg, Regensburg, Germany,

Background/aim: Symptoms are one of the four core outcome domains for atopic eczema (AE) trials. Heterogeneity in the content and degree of validation of symptom instruments in AE randomised controlled trials currently limits the ability to compare trials and thus hampers evidence-based clinical decision making. Our aim was to systematically assess the evidence on the measurement properties of AE symptom instruments and to inform the Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) initiative for an international consensus process.

Methods: Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE and the non-MEDLINE subset of PubMed were searched for development or validation studies of the measurement properties of measurement instruments measuring symptoms of AE. Data extraction was performed independently by six reviewers. The validation evidence of symptom outcome measurement instruments was appraised, according to predefined criteria and the Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) checklist. Finally, recommendations were made based on predefined criteria.

Results: Seventeen symptom instruments were reviewed. Considering the quality of the validation studies and of the measurement properties, 5 instruments had adequate data to be considered to be included in the core outcome set for AE. These included the Itch Severity Scale (ISS), Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD), Self-administered Eczema Area and Severity Index (SA-EASI) and adapted SA-EASI.

Conclusion: ISS, POEM, PO-SCORAD, SA-EASI and adapted SA-EASI have the potential to be recommended as core symptom instrument in future clinical trials. More validation work is needed in order to recommend one valid, reliable and feasible instrument.

P13. DEVELOPMENT OF A CORE SET OF OUTCOME MEASURES FOR VASCULAR MALFORMATIONS (OVAMA PROJECT): PROTOCOL FOR AN E-DELPHI CONSENSUS STUDY

S.E.R. Horbach^{1,2}, D.T. Ubbink³, J.H. Sillevius Smitt², M.A. Middelkamp Hup², M.J. Koelemay³, J.A. Reekers⁴, C.M.A.M. van der Horst¹, Ph.I. Spuls²

¹Department of Plastic, Reconstructive and Hand Surgery, Academic Medical Center (AMC), University of Amsterdam, ²Department of Dermatology, Academic Medical Center (AMC), University of Amsterdam, ³Department of Surgery, Academic Medical Center (AMC), University of Amsterdam, ⁴Department of Interventional Radiology, Academic Medical Center (AMC), University of Amsterdam

Background/Aim: One of the main limitations of vascular malformation research studies is the heterogeneity in outcome measures used for the evaluation of treatment outcome. With the Outcome measures for VAscular MALformations (OVAMA) project, we aim to reach consensus on a core outcome set for peripheral (extracranial) space-occupying vascular malformations to be used in clinical research studies.

Methods: The OVAMA project follows the steps of the HOME (Harmonising Outcomes Measures for Eczema) roadmap. This protocol describes step 2 of the OVAMA project: an international e-Delphi consensus study. A list of 36 possible relevant outcome measure domains, based on the current literature and expert opinions, will be proposed to all relevant stakeholders (worldwide clinical experts, researchers, patients and parents) in a 3-round Delphi consensus procedure using electronic surveys. Participants will repetitively score the importance of these outcome measure domains on a 5-point Likert scale. In each round, the results of the previous round will be fed back to the participants. All participants will have the opportunity to propose other relevant outcome measure domains in the first and second round. The final list of core outcome domains, consisting of domains on which consensus is reached (80% agreement on importance) in the expert and patient/parent groups, will be discussed in an international OVAMA consensus meeting.

Discussion: This e-Delphi consensus study, step 2 in the OVAMA project, will identify the core outcome measure domains for vascular malformations. Our next study will focus on the selection of appropriate outcome measurement instruments.

P14. THE VALUE OF CLINICAL CHARACTERISTICS FOR THE DIAGNOSIS OF MELANOMA IN PATIENTS PRESENTING AT A PIGMENTED LESION CLINIC

R.E.J. Roach, E.I. Plasmeijer, R. van Doorn, W. Bergman, N.A. Kukutsch

Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden

Background: Many clinical factors related to sun exposure (i.e. sunburn, sunbed use) and phenotype (skin type, number of nevi) are associated with an increased lifetime risk of melanoma. We aimed to assess to what extent these clinical characteristics are associated with immediate melanoma diagnosis in patients visiting an outpatient clinic for the evaluation of a pigmented lesion.

Methods: Between April 2011 and April 2015, consecutive patients aged >18 years who visited the Pigmented Lesion Clinic of the Leiden University Medical Center were included. Odds ratios and 95% confidence intervals for immediate melanoma diagnosis were calculated for the presence and absence of clinical risk factors, and for combinations of clinical risk factors.



Results: Of the 2635 included patients, 106 were diagnosed with melanoma. The risk of melanoma diagnosis was increased for all phenotypical risk factors, especially actinic keratosis (OR 2.9, 95%CI, 1.7-5.1) and personal history of melanoma (4.7, 95%CI 3.0-7.4). Patients with a personal history of melanoma and >100 nevi, and patients with a personal history of melanoma and skin type I or II were at particularly high risk: ORs of 12.0 (95%CI, 4.7-30.2) and 8.7 (95%CI, 4.0-18.8) respectively. No association was found between factors related to sun exposure and immediate melanoma diagnosis.

Conclusion: Patients presenting with a pigmented lesion, especially those with previous melanoma, had an increased risk of immediate melanoma diagnosis if they had phenotypical risk factors for melanoma. These findings may help to identify patients with a pigmented lesion at increased risk of melanoma diagnosis at clinical presentation.

P15. SENSITIVE SKIN AND INFLUENCE OF FEMALE HORMONES FLUCTUATIONS. RESULTS FROM A CROSS-SECTIONAL DIGITAL SURVEY IN THE DUTCH POPULATION

D. Falcone¹, R.J.H. Richters¹, N.E. Uzunbajakava², P.E.J. van Erp¹, P.C.M. van de Kerkhof

¹Department of Dermatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, ²Philips Research, Philips Electronics B.V., Eindhoven

Background/Aim: Sensitive skin is a widespread condition, most frequently reported by women. Changing hormone levels occurring during the menstrual cycle and in menopause have been suggested in literature among the stimuli triggering sensitive skin. The aim of this study was to investigate the perceived influence of fluctuating hormone levels on self-assessed sensitive skin. This includes symptoms and stimuli linked to skin sensitivity as well as potential changes in characteristics of facial and body skin and sensitive body parts depending on hormonal status.

Methods: A digital questionnaire was distributed in a population of women aged between 20 and 65 years old.

Results: About 42% premenopausal women declared perception of (increased) skin sensitivity just before and during the menstrual cycle, while almost 32% peri- and postmenopausal women declared that since menopause. Most reported symptoms included presence of bumps/pimples, dryness, itching and redness. Most reported stimuli were shaving, weather, toiletries and emotions. No differences emerged in characteristics of facial and body skin across hormonal statuses. Significant differences in sensitive body parts were present for the face, selected by a higher percentage of premenopausal women ($p=0.020$), and for the feet, selected by a higher percentage of peri- and postmenopausal women ($p=0.044$).

Conclusion: The prevalence of the perceived effects of fluctuating hormone levels on self-assessed sen-

sitive skin in women is high. These effects should therefore be taken into consideration in skin testing and in dermatological practice and support the need of selecting personal care routine or treatment during the menstrual cycle and in menopause.

P16. RESULTS OF PATCH TESTING IN INDONESIAN SHOE FACTORY WORKERS

J.A.F. Oosterhaven¹, S.A. Febriana², H. Soebono², P.J. Coenraads¹, M.L.A. Schuttelaar¹

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

²Department of Dermatology & Venereology, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

Background: In a previous study, we identified occupational exposure to allergens with the potential to cause allergic contact dermatitis in workers in an Indonesian shoe factory. The workers were interviewed and dermatologically examined. Workers with occupational contact dermatitis were patch tested. This paper reports the relevant positive patch test **Results:**

Objective: To report relevant allergens that induced occupational allergic contact dermatitis (OACD) in a population of shoe factory workers in Indonesia.

Methods: A cross-sectional study was carried out in a shoe factory on Java, Indonesia. All 514 workers were interviewed using an Indonesian translation of the Nordic Occupational Skin Questionnaire (NOSQ-2002/LONG), and underwent skin examination. Patch tests were performed in 33 workers diagnosed with occupational contact dermatitis. In addition to the European baseline series and shoe series, we patch tested a specific "shoe factory work series" of allergens, which was compiled based on workplace observation and the interviews.

Results: Fourteen (3%) of all 514 workers were diagnosed with OACD. We found sensitization to 18 relevant allergens. The most frequent sensitizers were dibuthylthiourea (9%; 3/33) and methyl-dibromoglutaronitrile (9%; 3/33). Relevant positive patch test reactions were most commonly seen to allergens in rubber (11 positive reactions) and in shoe adhesives (9 positive reactions).

Conclusion: In this study in a shoe factory in Indonesia, the most commonly found sensitizers causing OACD were found in rubber and shoe adhesives.

P17. ATTITUDES TOWARDS HAIR DYEING IN PATIENTS WITH A HAIR DYE ALLERGY

T.A. Vogel¹, T.M. Prins¹, A. Dijkstra², P.-J. Coenraads¹, M.L.A. Schuttelaar¹

¹Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, Groningen, ²Department of Psychology, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen

Background: Contact allergy to hair dye provokes symptoms like itching and scaling, vesicles and bullae and even oedema and shortness of breath.

Nevertheless, many patients with an allergy continue dyeing their hair.

Objectives: To identify motivations influencing this behaviour and to detect motivations for stopping or continuing dyeing hair.

Methods: 60 individuals, that were sensitized to the hair dye ingredients p-phenylenediamine or p-toluenediamine, completed a questionnaire, regarding sociodemographics, exposure to hair dye products, original hair colour, motivations for either stopping or continuing dyeing hair. Data concerning patch test strength and demographics were collected from our database.

Results: 27 Individuals still dyed their hair and 33 stopped. No differences between socio-demographic factors could be determined. The 'continuers' did expect less severe complaints after dyeing, agreed that itching or redness was a worthwhile symptom after dyeing their hair, suspected a decrease of their happiness when they should have discontinued hair dyeing ($p=0.04$), gave their life a significant lower grade when they would stop ($p=0.002$), gave higher points to the reasons for hair dyeing 'the colored hair dye looks nicer' ($p=0.02$; $\eta^2p=0.10$) and 'it is important to look good for work' ($p=0.02$; $\eta^2p=0.10$). Self-esteem and appearance did not differ between the groups.

Conclusions: The continued use of hair dye is not imputed to a low self-esteem. Motivations are relatively vague and lie outside the patient's power to influence, 'continuers' state that their own opinion and think that the opinion of their loved ones do not matter.

P18. RESCUE OF INTRONIC DELETION IN PLEC BY ALTERNATIVE PHYSIOLOGICAL SPLICING IN EPIDERMOLYSIS BULLOSA SIMPLEX

K.B. Gostyńska¹, J. Bremer¹, H. Lemmink², P.C. van den Akker², R. Sinke², M.F. Jonkman¹, A.M.G. Pasmooij¹

¹Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, ²Department of Genetics, University Medical Center Groningen, University of Groningen

Background: Epidermolysis bullosa simplex (EBS) is caused by mutations in PLEC in 8% of all cases. There are eight different isoforms arising from alternative splicing of exon 1 in different tissues such as skin and muscle. Complete absence of plectin leads to a severe phenotype with generalized blistering and pyloric atresia, and death shortly after birth.

Materials & Methods: Phenotype-genotype correlation was studied in a patient with EBS due to a PLEC mutation. Immunofluorescence antigen-mapping, electron microscopy and western blot analysis were performed. RT-PCR was performed on mRNA isolated from patient keratinocytes, control keratinocytes, myocardium and striated muscle samples.

Results: A 17-year old girl had mild acral blistering

present since early childhood with progressive muscular dystrophy and cardiomyopathy. Plectin expression was reduced in skin. A homozygous deletion of 22 base pairs was identified in intron 8 of the PLEC gene. RT-PCR revealed intron 8 retention ending in a premature termination codon. Additionally, an alternative splice site 12 base pairs upstream of the splice donor site of exon 8 was identified in patient and control samples. The mRNA transcript produced by the use of the alternative splice site resulted in an internally truncated protein, which was also present in samples of healthy control keratinocytes, myocardium and striated muscle.

Discussion: Our data demonstrate that plectin is not only alternatively spliced in exon 1, but also in exon 8 in healthy individuals. A lethal EBS phenotype was averted due to the production of the slightly shorter protein, which is at least partly functional.

P19. COMPLEMENT IN BULLOUS PEMPHIGOID

T.R. Romeijn, H.H. Pas, M.F. Jonkman, G.F. Diercks

University Medical Centre Groningen, Groningen

Introduction: Bullous pemphigoid (BP) is an auto-immune blistering disease characterized by auto-antibodies against hemidesmosomal proteins. Besides IgG and IgA, complement can be found along the basement membrane of patient skin. Recent studies show contradiction on the necessity of complement activation in the pathophysiology of blister formation in BP. In this study we try to shed some light in the role of complement by studying the association of the presence of complement in patient skin biopsies and different clinical and diagnostic parameters.

Methods: 330 patients diagnosed with BP in the UMCG between 2002 and 2015 are enrolled in a retrospective cohort study.

Results: Complement deposition was present in the skin biopsies of 251 (83.1%) BP and 11 (39%) non bullous pemphigoid (NBP) patients. There were significantly more BP than NBP patients with complement deposition in their skin biopsy. Complement deposition was associated with blisters, dermal IgG deposition on salt split skin, positive NC16a ELISA and positive immunoblot for BP180 and BP230. Complement deposition was more present in (peri)lesional skin compared to uninvolved skin.

Discussion: Our data suggest that complement is not necessarily needed in the formation of blisters in BP. However, the finding that complement is more present in bullous pemphigoid than in non-bullous pemphigoid and more in (peri)lesional skin than in uninvolved skin suggests a certain role of complement in blister formation. Moreover, the association between complement and the presence of blisters and positive serological parameters suggests that complement activation identifies patients with more active disease.

P20. DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE SKIN DAMAGE AREA AND SEVERITY INDEX TO ACCESS SLIDING INDUCED SKIN INJURIES ON ARTIFICIAL TURF

W.A.J. van den Eijnde¹, M. Peppelman¹,
N. Kolkman², P.E.J. van Erp¹

¹Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, ²Ten Cate Thiolon bv, Nijverdal

Background: Quantification of the injury incidence and severity is the first step towards injury prevention measures. Although uncomfortable, sliding induced skin injuries do not lead to absence from matches and are underreported in literature. Currently, there is no method available to quantify the severity of sliding induced skin injuries. A method which correlates with the perceived sliding discomfort of artificial turf pitches which easily can be used in injury surveillance is desirable. Therefore, we aimed for development of a non-invasive method to quantify sliding induced skin lesions and evaluate whether there was a correlation with the players' perception.

Methods: In line with the Psoriasis Area and Severity Index (PASI), a Skin Damage Area and Severity Index (SDASI) is proposed to characterize sliding induced skin lesions. To validate the practical feasibility, a randomized user trial with 12 amateur football players was performed. The sliding friendliness of four different artificial turf pitches was tested.

Results: The SDASI correlated with the perceived skin irritation and sliding friendliness. Statistical analysis of the individual clinical scores showed that perception of skin irritation and sliding friendliness correlated very well with the degree of erythema and abrasion.

Conclusions: This study demonstrated that the SDASI can be used to classify the sliding performance of football pitches and has potential to be used as skin injury monitoring assessment system.

P21. HOW IT'S MADE: EASY, HIGH QUALITY AND REPRODUCIBLE HUMAN SKIN EQUIVALENTS MIMICKING IN VIVO EPIDERMIS

D. Rodijk-Olthuis, H. Niehues, P.L.J.M. Zeeuwen,
J. Schalkwijk, E.H. van den Bogaard

Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen

Background/aim: Monolayer human epidermal keratinocytes cultures have been a major model to study skin biology and pathophysiology during the last years. However, to study cell-cell interactions, regulation of keratinocyte proliferation and differentiation and wound healing, models are required that resemble the overall architecture of the skin. Therefore, fully developed stratified 3D human skin equivalents serve nowadays as a gold standard for in vitro experimental dermatology research. Nevertheless, until today it appears challenging to

generate reproducible, high quality skin equivalents and still a considerable number of the published studies show poorly developed skin equivalents.

Materials and Methods: We generated epidermal equivalents from human primary keratinocytes using a transwell system. We improved cell adhesion and epidermal morphology by collagen-coating of polycarbonate filters, varying the length of culture period and testing various culture media. Skin equivalent quality was assessed by haematoxylin and eosin staining and immunohistochemical analysis of epidermal differentiation marker expression.

Results: We found a commercially available ready-to-use culture medium to result in superior epidermal morphology compared to multi-supplemented hand-made media. We slightly altered the recipe by adding regular DMEM, leading to a normally differentiated stratified epidermis. We consider our human skin equivalents to resemble a normal epidermis from day 8 onwards due to the correct expression of major epidermal markers. Furthermore, we successfully tested the development of psoriasis and atopic dermatitis resembling epidermis by stimulation with Th1 or Th2 cytokines respectively.

Conclusion: We demonstrate an easy, reproducible and relatively fast method to obtain epidermal equivalents faithfully resembling in vivo epidermis.

P22. SYSTEMATIC REVIEW OF COST-OF-ILLNESS STUDIES IN HAND ECZEMA

K. Politiek¹, J.A.F. Oosterhaven¹, K.M. Vermeulen²,
M.L.A. Schuttelaar¹

¹Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, ²Department of epidemiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen

Introduction: The individual burden of disease in hand eczema patients is high. Moreover, the economic impact is considerable. The aim of this study is to evaluate the literature that is currently available on cost-of-illness in hand eczema patients.

Methods: Literature was retrieved from the PubMed and Embase database in October 2015. We evaluated the quality of all identified articles using a published checklist, including 7 key elements, with high relevance in cost-of-illness studies. Cost data (direct and indirect) were retrieved and converted into Euros (price level 2014) using the Consumer Price Index and the purchasing power parity conversion rate.

Results: A total of 6 articles were included in this review. The mean annual direct costs per patient ranged from € 521 - € 3682. The mean annual indirect costs per patient ranged from € 146 - € 6846. In studies evaluating costs of occupational hand eczema, high indirect costs due to absenteeism were found, amounting up to 70% of the total costs. A large diversity in hand eczema severity was found between studies. With regards to direct costs, hospital admission and medication were the largest contributors to total costs.

Conclusion: Despite the high socio-economic burden of hand eczema, only a few cost-of-illness studies have been published. Particularly in occupational hand eczema, absenteeism from paid work leads to a high total cost-of-illness. International comparison is difficult because of the differences between studies in included costs items, unit prices, occupational status of subjects and severity of their hand eczema.

P23. CREATING A NEW CLASSIFICATION SYSTEM FOR HAND ECZEMA USING CLUSTER ANALYSIS

D. Dittmar, M.L.A. Schuttelaar

Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, Groningen

Background: Classification systems of hand eczema are important for conducting good randomized controlled trials. There are a few classification systems for hand eczema, based on clinical experience, and none of these are generally accepted.

Objectives: To create a new classification system for hand eczema based primarily on morphology and location, using cluster analysis.

Methods: Documenting six different morphologies on ten different locations on both hands, and collecting detailed information regarding etiological factors. The six recorded morphologies are: erythema, vesicles, fissures, hyperkeratosis, squamiae and papules/infiltration. Multiple combinations of clusters and Gclasses (a Gclass is formed by fitting patients into clusters) are subsequently formed using Latent Gold.

Results: A total of 40 patients were included. The mean age of this cohort was 44.25 years (57.5% female, 42.5% male). The most common etiological component was irritant contact dermatitis (75%), followed by atopic hand eczema (35%) and allergic contact dermatitis (32.5%). Cluster analysis resulted in three subtypes: 'red scaling hand eczema', 'red vesicular hand eczema' and a 'rest group'. The 'red scaling hand eczema' subtype was defined by erythema, squamiae, some fissuring and some hyperkeratosis, present mostly on the palms and the fingers. The 'red vesicular hand eczema' subtype was mostly defined by erythema, vesicles, some fissuring and some squamiae, also dominantly on the palms and the fingers.

Conclusion: It is possible to create an objective classification system using cluster analysis. A larger cohort is necessary for identifying more specific subtypes.

P24. ANTIBIOTICS IN CELL CULTURE: FRIEND OR FOE? SUPPRESSION OF KERATINOCYTE GROWTH AND DIFFERENTIATION IN MONOLAYER CULTURES AND 3D SKIN MODELS

G. Rikken¹, U.H. Nygaard^{2,3}, H. Niehues¹, D. Rodijk Olthuis¹, J. Schalkwijk¹, E.H. van den Bogaard¹

¹Department of Dermatology, Radboud university medical center, ²Department of Dermatology and Venereology, Aarhus University Hospital, Denmark, ³Department of Clinical medicine, Aarhus University, Denmark

Normal human keratinocytes (NHK) are widely used in the field of basic research, and conventional monolayer cultures have been a modality for almost thirty years. Standard protocols are numerous but one common trade is the prophylactic use of antibiotics in the culture medium. To optimize culture conditions, we aimed to evaluate the effects of commonly used antibiotics on keratinocyte growth and differentiation in both conventional cultures and 3D human skin equivalent (HSE) development. We found a strong negative effect of commonly used antibiotics on NHK growth and differentiation in monolayer NHK cultures, with an even more pronounced impact on HSE development. During the first days of monolayer cell culture, keratinocytes exposed to antibiotics severely slowed down in their growth rate. Cultures did reach 100% confluency, albeit a few days later than antibiotic-free NHK cultures. Their gene expression was not altered in the proliferating phase, however, epidermal differentiation gene expression levels in these cultures were significantly lower due to pen-strep and genta. Both pen-strep and genta severely impaired epidermal development in HSEs, resulting in a very poorly developed epidermis lacking a stratum granulosum and stratum corneum. Therefore, when facing problems upon culturing keratinocytes, one should consider the use of antibiotics as a potential culprit. Influencing some of the keystone biological hallmarks of cell biology gives rise to the question whether the common use of antibiotics might do more harm than good and hence should be avoided whenever possible. **Keywords:** antibiotics, keratinocytes, cell culture, optimization, skin models, bioengineered skin

P25. DYNAMICS OF SKIN BARRIER REPAIR AND HOST RESPONSE EX VIVO

J. Smits, G. Rikken, P. Zeeuwen, J. Schalkwijk, E. van den Bogaard

Department of Dermatology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboud University Medical Center (Radboudumc), Nijmegen

Background/Aim: Complex skin barrier repair and host defense mechanisms are difficult to study using in vitro skin models, while ethical issues often hamper in vivo experiments. We therefore compared the skin barrier repair and host response of an ex vivo tapestripping model with previously reported in vivo tapestripping data. This will allow us to evaluate the potential of ex vivo skin models to study the mechanisms of skin barrier repair.

Methods: The stratum corneum of ex vivo skin obtained from surgical procedures was removed by tape-stripping. Epidermal morphology, mRNA and

protein expression levels were analyzed over four days post-tapestripping and also upon inoculation of the ex vivo skin with bacteria to model the interaction with our microbiome. Transepidermal water loss (TEWL) and Lucifer yellow dye penetration was assessed in time to monitor the skin barrier function.

Results: The morphological repair of the tape-stripped skin was highly comparable to in vivo skin. Eight hours post-tapestripping, regeneration of the stratum corneum was observed with presence of parakeratosis and this was followed shortly by epidermal acanthosis. Epidermal proliferation and barrier protein expression (involucrin, filaggrin and loricrin) were upregulated three days after tape-stripping. TEWL and dye penetration strongly increased directly after tapestripping but did not reduce in time of ex vivo skin culture.

Discussion: Despite the clear morphological and molecular signs of ex vivo skin barrier repair, the biophysical skin barrier function remained poor and this should be taken into consideration when testing potential formulations for skin barrier repair in this model.

P26. A FULL THICKNESS SKIN-ON-CHIP WITH ENDOTHELIAL BARRIER

L.I.J.C. Bergers^{1,4}, T. Waaijman¹, T.D. De Gruijls³, S. Gibbs^{1,3}

¹Departments of Dermatology, VU University Medical Center, Amsterdam, ²Department of Medical Oncology, VU University Medical Center, Amsterdam, ³Dept Oral Cell Biology ACTA, Amsterdam, ⁴Philips Research, Eindhoven

Background/Aim: Studying skin disease e.g. skin-cancer, allergy, adverse scarring, requires an immune competent model. Animal models or simple petri-dish tissue cultures are inadequate due to the human-specific complexity. A key part for an immune-competent skin model is the exchange of immune cells between (epi)dermal layers and microvasculature. Our aim is to create a model full thickness skin equivalent on an endothelium-lined microfluidic channel to mimic microvasculature.

Methods: A microfluidic device is employed having a microchannel below a culture chamber. The flow conditions are designed through simulations and characterized through microbead flow experiments. The chamber and channel are separated by a micro-porous Transwell-like membrane. Primary human cells are employed. The skin equivalent cultured on top of the membrane consists of a fibroblast filled collagen-based gel onto which keratinocytes are cultured. The endothelial layer is cultured on the bottom of the membrane. This complete equivalent is exposed to 1-week perfusion flow in a microfluidic setup. Characterization of structure is subsequently performed through immunohistology of relevant markers (Vimentin, α -SMA, CD31). Viability is characterized with MTT-assay.

Results: We show that 1) flow conditions mimic microvascular flow, 2) a construct can be cultured having an endothelial barrier below a full thickness skin equivalent and 3) after complete growth of this construct it is viable after 1-week perfusion.

Conclusion: We created a full thickness skin equivalent augmented with an endothelial-lined micro-channel.

ANTWOORDEN

DERMATOPATHOLOGIE

Antwoorden

1d, 2c, 3a, 4b, 5d, 6b

Histopathologische beschrijving (figuur 2)

Huidbiopt waarbij de epidermis los van de dermis is gelegen door subepidermale splijting. Het blaardak bestaat uit een acanthotische epidermis met een normale opbouw en uitrijping van de keratinocyten. Het oppervlak toont een hyperkeratotische hoornlaag met hierin uitmondende acrosyringia, passend bij de acrale locatie waar dit biopt vandaan komt. De papillaire dermis toont een scherpe begrenzing met de blaarholte waarbij de pre-existente vorm behouden lijkt te zijn. De blaarholte is nagenoeg leeg en ook in de dermis wordt vrijwel geen infiltraat aangetroffen. In hogere vergroting (kader) tonen de vaatjes in de papillaire dermis dikke wanden. De dermis toont tevens solaire elastose. De subcutis is niet afgebeeld.

Diagnose

Porphyria cutanea tarda.

Bespreking

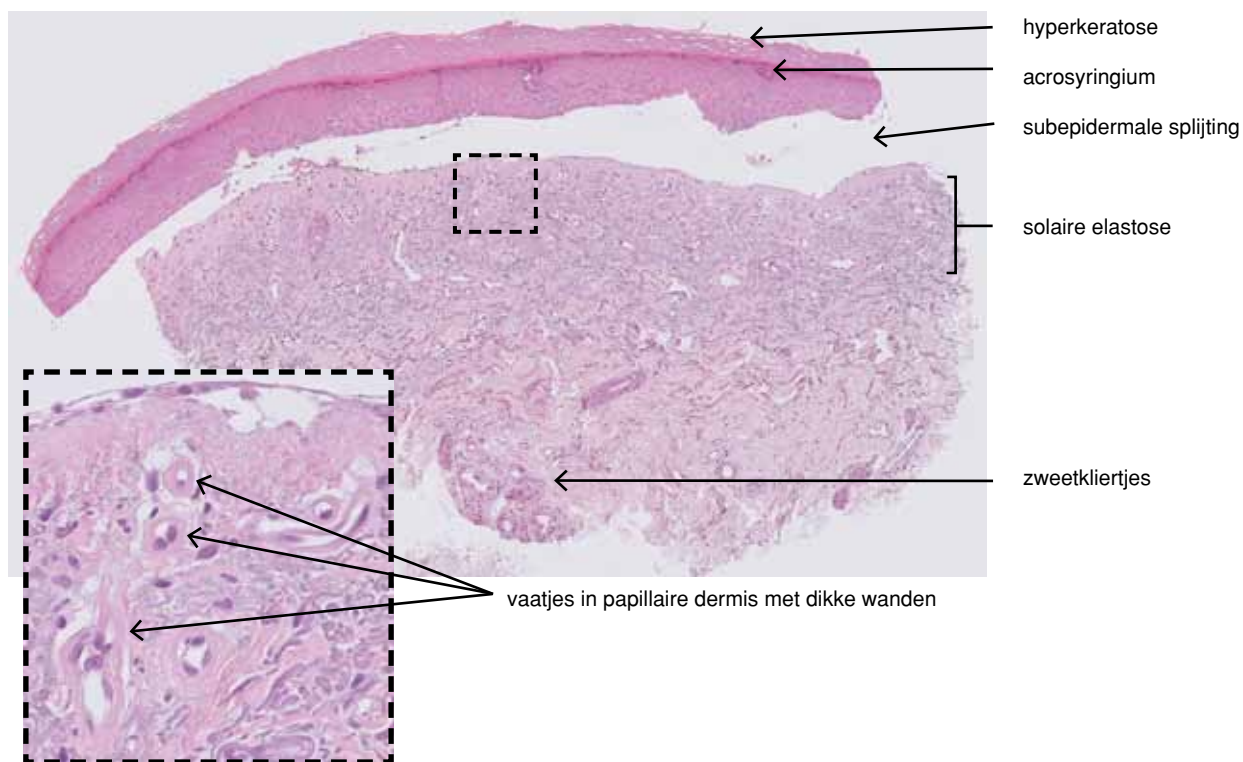
Porfyrie is een verzamelnaam voor metabole aandoeningen die worden veroorzaakt door een enzymdeficiëntie (of dysfunctie) in de biosynthese van heem. Heem is een bouwsteen van hemoglobine en betrokken bij zuurstoftransport. Tijdens de synthese van heem, hetgeen plaatsvindt in alle kernhoudende cellen van het lichaam maar met name in het beenmerg en de lever, worden verschillende porfyriënen enzymatisch omgezet. In geval van een enzymdeficiëntie kunnen porfyriënen accumuleren en klachten veroorzaken. Van oudsher worden de verschillende porfyriënen grofweg ingedeeld naar locatie van de porfyriëneoverproductie, zoals erythropoëtische porfyriënen bij een stoornis in het beenmerg en hepatische porfyriënen bij een stoornis in de lever. De huidige manier van indelen geschiedt op basis van het klinisch beeld waarbij er onderscheid gemaakt wordt tussen acute en niet-acute porfyriënen, met of zonder cutane betrokkenheid (tabel 1). Een acute fase kan bestaan uit aanvallen van buikpijn, perifere neuropathie en psychische dysfunctie. Cutane betrokkenheid is tweeledig. Enerzijds bestaat dit uit acuut ontstane, pijnlijke, brandende laesies met erytheem en oedeem, anderzijds uit langzaam ontwikkelende vesikels en bullae met vorming van erosies, crustae en verlittekening.

Tabel 1. Indeling porfyriënen op basis van klinische symptomen met tussen haakjes de locatie van porfyriëneoverproductie.

<p>Porfyriënen met acute episodes zonder cutane betrokkenheid</p> <ul style="list-style-type: none"> • acute intermitterende porfyrie (lever) • ALA-dehydratase deficiëntie (lever)
<p>Porfyriënen met acute episodes en cutane betrokkenheid</p> <ul style="list-style-type: none"> • hereditaire coproporfyrie (lever) • porphyria variegata (lever)
<p>Porfyriënen met alleen cutane betrokkenheid</p> <ul style="list-style-type: none"> • porphyria cutanea tarda (lever) • congenitale erythropoëtische porfyrie (beenmerg) • erythropoëtische protoporfyrie (beenmerg) • hepatoerythropoëtische porfyrie (lever)

Nagenoeg alle vormen van porfyrie zijn autosomaal dominant of recessief overerfbare aandoeningen. De meest voorkomende variant, porphyria cutanea tarda (PCT), is echter meestal verworven. PCT is in 70% van de gevallen geassocieerd met alcoholabusus, maar kan ook veroorzaakt worden door hepatitis en andere leveraandoeningen. Bij PCT is er een tekort aan het enzym uroporfyrinogeen decarboxylase, leidend tot de ophoping van het hydrofiele uroporfyrinogeen III. Het teveel hiervan verspreidt zich in de huid door diffusie via het vaatendotheel. Bij blootstelling aan vooral violet licht vindt energieoverdracht plaats van het licht naar het porfyriëne en vervolgens naar zuurstof waarbij het zeer reactieve singlet zuurstof wordt gevormd. Er vindt dus een fotodynamisch proces plaats gelijkend aan fotodynamische therapie (PDT). Net als bij PDT bepaalt de exacte locatie van het uroporfyrinogeen III waar de schade precies optreedt vanwege de korte levensduur van singlet zuurstof. Uiteindelijk leidt chronische blootstelling aan (zon)licht bij PCT tot de vorming van blaaren. Hoewel het mechanisme hiervan niet bekend is, wordt de integriteit van de dermo-epidermale overgang mogelijk beschadigd in het fotodynamische proces. Ook kunnen bij PCT overige huidafwijkingen optreden zoals hypertrichose, milia, hyper- en hypopigmentatie en sclerodermieachtige afwijkingen. De diagnostiek van PCT bestaat uit het aantonen van het teveel aan porfyriënen in de urine, het verrichten van huidbiopten voor histopathologie en directe immunofluorescentie (DIF) en eventueel het aantonen van onderliggende leverpathologie.

Kenmerkend voor de histopathologie van alle porfyriënen is de depositie van hyalien materiaal in en rond de wand van kleine bloedvatjes in de oppervlakkige dermis. Dit hyaliene materiaal is positief in de *Periodic Acid Schiff* (PAS)-kleuring.



Figuur 2.

Bij PCT kan tevens de epidermale basaalmembran verdikt zijn. In het geval van blaarvorming betreft het subepidermale splijting, vermoedelijk in de lamina lucida, waarbij de dermale papillen grotendeels blijven staan (festooning). Dit laatste is niet prominent aanwezig in onze casus maar er is wel goed te zien dat de oorspronkelijke vorm van de papillaire dermis behouden is gebleven en de begrenzing met de blaarholte scherp is. Bij PCT is vrijwel geen ontstekingsinfiltraat aanwezig en het wordt daarom een pauci-inflammatoire dermatose genoemd. Aangezien de afwijkingen optreden in zonblootgestelde gebieden is vaak solaire elastose te zien, zoals ook in onze casus. DIF toont voornamelijk deposities van IgG en soms IgM en complement in en rond de vaatjes in de papillaire dermis.

De differentiële diagnose in deze casus bestaat uit andere pauci-inflammatoire, subepidermale bulleuze dermatosen waaronder pseudoporfyrie, epidermolysis bullosa acquisita (EBA) en infiltraatarm bulleus pemfigoïd. Pseudoporfyrie is een aandoening die klinisch overeenkomt met PCT maar waarbij de hoeveelheid porfyrienes niet is toegenomen. Pseudoporfyrie wordt geassocieerd met het gebruik van bepaalde geneesmiddelen zoals verschillende soorten antibiotica. Eenzelfde patroon van blaarvorming kan ook voorkomen bij patiënten met nierfalen die hemodialyse ondergaan. EBA, dat predisponeert voor de extremiteiten en daardoor ook klinisch op PCT kan lijken, en infiltraatarm bulleus pemfigoïd kunnen histologisch van PCT worden onderscheiden door DIF waarbij er lineaire deposities van met name IgG en complement worden gezien langs de epidermale basaalmembran, bij EBA in een u-geserreerd patroon en bij bulleus pemfigoïd in een n-geserreerd patroon. Wandverdikking van dermale vaatjes is ook een kenmerk van cutane betrokkenheid bij systemische amyloïdose en in zeldzame gevallen kan hierbij subepidermale splijting optreden. Eventuele amyloïdeposities kunnen worden aangetoond middels een congoroodkleuring.

Tabel 2. Porphyria cutanea tarda, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
vesikels en bullae	subepidermale splijting
erosies	ontbrekende epidermis
crustae	extravasatie van erythrocyten en serum
hypertrichose	hypertrofie van haarfollikels (soms)
milia	hoornpluggen
hyper-/hypopigmentatie	pigmentincontinentie
sclerodermieachtige afwijkingen	verlittekening

ANTWOORDEN

TEST UW KENNIS

1. Subunguale exostose was onze voorkeursdiagnose. Dit is een zeldzame benigne bottumor. Guillaume Dupuytren beschreef de afwijking voor het eerst in 1817 (Dupuytren's exostose). Klinisch is het veelal een pijnlijke, huidkleurige tot erythemateuze vaste nodulus met soms een keratotisch oppervlak. De nagel wordt veelal fragiel en kan omhoog worden geduwd. De afwijking komt vooral voor bij kinderen en vaak aan de distale falanx van de hallux. De pathogenese is onduidelijk, maar er wordt gedacht dat door microtraumata kraakbeenmetaplasie ontstaat. De differentiële diagnose omvat: verruca vulgaris, granuloma pyogenicum, glomus tumor, epidermoidcyste, maligne huidtumoren zoals het amelanotisch melanoom, benigne bottumoren zoals het enchondroom en zeldzame maligne bottumoren.
2. Een röntgenfoto van de voet/teen in twee richtingen (figuur 3). In principe kan op het klinisch beeld en radiologisch onderzoek de diagnose gesteld worden; een biopsie is zelden nodig.
3. Gezien het benigne karakter van de aandoening is chirurgische interventie alleen geïndiceerd als de exostose klachten veroorzaakt. De behandeling bestaat dan uit volledige excisie van de afwijking – inclusief de onderliggende cortex – tot in het spongieuze bot. Bij partiële excisie is er kans op recidief. Bij onze patiënt werd de exostose chirurgisch geëxci-deerd in verband met pijn bij het voetballen. Het postoperatieve beloop was ongestoord en patiënt is nu klachtenvrij.

LITERATUUR

1. Thomas JG, Henninger CA. Subungual exostosis. *Cutis* 2012;90:241-3.
2. Dacambra MP, Gupta SK, Ferri-de-Barros F. Subungual exostosis of the toes: a systemic review. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:1251-9.



Figuur 3. Aan het distale uiteinde van de distale falanx digi-tus III is een exostose met een maximale diameter van 4 mm zichtbaar.