



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.



Het NTvD 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

ARTIKELEN

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

Dr. M.L. Grijzen

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, drs. J. Hendriks

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

Dr. C. Vrijman

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK RICHTLIJN

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Dr. J. Toonstra, dr. M.B. Crijns

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEUREN

Amsterdam, J.L. Klatte; Leiden, R.E.J. Roach; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandeck; Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. A.J. Onderdijk; 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
Zandvoortsealaan 53, 2106 CJ Heemstede
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2017 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 230,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.
Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHED

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

“Alles verandert en uiteindelijk toch weer niet”

3

INTERVIEW

De behandeling & diagnose van artritis psoriatica: een samenwerking tussen de reumatoog en de dermatoloog

4

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Keratoacanthoma centrifugum

7

Ziekte van Mondor als complicatie van de behandeling van axillaire hyperhidrose met elektromagnetische straling

9

Pijnlijk palmair granuloma

annulare

12

CRITICAL APPRAISED TOPIC

Is tacrolimus zalf 0,1% veilig voor kinderen met constitutioneel eczeem vanaf 2 jaar?

15

DERMATOSCOPIE

19

DERMATOLOGIE IN BEELD

Steenvisverwonding

20

KUNST IN DE DERMATOLOGIE

Jicht in de kunst

21

IN MEMORIAM

Prof. dr. Arnold Oranje, 1948-2016

23

NVED PROGRAMMA

Programme summary

25

Thursday 2 February 2017

25

Friday 3 February 2017

27

Abstracts

29

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij gemaakt door Terese Mullin (Canada).

Dit kunstwerk ‘Define Artist’ 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 chronisch inflammatoire aandoeningen, waaronder psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis, kenbaar te maken.



VOORWOORD VAN DE HOOFDREDACTEUR

“Alles verandert en uiteindelijk toch weer niet”

We zijn alweer een lustrum verder na ‘de grote tijdsomwenteling’ die volgens de Maya-kalender in het jaar 2012 werd voorspeld. Dat jaar zelf verliep overigens zonder grote noemenswaardige gebeurtenissen (de omvangrijke wetenschappelijke fraude van Diederik Stapel in ons eigen landje daargelaten), maar als je nu terugkijkt naar de afgelopen vijf jaar kan je alsnog concluderen dat er wel degelijk sprake was van een grote omwenteling. Mondiale geopolitieke verhoudingen en nieuwe wetenschappelijke inzichten en mogelijkheden zijn nog nooit eerder in zo’n korte tijd veranderd. Veranderingen gaan echter altijd gepaard met wrijvingen tussen conservatieve enerzijds en progressieven anderzijds en tegenwoordig gaan deze veranderingen zelfs zo snel dat het soms lijkt alsof een nieuw evenwicht nog ver te zoeken is en conflicten daardoor eerder en steeds verder kunnen escaleren.

Ook de geneeskunde van 2012 is niet meer te vergelijken met die van nu en dat geldt vanzelfsprekend ook voor ons vakgebied. De in mijn voorwoord van vorig jaar genoemde en door de vele veranderingen geïnitieerde ‘strubbelingen met de dagelijkse praktijkvoering’ bleken voor velen van u erg herkenbaar; nooit eerder mocht ik mondeling, telefonisch en per e-mail zoveel instemmende respons ontvangen. En ja, ook 2016 leverde weer veel verwondering op over de veranderde tijdgeest. Wetenschappelijke onderbouwingen die voortaan als ‘een mening’ weggezet mogen worden (met dank aan Diederik). En niet alleen door de mondige patiënt, maar ook door zorgverzekeraars en de politiek. Een jonge aantstaande collega liet mij eveneens versteld staan met haar uitspraak “O, dat is een publicatie uit de vorige eeuw, dus die hoeft echt niet in dit overzichtsartikel aangehaald te worden!” Alsof de bewijsvoering van $e = mc^2$ inmiddels ook volledig achterhaald is. En we al onze zegeningen niet te danken hebben aan onze voorgangers, op wiens schouders wij feitelijk staan...

Onze voorgangers maakten fouten en vanzelfsprekend blijken wij die over enige tijd ook gemaakt te hebben. Voordeel van ouder worden, is dat je steeds minder dogmatisch wordt en vaker weet te relativieren (waarbij vooral ook geldt: relativering begint bij zelfrelativering). Zo stuurde ik nog tot voor kort al mijn psoriasispatiënten met een ACE-remmer terug naar hun voorschrijvend arts om deze beslist te laten omzetten in een AT1-receptorantagonist, die immers geen negatieve invloed op psoriasis zou



uitoefenen. Inmiddels volstrekt achterhaald! Maar mag je dan bij ieder advies zeggen “dat is maar een mening”? Nee, absoluut niet. Kritische vragen stellen is altijd goed, maar pas op dat het kind niet met het badwater wordt weggegooid. De beantwoording van vraagstukken door de werk-vloer zelf c.q. door meerdere specialisten op dat vakgebied heeft op de lange termijn de mensheid altijd het verstand vooruit gebracht. Wat dat betreft zie je nu gelukkig ook een terugkeer naar inzichten die tot voor kort ‘rücksichtslos’ verworpen werden. Ja, gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT) zijn uitstekend geschikt om de werkzaamheid van een geneesmiddel aan te tonen, maar dan moeten ze wel eerst uitgevoerd zijn. Geen RCT betekent dus niet per definitie dat het middel niet werkt. Ja, koolteerpreparaten hebben wetenschappelijk onderbouwd (doch vanzelfsprekend onmogelijk ‘dubbel-blind’) een meerwaarde bij bepaalde dermatosen bij een aparte categorie patiënten. Ja, die zogenaamd ‘cosmetische’ sclerocompressietherapie kan er bij sommige vormen van veneuze pathologie voor zorgen dat een ulcus cruris venosum wordt voorkomen of genezen en die behandeling verdient derhalve volledige vergoeding. Voor de ouderen onder u: kijkt u ook zo uit naar de terugkeer van clioquinol in ons therapeutisch palet?

Ook dit jaar hoopt de redactie u weer vrijwel maandelijks op de hoogte te brengen van de nieuwste inzichten en veranderingen in ons nog altijd prachtige, dynamische vakgebied. Aarzel niet om hier zelf uw steentje aan bij te dragen met een ingestuurde artikel, of een kritisch ingezonden brief dan wel inzichtgevende of verrassende casuïstiek. Kortom, durf vragen te blijven stellen en voorstellen te doen om de dagelijkse praktijkvoering te verbeteren, met of zonder wrijving! Bij voorbaat onze 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 2017 toe te wensen!

W. Peter Arnold



INTERVIEW

De behandeling & diagnose van artritis psoriatica: een samenwerking tussen de reumatooloog en de dermatoloog

N.F.L. Conijn

Geneeskundestudent en onderzoeker, Erasmus MC en Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam

*Correspondentieadres:
Nienke Conijn
E-mail: n.conijn@erasmusmc.nl*

In september 2016 maakte prof. dr. Philip Helliwell, hoofddocent in de reumatologie in het Chapel Allerton Hospital in Leeds, reumatooloog in het St. Luke's Hospital in Bradford en president van de GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), een ‘meet-the-expert tour’ door Nederland. Als onderdeel daarvan maakt hij samen met dr. Bing Thio, dermatoloog in het Erasmus MC in Rotterdam, ook een online geaccrediteerde nascholing in Hilversum. Een uitgelezen kans om deze beide heren te spreken over artritis psoriatica en psoriasis, en hoe beide behandeld en gediagnosticeerd dienen te worden in de klinische praktijk. Want dat blijkt nog niet zo eenvoudig.

“Psoriasis heeft een heterogeen uiterlijk, van nagelaesies tot de typische plaques. De prevalentie van

psoriasis in Nederland is 2% van de totale bevolking, dus 340.000 mensen in Nederland kampen met psoriasis. Psoriasis is een immuungemedieerde huidziekte, maar het is meer dan alleen een huidziekte, het meest bekende voorbeeld daarvan is de betrokkenheid van de gewrichten, artritis psoriatica genaamd. Andere comorbiditeiten van psoriasis die vaak vergeten worden, zijn: hart- en vaatziekte, obesitas, het metabool syndroom, ontstekingen van de darm, angst en depressie”, aldus Thio. In dit artikel zal echter worden gefocust op de betrokkenheid van de gewrichten.

DE EPIDEMIOLOGIE VAN ARTRITIS BIJ PSORIASIS

De prevalentie van artritis psoriatica in de psoriasis-populatie in de tweede lijn is 30% en bij ruim 50% van deze patiënten wordt de artritis psoriatica niet herkend. Het is dus belangrijk als dermatoloog om artritis psoriatica te kunnen herkennen, omdat toch 30% van hun psoriasispopulatie artritis psoriatica ontwikkelt. Het belang van het herkennen wordt ook benadrukt door een studie van Haroon et al.² Die studie laat zien dat een vertraagde diagnose van artritis psoriatica is geassocieerd met een slechtere uitkomst op de lange termijn. Hierbij is een vertraagde diagnose gedefinieerd als 6 maanden vertraging of langer. Dit zorgt voor 4x meer kans op erosies en 2x meer kans op functionele beperkingen (HAQ) na 20 tot 30 jaar. Helliwell benadrukt dan ook dat het belangrijk is patiënten snel te diagnosticeren en vanzelfsprekend daarna ook snel te behandelen.

“De huidcomponent van artritis psoriatica wordt door reumatologen nogal eens onderschat, terwijl onderzoek laat zien dat hoe heftiger de psoriasis is, hoe hoger de HAQ-score en hoe lager de kwaliteit

PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) VRAGENLIJST¹

- Heeft u ooit een gezwollen gewricht(en) gehad? Ja/Nee
- Heeft een arts u ooit gezegd dat u artritis (gewrichtsontsteking) heeft? Ja/Nee
- Hebben uw vingernagels en teennagels putjes of kuiljes? Ja/Nee
- Heeft u pijn in uw hiel gehad? Ja/Nee
- Heeft u een vinger of teen gehad die helemaal gezwollen en pijnlijk was zonder aanwijsbare reden? Ja/Nee

Bij een totale score van drie of meer zou een verwijzing naar een reumatooloog overwogen moeten worden.



Dr. Thio en prof. dr. Helliwell bij de opname van de online geaccrediteerde nascholing.

van leven. De psoriasis draagt dus wel degelijk bij aan de impact van de ziekte op de patiënt”, aldus Helliwell. Thio zegt dat “de reumatoloog meer bewust moet zijn van de huid en ook moet weten hoe crèmes toegepast kunnen worden, wat hem betreft schenkt de reumatoloog nog te weinig aandacht aan de huid. Lang niet alle patiënten hoeven naar een dermatoloog gestuurd te worden, het voor- schrijven van een crème kan voldoende zijn”.

SCREENING

“Arthritis psoriatica is een heterogene ziekte die veel voorkomt, maar toch vaak niet herkend wordt. In combinatie met het belang van vroege behandeling vraagt dit om een betere aanpak om deze patiënten toch vroegtijdig te herkennen”, vertelt Helliwell. Er zijn hier een aantal screeningstools voor ontwikkeld, met verschillende voor- en nadelen, maar zijn voorkeur gaat uit naar de PEST, ontworpen in Leeds, “omdat deze screeningstool eenvoudig te gebruiken is; de invultijd is 1 minuut, er zijn slechts 5 ja-/nee-vragen en een gedetailleerde gewrichtspop die ingevuld dienen te worden. Als de patiënt 3 of meer vragen met ‘ja’ beantwoordt, wordt dit gezien als een positieve respons; deze patiënt zou dus arthritis psoriatica kunnen hebben”, legt Helliwell uit. Op de vraag hoe vaak de patiënten in de dermatologiepraktijk een dergelijke screeningstool moeten invullen, antwoordt Helliwell kort en duidelijk ‘jaarlijks’.

Naar aanleiding hiervan vertelt Thio dat hij nooit patiënten ‘blind’ doorverwijst. Hij bedoelt hiermee dat hij de patiënt altijd zelf nog nakijkt alvorens hem/haar naar de reumatoloog door te verwijzen. Hiervoor is het echter wel cruciaal dat een dermatolo-

loog inflammatoire gewrichtsklachten kan herkennen, iets wat in de praktijk best lastig kan zijn.

Van de artritis psoriaticapatiënten heeft 85% al psoriasis, er is dus een belangrijke rol weggelegd voor de dermatoloog in het screenen van deze patiënten op artritis psoriatica. Maar deze rol is niet alleen voor de dermatoloog maar ook voor de huisarts, omdat lang niet alle psoriasispatiënten in de tweede lijn behandeld hoeven te worden.

Op de vraag of Helliwell beseft dat er in de dagelijkse praktijk weerstand kan zijn voor het toepassen van een dergelijke screeningstool antwoordt hij bevestigend. De meest genoemde bezwaren zijn volgens hem: “tijd en veel positieve lijsten terwijl de patiënt uiteindelijk geen arthritis psoriatica heeft.” Deze bezwaren wil hij ook meteen weer wegnemen door te zeggen dat “de lijsten gewoon in de wachtkamer ingevuld kunnen worden en juist niet tijdrend zijn, en dat de voordelen van screenen zeker opwegen tegen de nadelen.”

HET STELLEN VAN DE DIAGNOSE ARTRITIS PSORIATICA

Een lastig punt bij artritis psoriatica is de heterogeniteit van de ziekte waardoor de ziektepresentatie bij iedereen weer anders is; dit maakt het maken van goede screeningstools ook lastiger. De meest bekende subgroepen van artritis psoriatica zijn oligo-artritis, dactylitis en enthesitis, maar patiënten kunnen zich ook presenteren met voornamelijk betrokkenheid van de DIP-gewrichten, of alleen de rug, of deformante artritis of zelfs symmetrische poly-artritis die op reumatoïde artritis lijkt. Voor het



stellen van de diagnose artritis psoriatica kunnen de CASPAR-criteria worden gebruikt, deze criteria worden verder toegelicht in de online geaccrediteerde nascholing

“Het lastige van het stellen van de diagnose is voornamelijk het classificeren van gewrichtspijn, of dit inflammatoir is of niet”, vertelt Helliwell. Hij wil dermatologen graag tips meegeven wanneer ze over het algemeen gezien een patiënt naar de reumatóloog zouden moeten doorverwijzen: “artralgie die niet afneemt en inflammatoire kenmerken zoals ochtendstijfheid langer dan 30 minuten, klachten die verbeteren met beweging, gezwollen gewrichten (wekedelenzwelling, roodheid en pijn), enthesitis (ontsteking van de aanhechting van de pees) en lage rug- of bilpijn. Lage rugpijn is echter nog erg aspecifiek, dus hoe kan inflammatoire rugpijn van de rest worden onderscheiden? Door te letten op de volgende criteria: chronische rugpijn langer dan 3 maanden en begonnen voor het 40e levensjaar, de pijn verbetert niet met bewegen en wordt erger bij rust, vroegeochtendstijfheid en wakker worden van de pijn in het tweede deel van de nacht. Wanneer drie van bovenstaande criteria aanwezig zijn, is dit een aanwijzing voor inflammatoire rugklachten. Ook het aanwezig zijn van een dactylitis is een reden om de patiënt naar de reumatóloog te verwijzen.

STRATEGIE VAN SAMEN BEHANDELEN & DIAGNOSTICEREN

Het bepalen van de rol van de dermatoloog en de rol van de reumatóloog in de behandeling van een patiënt met artritis psoriatica/psoriasis kan soms lastig zijn, omdat het onduidelijk is wie verantwoordelijk is voor wat. Daarom stelt Helliwell de volgende tweedeling voor: de dermatoloog is verantwoordelijk voor de bevestiging van de diagnose psoriasis bij patiënten met inflammatoire artritis, het optimaliseren van de behandeling van de huidziekte + het monitoren van gewrichtssymptomen en tot slot het screenen op artritis psoriatica in zijn psoriasispopulatie. Daartegenover staat dat de reumatóloog verantwoordelijk is voor het bevestigen van inflammatoire artritis bij patiënten met psoriasis, het optimaliseren van de behandeling van de gewrichtsziekte + het monitoren van de huidsypotomen en tot slot het optimaal gebruik maken van beeldvormende technieken. Samen zijn de dermatoloog en reumatóloog verantwoordelijk voor het monitoren van de compliantie van de patiënt, het monitoren van bijwerkingen en het screenen op comorbiditeiten. Waarbij

de dermatoloog ook nog een rol zou kunnen spelen bij het screenen op huidkanker, omdat dit vaker voorkomt bij patiënten die afweeronderdrukkende medicatie gebruiken.

TOEKOMST

Helliwell zou graag zien dat er in de toekomst protocollen ontwikkeld worden voor de behandeling van psoriasis- en artritis psoriaticapatiënten. Daarnaast wil hij zowel de dermatologen als de reumatólogen meegeven dat het belangrijk is te erkennen dat artritis psoriatica een heterogene ziekte is waardoor het vaak niet herkend wordt. Hiervoor zou het helpen om een screeningstool te gebruiken, maar het zou mooi zijn als deze nog specieker werd. Ook zou er comanagement tussen de reumatóloog en dermatoloog moeten zijn. Dit kan door tegelijkertijd dezelfde patiënt te zien. Een andere optie is dat de artsen nauw samenwerken bijvoorbeeld door in dezelfde gang hun eigen patiënten te zien, maar wel beschikbaar zijn voor overleg of mee kijken naar een ander zijn/haar patiënt. Mocht dit om demografische redenen niet mogelijk zijn, kan er altijd nog met een virtuele kliniek worden gewerkt waar de reumatóloog en dermatoloog moeilijke patiënten samen kunnen bespreken.

Helliwell benoemt dat het belangrijk is om de patiënten zelf ook te trainen en inzicht te geven in hun ziekte en alle componenten die deze met zich meebrengt. Patiënten met psoriasis moeten zich bewust worden van de comorbiditeiten die met psoriasis gepaard kunnen gaan.

Tot slot wil ik u meegeven dat het mogelijk is om de online geaccrediteerde nascholing, waarnaar eerder in het artikel al werd verwezen, online te volgen op mednet.nl/helliwell. Het is dus zeker de moeite van het kijken waard als aanvulling op dit artikel.

Dit interview is mogelijk gemaakt door AbbVie en valt buiten de verantwoordelijkheid van de redactie.

LITERATUUR

1. Helliwell PS. Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST): a report from the GRAPPA 2009 annual meeting. *J Rheumatol* 2011;38(3):551-2.
2. Haroon M, et al. *Ann Rheum Dis* 2014;74:1045-50.



LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Keratoacanthoma centrifugum

E. Brand¹, V. Sigurdsson²

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

Emiel Brand

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Afdeling Dermatologie/Venereologie/Allergologie

Postbus 85500, 3508 GA UTRECHT

E-mail: e.j.l.brand-5@umcutrecht.nl

Een 71-jarige vrouw presenteerde zich op onze polikliniek met een sinds zeven jaar bestaande niet-genezende wond op haar linkeronderbeen. Het zou zijn ontstaan na het stoten tegen het laminaat. In de afgelopen jaren is het fors gegroeid. Heden is het ontstoken. Het jeukt en steekt soms. Patiënte krabt er veel aan.

Er is sprake van een groot annulair hyperkeratotische erythemauze livide opgeworpen tumor met pussig exsudaat, verspreid over een groot deel van het linkerscheenbeen. Het centrale deel is volledig atrofisch.

In verband met het pustulaire beeld werd er een incisiebiotopt afgenoem voor zowel histopathologisch, als microbiologisch onderzoek. Dit laatste onderzoek was negatief voor schimmels en gisten en positief voor *Streptococcus dysgalactiae*, *Fusobacterium gonadiformans*, *Bacteroides fragilis*-groep en *Corynebacterium simulans*. Dit zijn alle opportunistische pathogenen en lijken klinisch geen duidelijke relevantie te hebben. De conclusie van de patholoog was dat het om een plaveiselcelcarcinoom zou gaan. Hierop volgend

werden er zes biopten voor mapping afgenoem (inclusief centraal). In alle biopten (exclusief centrale biotopt: enkel atrofie) werd een beeld van een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom gezien.

Alle klachten van patiënt en het histopathologisch beeld in overweging nemende concludeerden wij dat het zou gaan om keratoacanthoma centrifugum marginatum.

Er werd gestart met Neotigason® 1 dd 30 mg. Hierop volgde snelle respons en na een maand werd de dosering verlaagd naar 1 dd 20 mg. Patiënte heeft dit middel een half jaar gebruikt. Sinds drie maanden gebruikt patiënt geen acitretine meer en sindsdien heeft er geen recidief plaatsgevonden. Er is heden sprake van resterytheem met het bekende atrofisch centrale deel. Patiënte is klachtenvrij.

KERATOACANTHOMA CENTRIFUGUM MARGINATUM (KCM)

KCM werd voor het eerst beschreven door Miedzinski en Kozakiewicz in 1962.¹ Zoals ook bij banale keratoacanthomen is er sprake van een snel ontstane tumor van keratinocyten. Het is zeldzaam en de etiologie is niet bekend, maar het lijkt multifactorieel bepalend door UV-expositie, roken en chemische carcinogenen.² Bij keratoacanthomen zou een voorafgaand trauma eventueel een trigger kunnen zijn. Bij KCM is dit tot nu toe eenmalig beschreven.³ KCM gaat over het algemeen niet spontaan in regressie, dit in tegenstelling tot normale keratoacanthomen. Het karakteristieke patroon is een sterk exofytische groei



Figuur 1. Eerste consult.



Figuur 2. Laatste consult (drie maanden na steken Neotigason®).



met centrale atrofie. Keuze van behandeling verschilt van excisie, orale retinoïden, topicaal 5-fluorouracil, intralesionaal metrotrexaat, interferon alfa en bleo-

mycine. Het meeste succes wordt met systemische retinoïden behaald.⁴

LITERATUUR

1. Miedzinski F, Kozakiewicz J. *Keratoacanthoma centrifugum marginatum – a special variety of keratoacanthoma*, Hautartz 1962;13:348-52.
2. Cerroni L, Curl H. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw Hill; 2003. *Keratoacanthoma*; pp. 760-7.
3. Dominik N, Hayes B, Swick J. *Keratoacanthoma centrifugum marginatum: A diagnostic and therapeutic challenge*, JAAD 2016;2:206-8.
4. Dominik N, Hayes B, Swick J. *Keratoacanthoma centrifugum marginatum: A diagnostic and therapeutic challenge*, JAAD 2016;2:206-8.

Ziekte van Mondor als complicatie van de behandeling van axillaire hyperhidrose met elektromagnetische straling

M.J. Inklaar¹, L.M.T. van der Spek-Keijser², M. Tjioe²

¹ Anios Dermatologie, DermaTeam, Bravis Ziekenhuis, Bergen op Zoom/Rosendaal

² Dermatoloog, DermaTeam, Bravis Ziekenhuis, Bergen op Zoom

Correspondentieadres:

M.J. Inklaar
Bravis ziekenhuis
DermaTeam
Boerhaaveplein 1
4624 VT, Bergen op Zoom
Telefoon: 088 706 7374
E-mail: m.inklaar@bravis.nl

De ziekte van Mondor is een scleroserende tromboflebitis van de subcutane venen, meestal van de borstkas.¹ De diagnose wordt met name gesteld op de klinische kernmerken, zoals een subcutane palpabele streng, mogelijk geassocieerd met roodheid, jeuk, oedeem en retractie van de huid.¹ In 50-60% van de gevallen is de ziekte van Mondor idiopatisch, in de overige gevallen is het secundair aan bijvoorbeeld een (chirurgisch) trauma, spierklachten, infecties, een hypercoagulabele status, strakke kleding of zware mammae.^{1,2} De ziekte van Mondor is ook geassocieerd met mammacarcinoom (incidentie

4-12,7%). Er kan daarom aanvullende diagnostiek nodig zijn om een maligniteit uit te sluiten.¹ De ziekte van Mondor heeft een benigne, self-limiting beloop waarbij vaak complete remissie optreedt tussen de twee en vier maanden. Dit maakt dat behandeling vaak niet noodzakelijk is.¹

Wij presenteren twee casus waarbij de ziekte van Mondor van de vena basilica ontwikkelde als complicatie van behandeling met elektromagnetische straling (MiraDry®) voor axillaire hyperhidrose. Voor zover bij ons bekend is deze complicatie niet eerder in de literatuur beschreven.

CASUS

Patiënt 1 was een 26-jarige Kaukasische man die zich presenteerde met axillaire hyperhidrose zonder voorafgaande therapieën. Hij werd behandeld met bilaterale elektromagnetische straling na lokale intradermale anesthesie. Drie weken na de behandeling ontwikkelde hij een strak gevoel en een evidente palpabele streng met minimaal oedeem in de linkeroksel (figuur 1). De klachten traden met name op tijdens het sporten en verdwenen spontaan na drie maanden. Consultatie van een chirurg gaf geen verklaring voor de ontwikkeling van deze streng.



Figuur 1. Linker axilla van patiënt 1.

Patiënt 2 was een 42-jarige Kaukasische man met axillaire hyperhidrose, eerder behandeld met herhaalde intradermale botulinotoxine-injecties. Enkele weken na zijn eerste behandeling met elektromagnetische straling, na intradermale anesthesie, ontwikkelde hij een strakke fibreuze streng in beide oksels (figuur 2). Deze verdwenen spontaan na enkele maanden. Na zes maanden onderging hij een tweede behandeling met elektromagnetische straling, ditmaal met tumescente anesthesie, zonder complicaties (hoewel de hoogste energieniveaus werden gebruikt).

Beide patiënten waren verder gezond en hadden geen medische conditie waardoor zij een hypercoagulabiliteit van het bloed zouden hebben. Beide patiënten hadden een atletische bouw (resp. een vetpercentage van 19% en een BMI van 21,5). Wij vermoeden dat dit gecorreleerd is met het ontwikkelen van de ziekte van Mondor als complicatie van deze behandeling.

DISCUSSIE

Hyperhidrose wordt gekenmerkt door excessief zweten, meer dan noodzakelijk voor de normale thermoregulatie en treft tot 16% van de bevolking.³⁻⁵ Het kan idiopatisch voorkomen, of secundair aan



Figuur 2. Rechter axilla van patiënt 2.

een onderliggende medische conditie of medicijngebruik.^{3,6} Naast de fysieke complicaties heeft het ook een belangrijke negatieve invloed op kwaliteit van leven, vergelijkbaar met ziektebeelden als psoriasis, acne en vitiligo.⁴

De diverse therapeutische opties bevatten onder andere lokale therapie (antiperspirant, aluminium [hydroxy]chloride oplossing/crème, iontopforese of intradermale botulinotoxine-injecties), systemische therapie (anticholinerge middelen) en chirurgische therapie (lokale destructie/verwijderen van de zweetklieren of endoscopische thoracale sympatectomie).^{3,6} Relatief nieuwe behandelopties zijn onder andere patches met micronaalden ter applicatie van botulinotoxine⁶, lasertherapie en behandeling met elektromagnetische straling.³

De elektromagnetische straling produceert warmte die relatief selectief is voor de waterrijke dermis en de zweetklieren, en minder goed wordt geabsorbeerd door het subcutane vet. Aaneneensluitende koeling beschermt de bovenkant van de dermis. Op deze manier wordt de behandeling gericht op het vlak tussen onderkant van de dermis en het subcutane weefsel, waar de zweetklieren zich bevinden. Op dit niveau zorgt de warmte voor irreversibele thermolyse van de eccriene zweetklieren en de geurgerelateerde apocriene zweetklieren.^{4,7} Dit effect is waarschijnlijk permanent, aangezien wordt verondersteld dat zweetklieren alleen tijdens de embryonale fase gevormd worden.⁸

Dit werkingsmechanisme kan verklaren waarom de ziekte van Mondor bij deze behandeling als complicatie is opgetreden. Beide beschreven patiënten hadden een minimale hoeveelheid subcutaan vetweefsel om de warmte te isoleren, wat er waarschijnlijk toe heeft geleid dat de onderliggende vasculaire structuren minder warmtebescherming hadden. Het is evident dat hitte sclerosering van de venen kan veroorzaken, dit mechanisme wordt gebruikt bij de behandeling van veneuze insufficiëntie met end-



oveneuze thermale technieken zoals laser (EVLT), radiofrequente ablatie (RF) en stoombehandeling (SVS). Na deze behandelingen ontstaat er vaak een fibreuze streng, vergelijkbaar met de ziekte van Mondor.⁹ Het gebruik van tumescente (groot volume) anesthesie, zoals gebruikt bij de tweede behandeling van patiënt 2, zorgt voor extra isolatie van de onderliggende structuren.⁹ Deze verdovingstechniek is nu de standaard in onze kliniek.

LITERATUUR

1. Pasta V, D’Orazi V, Sottile D, Del Vecchio L, Panunzi A, Urciuoli P. Breast Mondor’s disease: Diagnosis and management of six new cases of this underestimated pathology. *Phlebology* 2015;30:564-8. doi:10.1177/0268355514553494.
2. Pugh CM, DeWitty RL. Mondor’s disease. *J Natl Med Assoc* 1996;88:359-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/article-retrieve.fcgi?artid=2608091&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
3. Brown AL, Gordon J, Hill S. Hyperhidrosis: review of recent advances and new therapeutic options for primary hyperhidrosis. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:460-5. doi:10.1097/MOP.0000000000000108.
4. Johnson JE, O’Shaughnessy KF, Kim S. Microwave thermolysis of sweat glands. *Lasers Surg Med* 2012;44:20-5. doi:10.1002/lsm.21142.
5. Augustin M, Radtke MA, Herberger K, Kornek T, Heigel H, Schaefer I. Prevalence and disease burden of hyperhidrosis in the adult population. *Dermatology* 2013;227:10-3. doi:10.1159/000351292.
6. Singh S, Davis H, Wilson P. Axillary hyperhidrosis: A review of the extent of the problem and treatment modalities. *Surgeon* 2015;13:279-85. doi:10.1016/j.surge.2015.03.003.
7. Hong HCH, Lupin M, O’Shaughnessy KF. Clinical evaluation of a microwave device for treating axillary hyperhidrosis. *Dermatologic Surg* 2012;38:728-35. doi:10.1111/j.1524-4725.2012.02375.x.
8. Glaser DA, Coleman WP, Fan LK, et al. A randomized, blinded clinical evaluation of a novel microwave device for treating axillary hyperhidrosis: The dermatologic reduction in underarm perspiration study. *Dermatologic Surg* 2012;38:185-91.
9. Chwała M, Szczeklik W, Szczeklik M, Aleksiejew-Kleszczyński T, Jagielska-Chwała M. Varicose veins of lower extremities, hemodynamics and treatment methods. *Adv Clin Exp Med* 2015;24:5-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923081>.

SAMENVATTING

De ziekte van Mondor is een scleroserende tromboflebitis, gekenmerkt door een subcutane fibreuze streng. Deze is meestal gelokaliseerd op de borstkas, maar kan ook op andere lichaamsdelen voorkomen, zoals de bovenste extremiteiten. Wij presenteren twee casus waarbij de ziekte van Mondor zich ontwikkelde als complicatie na een behandeling voor axillaire hyperhidrose met elektromagnetische straling. Dit is een nieuwe behandeloptie, waarbij er thermolyse van de zweetklieren optreedt in het dermale/hypodermale oppervlak.

TREFWOORDEN

ziekte van Mondor – tromboflebitis – axillaire hyperhidrose – elektromagnetische straling

SUMMARY

Mondor’s disease (MD) is a sclerosing thrombophlebitis which presents as a subcutaneous fibrous cord, mainly on the chest but also at other sites such as the upper extremities. We describe 2 cases of MD that started after treatment with an electromagnetic device for axillary hyperhidrosis. This is a novel treatment option for hyperhidrosis, using an electromagnetic signal to cause thermolysis of the sweat glands in the dermal/hypodermal interface.

KEYWORDS

Mondor’s Disease – thrombophlebitis – axillary hyperhidrosis – electromagnetic treatment

Pijnlijk palmair granuloma annulare

A.M.C. Smit¹, T.M. Teune², T. van Meurs³

¹. Arts-assistent, afdeling Dermatologie, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam

². Patholoog, afdeling Pathologie, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam

³. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

A.M.C. Smit
Maasstad Ziekenhuis
Afdeling Dermatologie
Maasstadweg 21, 3079 DZ Rotterdam
E-mail: amcsmit@gmail.com



Figuur 1. Lenticulaire erythematuze papels op rechterhandpalm, deels met annulair aspect.



Figuur 2. Detailopname van de rechterhandpalm.

CASUS

Een 74-jarige vrouw bezocht de polikliniek dermatologie met sinds tien dagen acuut ontstane pijnlijke, soms jeukende, erythematuze afwijkingen aan de handpalmen en vingertoppen. De voorgeschiedenis vermeldde diabetes mellitus type 2, hypertensie en een CVA. Zij gebruikte simvastatine, esomeprazol, losartan/hydrochlorothiazide, carbasalaatcalcium en metformine. De laesies op de handen waren reeds een week behandeld met een- tot tweemaal daags Ibaril® crème zonder verbetering.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij op de palmaire zijde van de beide handen multipele lenticulaire erythematuze papels, waarvan sommige met een annulair aspect (figuur 1 en 2). Onze differentiële diagnose omvatte onder andere erythema exsudativum multiforme en een paraviraal exantheem.

Histologisch onderzoek

We namen een huidbiopsie af van de rechterhandpalm. Dit toonde een deels granulomateuze ontsteking zonder necrose, met histiocytën en reuscellen deels rondom gebieden met necrobiose en geringe mucinedepositie gelegen (figuur 3 en 4).

Diagnose

Op basis van het klinische beeld, en met name op basis van het biopsie stelden wij de diagnose pijnlijk palmair granuloma annulare.

BELOOP

Het topicale corticosteroïd werd na een maand gestaakt bij het uitblijven van effect. Ten tijde van de polikliniekbezoeken bleef zij pijnklachten aangeven en was het erytheem aan de handen onveranderd. Vanwege de aanhoudende pijnklachten die met name in de vingertoppen bestonden, werd nog een neurologische analyse verricht. Op het EMG waren geen aanwijzingen voor een polyneuropathie of carpaletunnelsyndroom. Ruim een half jaar later waren de klachten en het erytheem spontaan afgenoemd.

BESPREKING

Granuloma annulare is een goedaardige inflammatoire aandoening die voor het eerst werd beschreven



aan het eind van de negentiende eeuw. Ondanks het feit dat dit ziektebeeld al geruime tijd bekend is, weten we nog altijd weinig over de etiologie. Er worden onder andere associaties genoemd met trauma, insectenbitten en virale infecties, maar voor alle is onvoldoende bewijs.

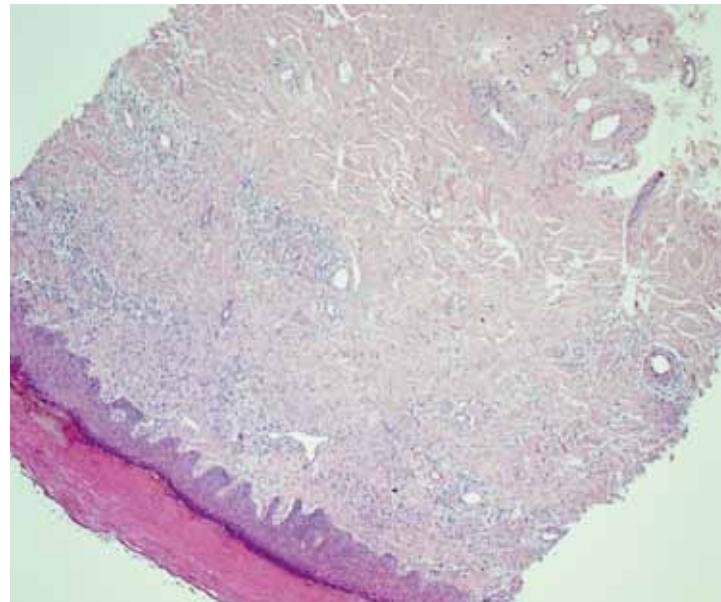
De klassieke presentatie van granuloma annulare bestaat uit erythematuze papels en plaques, vaak enigszins annulair gerangschikt op de dorsale zijde van de acra. Daarnaast komt het ook voor op de benen, armen en rond de gewrichten. Het komt meer bij vrouwen voor dan bij mannen, met een 2:1 ratio.

Granuloma annulare gaat meestal spontaan binnen twee jaar in regressie. Gezien het zelflimiterende karakter is de behandeling gericht op het bestrijden van eventuele symptomen zoals jeuk en het verbeteren van het cosmetisch aspect. Dit kan geprobeerd worden met sterke topische of intralesionale corticosteroïden of cryotherapie. Tevens worden fumaazuur, nicotinamide en hydroxychloroquine genoemd als therapeutische opties.¹

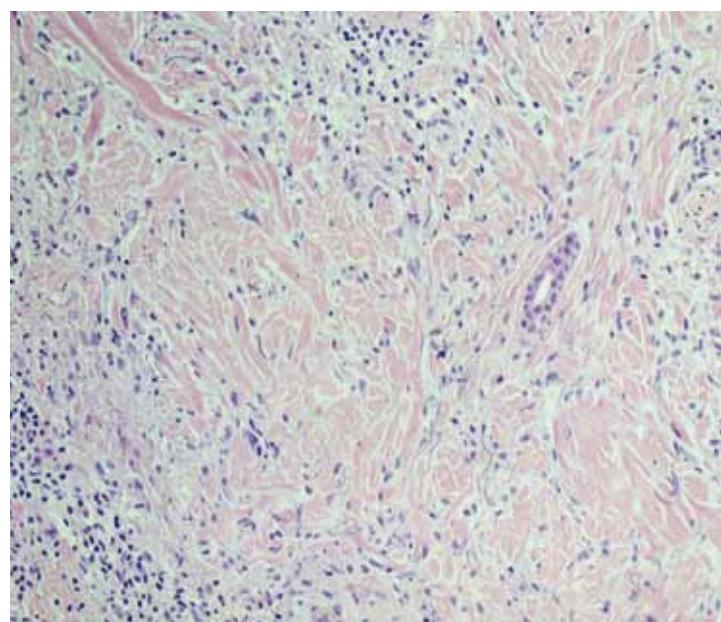
De laesies zijn vaak asymptomatisch. Onze patiënt had echter pijnlijke laesies op de handpalmen. In de literatuur zijn vijf artikelen gevonden over pijnlijk granuloma annulare en palmaire granuloma annulare. Hierin werden in totaal veertien casus beschreven, waarbij er in ieder geval in tien patiënten granuloma annulare op de handpalm voorkwam.²⁻⁵ Tevens werd in tien casus beschreven dat de patiënt last had van pijn.¹⁻⁴ In zes casus was de afwijking zowel op de handpalm aanwezig alsook pijnlijk.²⁻⁴ Deze pijnlijke variant van granuloma annulare lijkt op basis van de literatuur niet af te wijken van de reguliere variant wat betreft beloop en behandeling. Wel wordt er genoemd dat atypische presentaties van granuloma annulare een mogelijke associatie hebben met de ontwikkeling van een lymfoom.⁶ Omdat onze patiënt pijnlijke afwijkingen op de handpalmen had, dachten wij in eerste instantie in onze differentiële diagnose niet aan granuloma annulare. Het leerpunt van deze casus is daarom dat het belangrijk is om bij dergelijke pijnlijke afwijkingen aan de handen voor de differentiële diagnose te denken aan granuloma annulare.

LITERATUUR

- Brey NV, Malone J, Callen JP. Acute-onset, painful acral granuloma annulare: a report of 4 cases and a discussion of the clinical and histologic spectrum of the disease. *Arch Dermatol* 2006;142:49-54.
- Huh JW, Jeong YI, Choi KH, Park HJ, Jue MS. A Case of Acute-Onset, Painful Acral Granuloma Annulare. *Ann Dermatol* 2016;28:119-20. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.119. Epub 2016 Jan 28.
- Gutte R, Kothari D, Khopkar U. Granuloma annulare on the palms: a clinicopathological study of seven cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:468-74. doi: 10.4103/0378-6323.98078.
- Stewart LR, George S, Hamacher KL, Hsu S. Granuloma annulare of the palms. *Dermatol Online J* 2011;17:7.
- Hsu S, Lehner AC, Chang JR. Granuloma annulare localized to the palms. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(2 Pt 2):287-8.
- Barksdale SK, Perniciaro C, Halling KC, Strickler JG. Granuloma annulare in patients with malignant lymphoma: clinicopathologic study of thirteen new cases. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:42-8.



Figuur 3. HE-kleuring, vergroting 5x: discreet granulomatous aandoende ontsteking met name superficieel.



Figuur 4. HE-kleuring, vergroting 40x: detail van de histiocytaire ontsteking rondom necrobiotisch veranderd collageen met discreet mucine.

**SAMENVATTING**

Granuloma annulare is een goedaardige, vaak asymptomatische en zelflimiterende inflammatoire aandoening die zich meestal presenteert met erythematous papules en plaques op de acra. Deze casus laat een minder bekende variant van deze ziekte zien waarbij er pijnlijke laesies op de palmaire zijde van de handen zijn.

TREFWOORDEN

pijnlijk – palmair – granuloma annulare

SUMMARY

Granuloma annulare is a benign inflammatory disease which is often asymptomatic and self-limiting and most often characterised by erythematous papules and plaques localized on the acral sites. This case of painful lesions on the palms is a less known variant of granuloma annulare.

KEYWORDS

painful – palmar – granuloma annulare

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen.



CRITICAL APPRAISED TOPIC

Is tacrolimus zalf 0,1% veilig voor kinderen met constitutioneel eczeem vanaf 2 jaar?

E. Brand¹, M. Bloemen¹, TM. Le², M. de Graaf²

¹. Dermatoloog in opleiding, afdeling dermatologie, UMC Utrecht

². Dermatoloog, afdeling dermatologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

Emiel Brand

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Afdeling Dermatologie/Venereologie/Allergologie
Postbus 85500, 3508 GA UTRECHT
E-mail: e.j.l.brand-5@umcutrecht.nl

Naast topische corticosteroïden kan tacrolimus zalf worden gebruikt voor de behandeling van eczeem. Zeker op gebieden waarbij de huid relatief dun is, kan voor tacrolimus zalf worden gekozen, omdat het in tegenstelling tot topische corticosteroïden op de langere termijn geen huidatrofie veroorzaakt. Tacrolimus zalf (Protopic®, Fujisawa) is sinds 2000 in Nederland verkrijgbaar in twee doseringen: 0,03% en 0,1%. Het is een lokale calcineurineremmer, in de literatuur ook wel lokale immunomodulator (TIM) genoemd. Het remt de calciumafhankelijke signaaltransductie in T-cellen, waardoor de transcriptie en synthese van diverse cytokinen wordt verhinderd. Uit onderzoek is gebleken dat voor constitutioneel eczeem tacrolimus zalf 0,1% superior is ten opzichte van de 0,03% zalf.¹ Echter, het *Farmacotherapeutisch kompas* vermeldt dat tacrolimus zalf 0,1% pas vanaf de leeftijd van zestien jaar mag worden gebruikt. Daarom werd onderstaande vraag geformuleerd voor een critical appraised topic (CAT).

VRAAG

Is tacrolimus 0,1% zalf veilig voor kinderen met constitutioneel eczeem tussen de twee en zestien jaar?

WAT ZIJN DE AANBEVELINGEN UIT RICHTLIJNEN EN FARMACOTHERAPEUTISCHE BRONNEN?

De Food and Drug Administration (FDA) geeft aan dat alleen tacrolimus zalf 0,03% mag worden

gebruikt bij kinderen van twee tot en met vijftien jaar.² Bij dit advies werd in 2005 een waarschuwing afgegeven. Hierin heeft de FDA toen een advies gegeven ten aanzien van het potentiële risico op maligniteit bij het gebruik van tacrolimus zalf. Het zou gaan om negentien *post-marketing cases*; negen lymfomen en tien cutane tumoren, waarvan zeven in het gebied waar tacrolimus zalf was aangebracht. Het risico is onduidelijk en daarom adviseert de FDA om tacrolimus zalf met terughoudendheid te gebruiken, enkel on-label en als andere middelen niet werken en/of niet worden getolereerd.³ Dit advies is gebaseerd op informatie van dierenstudies, casereports en het werkingsmechanisme van het product. De FDA concludeert dat het wellicht meer dan tien jaar zal duren voordat hier op basis van humane studies meer duidelijkheid over kan wor-den verschaffen.

De richtlijn *Constitutioneel eczeem* van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) neemt het advies van de Amerikaanse FDA over wat betreft het gebruik van tacrolimus zalf 0,1% bij kinderen, namelijk dat tacrolimus zalf 0,1% pas vanaf zestien jaar mag worden voorgeschreven. Kinderen tussen twee en zestien jaar mogen enkel tacrolimus zalf 0,03% gebruiken.⁴

Het *Farmacotherapeutisch kompas* en het kinderformularium geven beide aan dat het gebruik van tacrolimus zalf 0,1% pas vanaf zestien jaar respectievelijk achttien jaar mag worden voorgeschreven.^{5,6} In de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) staat tevens vermeld dat tacrolimus zalf 0,1% pas vanaf de leeftijd van zestien jaar mag wor-den gebruikt.⁷

PUBMED SEARCH

Op Pubmed werd met de volgende zoektermen gezocht naar relevante artikelen (laatste search 16-11-2016): ((protopic 0,1%) OR (tacrolimus 0,1%)) AND (children OR (pediatric patients)) AND safety AND (atopic dermatitis). Dit leverde vijftig artikelen op.



Hiervan was er één cochrane review van Martins et al.⁸ en één meta-analyse van Huang et al.⁹

Cochranereview en systematische review

In de cochrane review⁸ werden gerandomiseerde gecontroleerde trials tot juni 2015 geïncludeerd waarbij er werd gekeken naar matig tot ernstig constitutioneel eczeem bij kinderen en volwassenen en het gebruik van tacrolimus zalf in elke dosering. Uiteindelijk werden er 20 artikelen met in totaal 5885 patiënten beoordeeld. De bijwerking brandend gevoel werd het meest frequent beschreven (RR 2,48, 95% CI 1,96-3,14, 5 studies, 1883 patiënten). Bij 7 artikelen werd de follow-up vermeld (variërend van 3 weken tot 6 maanden). De kans op huidinfecties was niet verschillend tussen patiënten die topische corticosteroïden of tacrolimus zalf gebruikten. Alle gemelde bijwerkingen waren mild en voorbijgaand en er werden geen ernstige bijwerkingen gevonden in zowel de tacrolimus-zalfgroep, als de topische-corticosteroïdengroep (indien wel aanwezig, dan was er geen verband met de behandeling). De trials toonden aan dat er amper systemische absorptie van tacrolimus zalf (gemiddeld < 1 ng/ml) was en er werden geen lymfomen gezien. Dit werd alleen bij enkele caserreports beschreven. In de cochrane review werd geconcludeerd dat er daarbij geen direct causaal verband aanwezig was. Tevens rees de vraag of er bij sommige casus niet vanaf het begin al sprake was van cutane lymfomen. De conclusie van de cochrane review is dat tacrolimus zalf 0,03% en 0,1% veilig zijn voor kinderen en er geen verdenking is op een verhoogde kans op maligniteit. In verband met het gebrek aan data (met name ten aanzien van gedegen onderzoeken met een langere – meer dan 10 jaar - follow-up) is het advies: voorzichtigheid geboden bij behandeling. In een meta-analyse van Huang et al.⁹ uit 2015 werden artikelen geïncludeerd van 1990 tot en met 2015, waarbij er werd gekeken naar de effectiviteit en bijwerkingen van tacrolimus zalf 0,03% en 0,1% en pimecrolimus zalf 1% en vehicle bij kinderen met constitutioneel eczeem. Uiteindelijk zijn er 19 gerandomiseerde gecontroleerde trials overgebleven van de 163 gevonden studies. 14 gerandomiseerde gecontroleerde trials waren ook daadwerkelijk dubbelblind uitgevoerd, met een follow-upduur van 3 weken tot 1 jaar. Huang et al. concludeerden dat tacrolimus zalf 0,1% veilig is voor kinderen, maar dat enige voorzichtigheid is geboden en de conditie van patiënt in overweging moet worden genomen. Het is helaas onduidelijk waarom de auteurs aangeven dat er enige voorzichtigheid is geboden.

Overige relevante artikelen

De Pubmed search leverde nog andere relevante artikelen op, die niet zijn meegenomen in de cochrane review en systematic review zoals hierboven beschreven. De resultaten van de belangrijkste studies die relevant zijn voor deze CAT volgen hieronder.

Kang et al.¹⁰ includeerden 255 kinderen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem in de leeftijd 2 tot

en met 15 jaar uit 31 centra. De kinderen werden 2 keer per dag met tacrolimus zalf 0,1% behandeld. De groep werd op week 0, week 1, maand 3, 6, 9 en 12 gecontroleerd. Er werd gemiddeld 2,2 gram/dag gebruikt. Van de 255 kinderen maakten er in totaal 66 de studie niet af. Bij 10 kinderen was dit vanwege de bijwerkingen. De bijwerkingen die werden gevonden waren: brandende huid (25,9%), jeuk (23,1%), huidinfecties (11,4%) en griepeachtige verschijnselen (34,5%). De bloedonderzoeken (bloedbeeld, nierfunctie, leverfunctie, elektrolyten, glucose en IgE) waren niet verschillend tussen baseline en controle op 6 en 12 maanden. Er werd geconcludeerd dat tacrolimus zalf 0,1% - in elk geval 12 maanden – veilig kan worden gebruikt bij kinderen tussen de 2 en 16 jaar.

Bij een studie van Tan et al.¹¹ werden 236 patiënten uit Canada met constitutioneel eczeem geïncludeerd vanaf de leeftijd van 2 jaar. In de studiegroep waren 82 kinderen tussen de leeftijd van 2 en 16 jaar. De patiënten smeerd 2 keer per dag tacrolimus zalf 0,1% gedurende 6 maanden. De follow-upperiode was 6 maanden. 32% van de kinderen kreeg een huidinfectie: 2 kinderen moesten worden opgenomen in verband met cellulitis en recidiverend hevig geïmpetigneerd eczeem. 2 kinderen stopten voortijdig met de studie, 1 daarvan was het kind met cellulitis ter plaatse van het behandelde gebied. Het artikel vermeldt niet of er een verband was met het gebruik van de tacrolimus zalf. Er werd geconcludeerd dat tacrolimus zalf 0,1% veilig is en goed wordt getolereerd bij kinderen ouder dan 2 jaar over een periode van 6 maanden.

In de studie van Remitz et al.¹² werd er specifiek gekeken naar de veiligheid van tacrolimus zalf 0,03% en 0,1% bij kinderen tussen de twee en vijftien jaar met matig tot ernstig constitutioneel eczeem. In de eerste twee weken gebruikten alle patiënten twee keer per dag tacrolimus zalf 0,03% en bij onvoldoende effect werd er volgens gestart met twee keer per dag tacrolimus zalf 0,1%. De follow-upduur was twaalf maanden en nadat elke drie maanden indien nodig (laatste controle na dertig maanden). In totaal verlieten zestien kinderen (3,4%) de studie in verband met bijwerkingen. De bijwerkingen waren pruritus (30,3%), brandend gevoel (28,1%) en huidinfectie (27%). Er werd geconcludeerd dat tacrolimus zalf 0,03% en 0,1% veilig is bij kinderen tussen de twee en vijftien jaar met constitutioneel eczeem voor de duur van dertig maanden.

In een multicenter (39 centra) studie van Reitamo et al.¹³ werden 728 patiënten met constitutioneel eczeem geïncludeerd. Daarbij werden er 2 groepen gevormd; kinderen tussen de 2 en 15 jaar en ouder dan 16 jaar. Beide groepen werden behandeld met tweemaal daags tacrolimus zalf 0,1%. De totale follow-up was 4 jaar en de behandeling werd 1 week na totale remissie gestopt. In totaal werden er 4389 bijwerkingen geregistreerd bij 690 patiënten. De top drie bijwerkingen bestonden uit; brandend gevoel (37,3%), grieperig gevoel (23,3%) en huidinfecties (21,4%). Daarbij was er geen duidelijk verschil tus-



sen de groep met kinderen van 2 tot 15 jaar en de groep vanaf 16 jaar. Bloedonderzoek toonde geen klinisch relevante veranderingen. Geconcludeerd werd dat tacrolimus zalf 0,1% veilig is gedurende 4 jaar bij kinderen tussen de 2 en 16 jaar. Het bijwerkingenpatroon is tussen kinderen en volwassenen nagenoeg gelijk.

In 2006 schreven Spergel et al.¹⁴ een review naar aanleiding van de waarschuwing van de FDA in 2005. In deze review wordt uitleg gegeven over de ratio van deze waarschuwing. Er is bezorgdheid vanuit de FDA dat topische calcineurineremmers de kans op een maligniteit kunnen vergroten. Deze bezorgdheid komt voort uit de transplantatiepopulatie, waarbij orale calcineurineremmers (met daarbij hoge systemische dosis) voor T-celsuppressie zorgt. In dierenstudies blijkt dat de carcinogeniteit dosis-afhankelijk is. Daarbij dient te worden vermeld dat er bij deze dierenstudies orale tacrolimus en pimecrolimus in een ethanoloplossing werden gebruikt. Dit heeft als gevolg dat de serumconcentraties 26 keer en 47 keer hoger (respectievelijk tacrolimus en pimecrolimus) zijn dan bij gebruik van de orale calcineurineremmers die bij mensen worden gebruikt. Verder is er gekeken naar artikelen die serumconcentratie tacrolimus hebben onderzocht na topische behandeling. Daarbij blijkt dat de serumconcentratie na topische tacrolimus gemiddeld dertig keer minder is dan bij orale behandeling. Daarbij dient te worden vermeld dat de T-celgemedieerde afweerrespons niet lijkt te worden beïnvloed door het gebruik van tacrolimus 0,1% zalf bij kinderen.¹⁵

Rustin et al.¹⁶ geven in hun review van 2007 aan dat de waarschuwing van de FDA over de kans op maligniteit bij gebruik van topische tacrolimus gebaseerd is op enkele casereports, dierenstudies met blootstelling aan zeer hoge dosis en data van transplantatiepatiënten met systemisch tacrolimus. Verder vermeldt de review dat er op basis van de beschikbare literatuur minimaal tot geen systemische opname na topicaal gebruik is aangetoond. Langtermijnstudies met topische tacrolimus op muizen lieten geen verhoogd risico op maligniteiten zien.

De auteurs rapporteren dat er geen enkel bewijs is dat de wereldwijd 5,4 miljoen tacrolimus-zalfgebruikers (kinderen en volwassenen) een verhoogde kans hebben op het krijgen van kanker.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK

Op basis van de beschikbare literatuur kan worden geconcludeerd dat tacrolimus zalf 0,1% veilig is voor kinderen van twee tot zestien jaar. De meest voorkomende bijwerkingen zijn jeuk en een branderig gevoel. Voor deze bijwerkingen dienen kinderen/ouders te worden gewaarschuwd. De kans op huidinfectie lijkt niet verhoogd in vergelijking met het gebruik van topische corticosteroïden. Ten aanzien van de verhoogde kans op maligniteiten (de reden waarom FDA adviseert om tacrolimus zalf 0,1% niet bij kinderen voor te schrijven) ontbreekt er duidelijk bewijs. Er zijn echter ook onvoldoende

studies naar het gebruik van tacrolimus zalf 0,1% bij kinderen met een lange follow-upduur waarmee het FDA-advies geheel ontkracht kan worden. Het zal minstens tien jaar duren voordat retrospectieve studies dit bewijs kunnen leveren. Tot die tijd is er enige voorzichtigheid geboden bij het langdurig (jarenlang) voorschrijven van tacrolimus zalf 0,1% voor grote oppervlakken bij kinderen tussen de twee en zestien jaar.

LITERATUUR

1. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:547-55.
2. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm088996.pdf>
3. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126497.htm>
4. <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Richtlijn-Constitutioneel-Eczeem-2014.pdf>
5. <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/t/tacrolimus-bij-huidaandoeningen>
6. <https://www.kinderformularium.nl/#geneesmiddel/503/tacrolimus-cutaan>
7. http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::Po_DOMAIN,Po_LANG,P3_RVG1:H,NL,72256
8. Martins, et al. Topical tacrolimus for atopic dermatitis, *The Cochrane library* 2015.
9. Huang, et al. Efficacy and Safety of Tacrolimus versus Pimecrolimus for the treatment of atopic dermatitis in children: a network meta-analysis. *Dermatology* 2015;23:41-9. doi: 10.1159/000381948.
10. Kang et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *JAAD* 2001;44(1 Suppl):S58-64.
11. Tan et al. Safety and efficacy of tacrolimus ointment 0,1% (Protopic) in atopic dermatitis: a Canadian open-label multicenter study. *J Cut Med Surg* 2004;8:231-9.
12. Remitz, et al.; Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol* 2007;87:54-61.
13. Reitamo, et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0,1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol* 2008;159:942-51. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08747.x.
14. Spergel et al. Safety of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: evaluation of the evidence. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:270-4.
15. Ringer Ellingson A, et al. Stereological quantification of lymphocytes in skin biopsies from atopic dermatitis patients. *Acta Derm Venereol* 2001;81:258-62.
16. Rustin et al. The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: a review. *Br J Dermatol* 2007;157:861-73. *Epub 2007 Sep 13.*

QUIZ

Dermatoscopie

K.R. Haemers¹, N.A. Kukutsch²¹. Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden**Correspondentieadres:**

Dr. N.A. Kukutsch

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

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

De afgelopen jaren hebben we het hele spectrum van de dermatoscopie, variërend van gepigmenteerde tot niet-gepigmenteerde laesies, laten passeren.

De komende reeks bestaat uit een aantal uitdagende, soms verrassende casus waarbij we op basis van kliniek en dermatoscopie ruimte willen bieden voor discussie over de diagnostiek en het verder te volgen beleid.

CASUS 10

Een 79-jarige patiënt met multipele non-melanoma huidmaligniteiten en premaligniteiten in de voorgeschiedenis presenteert zich met een scherp begrenste donkerbruine, erythematouze laesie ter plaatse van het laterale rechter bovenbeen.

1. Welke dermatoscopische structuur/structuren herkent u?
2. Wat is uw diagnose?
3. Wat is uw beleid?



Figuur 1. Overzichtsopname.



Figuur 2. Macroscopische opname.



Figuur 3. Dermatoscopische opname.



DERMATOLOGIE IN BEELD

Steenvisverwonding

A.D. Vredenborg¹, M.J.M. de Rooij²

¹. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, MUMC, Maastricht

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VieCuri MC, Venlo

Correspondentieadres:

Astrid Vredenborg

E-mail: Astrid.Vredenborg@mumc.nl

Een 37-jarige man presenteerde zich met klachten van een pijnlijke, gezwollen rechtervoet en een griepelijker gevoel. De klachten waren drie dagen geleden begonnen toen hij op Curaçao bij het zwemmen op een steenvis had gestapt. Acute maatregelen waren direct ter plaatse genomen door de voet met heet water te spoelen.

Bij lichamelijk onderzoek werd pitting oedeem van rechteronderbeen en -voet gezien, pijnlijk bij aanraking (figuur 1). De plantaire zijde van de voet vertoonde een drietal gaatjes zonder corpus alienum. Tevens was enige vesikelvorming zichtbaar (figuur 2).

Een trombosebeen werd met echografisch onderzoek uitgesloten. Behandeling met clobetasol crème en compressief verband werd gestart. Ter pijnreductie werd 3 dd 500 mg paracetamol geadviseerd. Na vier dagen had patiënt geen klachten meer. Na zes weken kon ook compressietherapie worden gestaakt.

De steenvis (*Synanceia spp.*) is genoemd naar zijn camouflage die op stenen en rotsen lijkt en heeft scherpe stekels op zijn dorsale vin die gifklieren bevatten (figuur 3). Bij verticale druk geven de klieren gif af. Meestal gebeurt dit doordat mensen aan of op het strand per ongeluk op de steenvis gaan staan. Het gif uit de stekels veroorzaakt een toename in de vasculaire permeabiliteit en werkt neuro- en myotoxisch. De punten van de stekels kunnen afbreken en in de huid achterblijven. Hierdoor kunnen pijnlijke abscessen, ulcera en cellulitis ontstaan maar ook lymfoedeem en lymfangitis zijn beschreven. Initiële behandeling bestaat uit het spoelen met heet water (rond 45 °C) en pijnstilling. Het hete water neutraliseert het gif. In ernstiger gevallen kan een tegengif nodig zijn. Behandeling met tetanusprophylaxe wordt geadviseerd omdat *Clostridium tetani* makkelijker kan infecteren via open wonden. Over de meerwaarde van compressietherapie is geen literatuur bekend.

Diagnose

Steenvisverwonding.



Figuur 1. Zwelling van het rechteronderbeen.



Figuur 2. Rechtervoet met vesikelvorming.



Figuur 3. Steenvis (*Synanceia spp.*).
(bron: Wikipedia.org).

KUNST IN DE DERMATOLOGIE

Jicht in de kunst

J. Toonstra

Dermatoloog, Amersfoort

Correspondentieadres:

Johan Toonstra

E-mail: johan.toonstra@gmail.com

Jicht is al sinds de oudheid bekend. Het oudste document over de ziekte zou uit Egypte afkomstig zijn, daterend van 2600 v. Chr. met een beschrijving van artritis van de grote teen. Hippocrates (460-377 v. Chr.) beschreef rond 400 v. Chr in zijn *Aforismen* ook al de ziekte in het hoofdstuk over de gewrichten waarbij hij opmerkte dat eunuchen niet aan jicht of kaalhoofdigheid lijden en dat de vrouw niet lijdt aan jicht tot de menstruatie ophoudt. In 1683 beschreef Thomas Sydenham, een Engelse arts in zijn *Tractatus de podagra et hydrope*, hoe de ziekte zich deed gelden in de vroege ochtend, vooral bij oudere mannen: "Jichtpatiënten zijn over het algemeen oude mannen of mannen die zich in hun jeugd zo hebben uitgeput dat zij voortijdig oud zijn geworden, door losbandig gedrag dat veelal bestaat uit te vroege en bovenmatige uitspattingen van wel-lust en soortgelijke uitputtende passies. Het slachtoffer gaat naar bed en slaapt gezond. Om ongeveer twee uur 's nachts wordt hij wakker door hevige pijn in de grote teen, in sporadische gevallen in de hiel, enkel of wreef". De Nederlander Antonie van Leeuwenhoek beschreef in 1679 als eerste de kristallen bij jicht uit een telkens opnieuw doorbrekende



Figuur 1. Henry VIII, koning van Engeland, was een bekende jichtlijder. Portret door Hans Holbein de Jonge ca 1536/37. Madrid Museo Thyssen-Bornemisza.



Figuur 2. A self-indulgent man afflicted with gout: the pain is represented by a demon burning his foot. Gekleurde lithogram door G. Cruikshank, 1818. Wellcome Library London. Wikimedia Commons.

tophus. Hij spreekt over "lange doorschijnende figuertgens, veele aan beide de ejndenen spits toe lopende" te vergelijken met "stuckjens hair uijt de staert van een paert".¹

Jicht werd vroeger ook wel podagra genoemd waarbij men podagra beschouwde als de dochter van Bacchus en Venus. Doordat rijke lieden wijn, vooral "rinsche" wijn dronken werd podagra ook wel "rijkeluiden-ziekte" genoemd. "Blauw jan" moest zich vooral behelpen met bier en water en had daaroor geen last. Jicht was daarom vooral een ziekte van de adel (*king of diseases and disease of the kings*). Bekende lijdenden aan jicht waren Henry VIII (figuur 1), Erasmus en Herman Boerhaave. In Engeland maar ook in Nederland was er een sterke toename van jicht tussen de zeventiende en twintigste eeuw.



Men schreef dit onder meer toe aan loodvergiftiging maar recent is ook aandacht gevraagd voor het sterk toegenomen gebruik van suiker in die periode.² Suiker heeft een urinezuurverhogend effect. De laatste jaren is er een duidelijke toename van jicht door excessief eten en drinken (een toename van 61% in vier jaar tijd in Engeland).³ Obesitas is de brandstof voor een terugkeer van jicht.

Jichtlijders zijn veelvuldig afgebeeld op oude prenten en schilderijen. Vaak als gezette adellijke figuren na een copieuze maaltijd met wijn of port die dan aansluitend een jichtaanval krijgen. Een fraai voorbeeld hiervan is afgebeeld in figuur 2. De pijn is afgebeeld als een duivel die een pook met een gloeiende kool tegen zijn voet houdt. Op het schilderij aan de muur is de uitbrekende Vesuvius uitgebeeld als symbool voor de naderende pijnerup tie. Een bekende afbeelding van hoe heftig een jichtaanval kan zijn is treffend weergegeven in de prent van James Gillray uit 1799 (figuur 3). Niet alleen in prent of schilderij is jicht afgebeeld maar ook in porselein (figuur 4).

LITERATUUR

1. Leeuwenhoek A van. *Alle de brieven. Deel 3: 1679-1683.* N.V. Swets & Zeitlinger, Amsterdam 1948 via de digitale bibliotheek voor de Nederlandse letteren (www.dbl.nl.org).
2. Rivard C, Thomas J, Lanaspa MA, Johnson RJ. Sack and sugar, and the aetiology of gout in England between 1650 and 1900. *Rheumatology* 2013;52:421-6.
3. <http://www.news-medical.net/news/20120717/Why-is-the-incidence-of-gout-increasing.aspx> (17 juli 2012).



Figuur 3. Acute jichtaanval. *The Gout* door James Gillray, gepubliceerd 14 mei 1799. Wikimedia Commons.



Figuur 4. Beeldje van porselein van een man met zijn gezin, ondersteund door zijn vrouw, tijdens een jichtaanval. Gemaakt in Meissen, Dresden, collectie Wellcome.



IN MEMORIAM

Prof. dr. Arnold Oranje, 1948-2016

Met grote droefheid hebben wij kennis genomen van het zeer plotselinge overlijden van professor dr. Arnold P. Oranje op woensdag 19 oktober 2016. Arnold Oranje volbracht zijn studie geneeskunde aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam. In 1979 voltooide hij in het Erasmus MC zijn opleiding in de Dermatologie en Venereologie. Hij werd staflid op de afdeling Dermatologie en begon als consultant in het Sophia Kinderziekenhuis. Dit consultentschap bouwde hij in de daarop volgende jaren uit tot een volwaardige afdeling Kinderdermatologie van internationale allure. Als een buitengewoon goed clinicus wist hij met ongeëvenaard enthousiasme en een bodemloze energie excellente patiëntenzorg te combineren met een passie voor onderwijs en onderzoek. In 2005 werd hij in Rotterdam de eerste hoogleraar Kinderdermatologie in Nederland. Naast zijn werkzaamheden in het ziekenhuis was Arnold actief in diverse nationale en internationale gremia. Hij was onder andere medeoprichter en secretaris van de Nederlandse Vereniging voor de Studie van Seksueel Overdraagbare Aandoeningen, oprichter en voorzitter van de Vereniging voor Kinderdermatologie, en secretaris (1990-1996) en voorzitter (1996-1999) van de European Society for Pediatric Dermatology (ESPD).



Foto: Dermici

ONDERWIJSMOMENTEN

Kennisoverdracht heeft altijd een grote rol gespeeld in de loopbaan van Arnold Oranje. Tijdens zijn dagelijkse werkzaamheden maakte hij te pas en te onpas tijd vrij voor onderwijsmomenten ten behoeve van de mensen om hem heen. Hij was daarnaast zeer actief binnen het curriculum Dermatologie van de Erasmus Universiteit en de opleiding van de co- en arts-assistenten in het Erasmus MC. In 1993 begon hij met de organisatie van de cursus 'Diagnostiek en Therapie in de Kinderdermatologie'. In deze cursus stond het belang van een multidisciplinaire samenwerking voor de behandeling van kinderen met een huidafwijking centraal. Met name de samenwerking tussen dermatoloog en kinderarts. 'Schoenmaker, houd je bij je leest', was voor hem een belangrijk motto in zijn wens kinderen met een huidziekte te geven wat ze verdienken: de best mogelijke behandeling uitgevoerd door dokters, of andere medewerkers in de gezondheidszorg, met de juiste expertise. Hij kende als geen ander zijn grenzen en zocht, in het belang van zijn patiënt, samenwerking met anderen wanneer die grenzen overschreden werden. Internationaal zette Arnold ons land stevig op de kaart van de Kinderdermatologie. In 1996 was hij de motor achter de organisatie van het vijfde congres van de ESPD in Rotterdam. In 2003 volgde in dezelfde stad het internationale lustrumcongres Dermatology from young to old, en in 2013 de Summer School van de ESPD. Deze Summer School viel samen met de 20e verjaardag van de cursus Diagnostiek en Therapie in de Kinderdermatologie en een internationaal symposium over hemangiomen ter opluistering van het 20-jarig bestaan van de Werkgroep Vasculaire afwijkingen Rotterdam (WEVAR) die Arnold Oranje samen met kinderarts Peter de Laat en kinderchirurg Gerard Madern had opgericht in het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis.

WETENSCHAPPELIJKE ERFENIS

Ook op wetenschappelijk gebied laat Arnold een grote erfenis na: hij heeft meer dan 400 wetenschappelijke artikelen gepubliceerd, ten minste 246 hiervan zijn opgenomen in Web of Science (H-index 34) en 267 in Embase. Hij was mederedacteur van het internationaal toonaangevende Textbook of Pediatric Dermatology - Harper, Oranje & Prose uit 2000 en 2006 en hij zou de senior redacteur



voor de hernieuwde geplande editie in 2017 zijn. Hij was redacteur van het Nederlands Handboek Kinderdermatologie en (mede) editor van verschillende internationale tijdschriften, waaronder *Pediatric Dermatology*. Vermeldingswaardig is ook zijn proefschrift over gonokokkenserologie.

KINDERDERMATOLOGIE

Een belangrijk deel van Arnold zijn leven stond in het teken van de kinderdermatologie. In een interview dat hij in 2013 gaf voor het magazine *Huid & Haar*, reageerde Arnold als volgt op de vraag: ‘Wat behelst het vak kinderdermatologie?’

“Kinderdermatologie is een vak op de scheidslijn van dermatologie en kindergeneeskunde. Het probleem dat zich daarbij voordoet, is dat kinderartsen weliswaar alles weten over groei, stofwisseling en genetische ziekten, maar ze hebben te weinig ‘knowhow’ van de dermatologie. Dermatologen weten natuurlijk alles van huidaandoeningen, maar missen de algemene kennis van kindergeneeskunde en beseffen te weinig wat ze niet weten: de specifieke manier waarop huidaandoeningen zich manifesteren op de kinderleeftijd. Dat laatste minpuntje geldt ook voor kinderartsen.”

“Een echte kinderdermatoloog weet dus veel van beide medische disciplines. In de Verenigde Staten is kinderdermatologie een erkend en volwaardig specialisme. In Europa is dat helaas mislukt, ondanks jarenlange inspanningen. Ik was voorzitter van een Europese werkgroep die dat beroepsprofiel zou uitwerken, analoog aan het Amerikaanse profiel dat als een ‘standaard’ te beschouwen is. Het heeft mij in Nederland ook ontrecht veel weerstand opgeleverd. Sommigen in Nederland hadden nog nooit van kinderdermatologie gehoord en konden het woord niet uitspreken.”

“Kinderen van nu zijn de volwassenen van de toekomst, dus je moet erg zorgvuldig omgaan met hun welzijn, en heel goed voor ze zorgen”, aldus Arnold. En ook: “Kinderen zijn geen kleine volwassenen: de kinderdermatologie vergt speciale kennis en expertise”. Dit ervaar je pas echt als je in de gelegenheid bent geweest om de grote variëteit in dermatologische aandoeningen bij kinderen zelf te zien.

WAARDERING

Ontzettend veel patiënten en collega’s, van dichtbij maar ook ontelbare van zeer ver, over de gehele wereld, wisten Arnold te vinden. Arnold nam altijd tijd voor patiënten, voor collega’s, voor studenten. Hij was ook zeer betrokken bij verschillende patiëntenverenigingen. De laatste jaren in het Erasmus MC waren zeer turbulent, op veel fronten. Arnold heeft zich, ondanks enorme druk, staande gehouden, en werd daarbij nog sterker. In de loop der jaren kreeg Arnold meerdere prestigieuze onderscheidingen als waardering voor zijn werk, waaronder de Appreciation Award van de International League of Dermatological Societies in 2012. In 2013 werd hij door Zijne Majesteit Koning Willem-Alexander benoemd tot Officier in de Orde van Oranje Nassau, vanwege zijn inzet, visie, kwaliteiten en belangrijke bijdrage aan de samenleving.

Woorden schieten te kort om weer te geven wat Arnold Oranje heeft betekend voor het Erasmus MC en de kinderdermatologie in Nederland, Europa en ver daarbuiten. Arnold was trouw aan zichzelf, aan de mensen die aan zijn zorg werden toevertrouwd, aan zijn studenten en aan zijn collega’s. Eerlijk en ooprecht, wars van onrecht, roddel en achterklap, gepassioneerd en altijd met een gulle lach. Arnold was een man op wie je kon bouwen, van wie je altijd op aan kon. Hij stond volop in het leven, vol passie en energie, was een briljante dermatoloog, een enorme inspirator en motivator, en bovenal een heel goed mens.

“De wedstrijd duurt tot en met de laatste seconde”. Dit was een belangrijk motto van Arnold, en zo heeft hij zijn leven geleefd. Wij zullen hem zeer missen.

*Dr. Flora B. de Waard-van der Spek¹ en
Dr. Arjan C.A. Devillers²*

¹ (Kinder)dermatoloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam

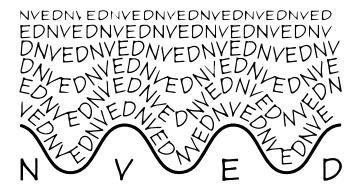
E-mail: fbdevwaard-vanderspek@xs4all.nl

² Dermatoloog, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam



18th Annual scientific meeting of the Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie

2 and 3 February 2017



PROGRAMME

At the 18th annual scientific meeting of the NVED the ongoing scientific research in dermatology in the Netherlands will be presented.

PROGRAMME SUMMARY

Thursday 2 February 2017

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: Immunology and Infection
11.55 - 13.00	Lunch
13.00 - 14.30	Session II: Skin Biology and Skin Physiology
14.30 - 15.15	Poster and networking session I (with coffee/tea)
15.15 - 16.50	Session III: Gene mutation and Function
16.50 - 17.50	Guest Lecture by Prof. dr. Sara Brown (<i>Dundee, Scotland, UK</i>)
17.50 - 20.00	Drinks and Dinner
20.00 - 20.30	19th general assembly of the NVED

Friday 3 February 2017

09.00 - 10.15	Session IV: Clinical Studies
10.15 - 11.15	Poster and networking session II (with coffee/tea)
11.15 - 11.45	Guest Lecture by Prof. dr. Thomas Rustemeyer (<i>VUmc</i>)
11.45 - 13.00	Lunch
13.00 - 13.45	Session V: Dermato-Oncology
13.45 - 14.15	Guest Lecture by Prof. dr. Menno de Rie (<i>AMC</i>)
14.15 - 14.30	Break
14.30 - 15.20	Session V: Dermato-Oncology (continued)
15.20 - 15.30	Awards for best presentation and poster, selection breaking news
15.30	Closure

FULL PROGRAMME

THURSDAY 2 FEBRUARY 2017

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: Immunology and Infection**

Session chairs: Errol Prens, Joost Schalkwijk

- | | |
|-----------------------|---|
| 1. Tiago Matos
AMC | Identifying the T cell receptor sequences of pathogenic T cells of origin in psoriasis. |
| 2. Dennis Hack
AMC | Biomarker analysis for disease severity and immunosuppressive treatment responsiveness in adult atopic dermatitis patients. |



- | | |
|---|---|
| 3. Danique van der Krieken
<i>RUMC</i> | The development of new <i>Staphylococcus aureus</i> -specific antibiotics. |
| 4. Jeroen Buskermolen
<i>VUMC/ACTA</i> | Response of gingiva equivalents to commensal and pathogenic oral microbiomes. |
| 5. Wim Zoutman
<i>LUMC</i> | Accurate quantification of T cells by measuring loss of germline T cell receptor loci with generic single duplex ddPCR assays in dermatological diseases. |
| 6. Jos Smits
<i>RUMC</i> | Ligand and time dependent AHR activation: nuclear translocation and binding to genomic DNA. |

11.55 - 13.00 **Lunch**

13.00 - 14.30 **Session II: Skin Biology and Skin Physiology**

Session chairs: Christianne Reijnders, Abdoel el Ghalbzouri

- | | |
|--|--|
| 7. Rajiv Raktoe
<i>LUMC</i> | Exon skipping of <i>TGFβRI</i> affects signalling and ECM expression in hypertrophic scar-derived fibroblasts. |
| 8. Taco Waaijman
<i>VUMC/ACTA</i> | Development of a vascularized skin equivalent for incorporation into an organ-on-chip device. |
| 9. Charlotte Rodrigues Neves
<i>VUMC/ACTA</i> | An in vitro study to determine the wound healing potential of human saliva. |
| 10. Hanneke Monsuur
<i>VUMC/ACTA</i> | Endothelial cells enhance scar characteristics in tissue-equivalents containing adipose-mesenchymal stromal cells. |
| 11. Lenie van den Broek
<i>VUMC/ACTA</i> | Introduction of hair neopapillae into tissue-engineered skin. |
| 12. Arnout Mieremet
<i>LUMC</i> | Utilization of native human collagen in full thickness human skin models does not alter epidermal barrier formation. |

14.30 - 15.15 **Poster and networking session I (with coffee and tea)**

- | | |
|---|--|
| P1. Celine Busard
<i>AMC</i> | Characteristics and drug survival of biologic combination therapy for psoriasis; prospective real-life data from PSONET registries. |
| P2. Withdrawn | |
| P3. Annelies Lommerts
<i>AMC</i> | Autologous cell suspension grafting in segmental vitiligo and piebaldism: a randomized controlled trial comparing full-surface and fractional CO ₂ laser recipient site preparations. |
| P4. Selma Atalay
<i>RUMC</i> | Tight controlled dose reductions of biologics in psoriasis patients with low disease activity: a randomized pragmatic non-inferiority trial. |
| P5. Tiago Matos
<i>AMC</i> | The putative role of skin resident memory T cells in acute Graft-versus-Host-Disease. |
| P6. Rania Nabil
<i>LUMC</i> | Characteristics of patients at high risk for melanoma who return to the dermatology outpatient clinic for unscheduled visits. |
| P7. Maud Jansen
<i>MUMC</i> | Bowen's Disease: Five-year results of Treatment with 5-Fluorouracil cream, Photodynamic Therapy and Surgical Excision. |
| P8. Janneke Kessels
<i>MUMC</i> | Topical Sinecatechin ointment for primary superficial basal cell carcinoma: can tea cure? |
| P9. Satish Lubeek
<i>RUMC</i> | Improving the applicability of guidelines on nonmelanoma skin cancer in frail older adults: a multidisciplinary expert consensus and systematic review of current guidelines. |
| P10. Jart Oosterhaven
<i>UMCG</i> | Sickness presenteeism in a Dutch hand eczema population. |
| P11. Frederica Giurdanella
<i>UMCG</i> | In vitro keratinocytes binding test for pemphigus. |
| P12. Sophie Horbach
<i>AMC</i> | Vascular malformations of soft tissue: clinical versus histologic diagnosis. |
| P13. Marisol Otero
<i>RUMC</i> | Determinants for drug survival of Methotrexate in patients with psoriasis, split for different reasons of discontinuation - Results of the prospective MTX-CAPTURE. |

	P14. Lieke van Vugt <i>RUMC</i> P15. Thalita Boldrin Zanoni <i>VUMC/ACTA</i> P16. Richard Helder <i>LUMC</i>	Predicting the response to biologics in patients with psoriasis through pharmacogenetics: a systematic review. Mixture used in permanent hair dyes enhances toxic effects in reconstructed 3D epidermal equivalents: Role of p-phenylenediamine, barrier loss and skin sensitization. Improvement of barrier properties in human skin equivalents.
15.15 - 16.50	Session III: Gene mutation and Function Session chairs: Ellen van den Bogaard, Hendri Pas	
	13. Eirini Christodoulou <i>LUMC</i> 14. Kelly Sinx <i>MUMC</i> 15. Eduardo Soares <i>RUMC</i> 16. Jieqiong QU <i>RUMC</i> 17. Jeroen Bremer <i>UMCG</i> 18. Hanna Niehues <i>RUMC</i>	Using functional studies to explore a candidate high-penetrance melanoma susceptibility gene. Vismodegib resistant basal cell carcinoma in Gorlin syndrome caused by genetic mutations in smoothened. Dissecting human epidermal commitment of human induced pluripotent stem cells in health and disease. Enhancer-driven transcriptional rewiring caused by p63 mutations in EEC syndrome leads to loss of proper epidermal cell fate. Natural exon skipping in the COL7A1 gene paves the way for AON-mediated exon skipping for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Late cornified envelope (LCE) proteins: a novel class of cutaneous host defense molecules.
16.50 - 17.50	Guest Lecture by Prof. dr. Sara Brown (Dundee, Scotland, UK): 'The Molecular and Genetic mechanisms in Dermatology with a focus on new insights'	
17.50 - 20.00	Drinks and Dinner	
20.00 - 20.30	19th general assembly of the NVED	
20.30	Social gathering	
FRIDAY 3 FEBRUARY 2017		
09.00 - 10.15	Session IV: Clinical Studies Session chairs: Martijn van Doorn, Marjolein de Bruin	
	19. Louise Gerbens <i>AMC</i> 20. Jorre Mertens <i>RUMC</i> 21. Inge Bronckers <i>RUMC</i> 22. Judith Thijs <i>UMCU</i> 23. Mignon van den Elzen <i>UMCU</i>	Methotrexate versus azathioprine in severe atopic dermatitis: A 5-year follow up study of a randomised controlled trial. Long-term outcome measures in eosinophilic fascitis: a cross-sectional evaluation. Data from an international pediatric psoriasis registry: use of methotrexate, reported adverse events and recommendations for folic acid prescription. Disease severity biomarkers in serum and dried blood spots from atopic dermatitis patients. Effectiveness of omalizumab in a daily practice cohort of adults suffering chronic spontaneous urticaria.
10.15 - 11.15	Poster and networking session II, including poster walk and presentation of selected posters (with coffee and tea)	
11.15 - 11.45	Guest Lecture by Prof. dr. Thomas Rustemeyer (VUmc): Translational Contact Dermatitis: From Bench to the Clinic.	
11.45 - 13.00	Lunch	



13.00 - 13.45	Session V: Dermato-Oncology	
	Session chairs: Marcel Bekkenk, Michel van Geel	
24.	Lotte van Lee <i>ErasmusMC</i>	Complete excision and recurrence rates of squamous cell carcinoma after Mohs micrographic surgery or conventional excision.
25.	Rania Nabil <i>LUMC</i>	Comparison between a mobile phone application for the analysis of skin lesions and the clinical diagnosis of the dermatologist.
26.	Nicolas Bastidas <i>LUMC</i>	Whole-Genome Sequencing reveals recurrent DNA structural alterations in mycosis fungoides.
13.45 - 14.15	Guest Lecture by Prof. dr. Menno de Rie (AMC): 'Lost in translation'	
14.15 - 14.30	Break (stretch your legs)	
14.30 - 15.20	Session V: Dermato-Oncology (continued)	
27.	Safa Najidh <i>LUMC</i>	Evaluation of validated DNA methylation biomarkers in suspected Sézary syndrome patients.
28.	Suzanne van Santen <i>LUMC</i>	Results of initial treatment in 203 Dutch patients with Folliculotropic Mycosis Fungoides.
29.	Kim Nguyen <i>RUMC</i>	Standard step sectioning of skin biopsies diagnosed as superficial basal cell carcinoma frequently yields deeper and more aggressive subtypes.
15.20 - 15.30	Awards for best presentation and poster; selection breaking news	
15.30	Closure	

Meeting Location:

Congress hotel 'De Werelt'
Westhofflaan 2
6741 KH Lunteren
Tel: 0318-484641

Accreditation:

The NVDV has awarded 11 points for full participation in this scientific meeting last year; accreditation for 2017 is applied for.

Programme committee:

Nelleke Gruis (*LUMC*), Michel van Geel (*MUMC*), Patrick Zeeuwen (*RUMC*), Christianne Reijnders (*VUMC*), Gilles Diercks (*UMCG*), Loes Hollestein (*ErasmusMC*), Marcel Bekkenk (*AMC*), DirkJan Hijnen (*UMCU*)

Jury for presentation prize:

Frank de Gruijl (*LUMC*), Rosalie Luiten (*AMC*), Ewout Baerveldt (*ErasmusMC*)

Jury for poster prize:

Mijke Visser (*LUMC*), Loes Hollestein (*ErasmusMC*), Patrick Jansen (*RUMC*)

NVED board:

Phyllis Spuls (chair, *AMC*), Marieke Seyger (secretary, *RUMC*), Marjon Pasmooij (Treasurer, *UMCG*), DirkJan Hijnen (representative in NVDV, *UMCU*), Kees Tensen (representative in Federa, *LUMC*)



ABSTRACTS

1. IDENTIFYING THE T CELL RECEPTOR SEQUENCES OF PATHOGENIC T CELLS OF ORIGIN IN PSORIASIS

T.R. Matos^{1,2}, J.T. O'Malley¹, E.L. Lowry¹, D. Hamm³, I.R. Kirsch³, H.S. Robins³, T.S. Kupper¹, J.G. Krueger⁴, R.A. Clark^{1,5}

¹Department of Dermatology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, ²Academic Medical Center, Department of Dermatology, University of Amsterdam, Amsterdam,

³Adaptive Biotechnologies, Seattle, WA, USA,

⁴Department of Dermatology, Rockefeller University, New York, NY, USA.

Background/Aim: Psoriasis is a uniquely human autoimmune disease mediated by IL-17 producing T cells. We studied non-lesional, lesional and previously lesional skin in patients who had cleared on etanercept therapy.

Results: We found expanded oligoclonal T cell populations in healed psoriatic lesions which produced IL-17 and/or IL-22 in active lesions from the same patients, suggesting they represent disease initiating T cells. Further alpha/delta TCR sequencing demonstrated that these putative disease initiating T cell clones were universally alphabeta T cells. In contrast to studies in mouse models, gammadelta T cells were rare in human psoriasis, previously lesional psoriatic skin and in healthy human skin, making up only 1.6%, 0.45% % and 1.8% of the total T cell population respectively.

Discussion/Conclusion: By matching TCR alpha and beta sequences of initiating clones based on T cell frequency, we have obtained for the first time the complete TCR sequence of autoreactive T cells of origin in psoriasis. In short, we have identified and characterized the T cells of origin in psoriasis and find that they are universally alphabeta T cells producing IL-17 and/or IL-22. In dramatic contrast to experiments in mice. These results show that human psoriasis is a disease mediated by alphabeta T cells. Lastly, we have identified for the first time the full TCR sequences of initiating T cells in psoriasis, the first step in future studies designed to identify the autoantigen in psoriasis.

2. BIOMARKER ANALYSIS FOR DISEASE SEVERITY AND IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT RESPONSIVENESS IN ADULT ATOPIC DERMATITIS PATIENTS

D.P. Hack^{1*}, E. Roekevisch^{1*}, K. Szegedi^{1*}, M.E. Schram¹, P.C.J.M. Res², J.D. Bos¹, M.M.G. Leeftang³, R.M. Luiten², S. Kezic⁴, Ph.I. Spuls¹, M.A. Middelkamp Hup¹

*Shared first authorship

¹Department of Dermatology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam,

²Laboratory of Experimental Dermatology, Department

of Dermatology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, ³Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Center, University of Amsterdam,

⁴Coronel Institute of Occupational Health, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam

Background: Biomarkers to objectively measure disease severity and predict therapeutic responses are needed in AD.

Objective: To investigate a) correlations between circulating cytokine/chemokine profiles and AD severity parameters; b) differences between cytokine/chemokine profiles in AD patients responding and not responding to treatment with methotrexate (MTX) or azathioprine (AZA).

Methods: SCORAD, objective SCORAD, EASI, VAS-itch and VAS-sleep loss were measured in adult AD patients at baseline (n=43) and after 12 weeks of treatment (MTX n=19, AZA n=19). Serum levels of APRIL, BAFF, TARC (CCL-17), IL-1RA, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IL-31, IFN- γ , TNF- α , VEGF, MIG (CXCL-9), IP-10 (CXCL-10), MCP-1 (CCL-2), MIP-1 β (CCL-4), RANTES (CCL-5), CTACK (CCL-27), TSLP, IL-5, IL-10 and G-CSF were analyzed by ELISA and Luminex, with 18 healthy volunteers as control. Responders to therapy were defined by a SCORAD reduction of $\geq 50\%$. Statistical analyses were corrected for multiple testing using the Bonferroni correction.

Results: CTACK levels significantly correlated ($P \geq 0.0001$) with SCORAD, objective SCORAD, and EASI at baseline; TARC showed no significant correlation. Serum levels of TARC, CTACK and VEGF showed a significant decrease after treatment with MTX and AZA, with no significant differences between both groups. No differences were found between responders and non-responders at baseline in cytokines/chemokines.

Conclusion: Serum CTACK may be a biomarker for disease severity in AD patients, requiring further analysis. Serum levels of TARC, CTACK and VEGF significantly decreased upon treatment with MTX and AZA, but none of the cytokines/chemokines measured could predict a therapeutic response.

3. THE DEVELOPMENT OF NEW STAPHYLOCOCCUS AUREUS-SPECIFIC ANTIBIOTICS

D.A. van der Krieken, P.L.J.M. Zeeuwen, J. Schalkwijk, P.A.M. Jansen

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

Background: Staphylococcus aureus is a frequent cause of cutaneous infections. More than 80% of atop dermatitis (AD) patients is colonized by



S.aureus. The increasing evidence for a role of *S.aureus* in AD suggests that *S.aureus*-specific antibiotics may be of therapeutic value. The emerging resistance of *S.aureus* against current antibiotics calls for the development of novel anti-Staphylococcal therapies. Preferably these antibiotics should target only *S.aureus* and not the commensal microbiome. The pantothenamide class of antibiotics has been described to target coenzyme A biosynthesis of Gram-positive bacteria, but we have recently discovered that these pantothenamides were prone to enzymatic degradation, making them unsuitable for clinical application. We here describe the synthesis and antibiotic activity of novel pantothenamides that were chemically stabilized against degradation.

Methods: Pantothenamides were obtained by synthetic organic chemistry and their stability in vitro and in vivo was determined by LC-MS. The antibiotic activity was determined in antimicrobial assays. A cell-free skin infection model was used to test topical administration.

Results: Pantothenamides were modified by inverting the susceptible amide bond. These inverted amides were found to be stable in human serum in vitro, and in vivo in rats. Some of the compounds are particularly interesting as they were active against *S.aureus*, but less against commensal skin bacteria.

Conclusion: Our data suggest that inverted pantothenamides are a promising new class of Staphylococcus-specific antibiotics for topical use. Targeted treatment of *S.aureus* colonization without altering the commensal bacterial community, could be beneficial in the treatment of skin diseases like AD.

4. RESPONSE OF GINGIVA EQUIVALENTS TO COMMENSAL AND PATHOGENIC ORAL MICROBIOMES

J.K. Buskermolen¹, M.M. Janus², B.P. Krom², S. Gibbs^{1,3}

¹Department of Oral Cell Biology and ²Preventive Dentistry, Academic Centre for Dentistry Amsterdam, University of Amsterdam, and VU University Amsterdam, MOVE Research Institute Amsterdam,
³Department of Dermatology, VU University medical center, Amsterdam

Introduction: Host-microbiome interactions play an important part in regulating human health. Microbiomes consist of up to 200 different species of bacteria. Whereas commensal oral microbiomes do not damage the host tissue, pathogenic oral microbiomes cause diseases such as gingivitis or caries.

Aim: The aim of this study was to determine the host response to commensal and pathogenic oral microbiomes with the aid of full thickness tissue engineered gingiva equivalents (GE).

Methods: The GE consisted of a fully differentiated epithelium on a fibroblast populated collagen hydrogel. Three distinct oral microbiomes were grown,

resembling a commensal, gingivitis and cariogenic phenotype. GE were exposed to the microbiomes for 24 hours. GE response to the different microbiomes was analyzed by histology and inflammatory mediator release (ELISA).

Results: A dense layer of commensal, gingivitis or cariogenic bacteria were observed on GE tissue sections. Commensal and cariogenic bacteria had no detrimental effects on GE histology. However gingivitis bacteria caused a disruption in tissue integrity in the upper epithelial layers. Notable differences were observed in the secretion of inflammatory cytokines. IL-6, CXCL8 and CCL20 secretion was higher when the GE were exposed to commensal microbiomes than to pathogenic microbiomes. In contrast, CCL5 upregulation was similar for all three microbiomes.

Conclusions: Commensal microbiomes and pathogenic microbiomes induce a different inflammatory cytokine response in gingiva tissue. Notably, GE secreted higher amounts of pro-inflammatory cytokines in response to the commensal microbiome than in response to the pathogenic microbiome. Our results indicate that the pathogenic microbiome might actively evade the immune response.

5. ACCURATE QUANTIFICATION OF T CELLS BY MEASURING LOSS OF GERMLINE T CELL RECEPTOR LOCI WITH GENERIC SINGLE DUPLEX DDPCR ASSAYS IN DERMATOLOGICAL DISEASES

W.H. Zoutman¹, R.J. Nell², M. Versluis², D. van Steenderen², R.N. Lalai², J.J. Out-Luiting¹, M.J. de Lange², M.H. Vermeer¹, A.W. Langerak³, P.A. van der Velden²

¹Dept. of Dermatology, Leiden University Medical Center, ²Dept. of Ophthalmology, Leiden University Medical Center, ³Dept. of Immunology, Laboratory for Medical Immunology, University Medical Center Rotterdam

Background: A major compartment of the immune cell repertoire in skin is occupied by T cells. Moreover, the presence of infiltrating T cells in dermatological diseases is relevant with respect to diagnostics, prognostics and therapeutic approaches. Quantifying T cells in benign, inflammatory or malignant specimens can be of great importance for a variety of clinical conditions in dermatology accordingly. Immunohistochemistry and flow cytometry are accustomed techniques for quantification. However, these methods require fresh, frozen or fixated specimens.

Method: We alternatively developed and validated generic droplet digital (dd)PCR assays to quantify T cells accurately in DNA samples. Furthermore, these assays have been utilised to quantify peripheral T cells in Sézary syndrome (SS) and tumour infiltrating T cells in uveal melanoma (UM). DNA was extracted from skin derived fibroblasts, peripheral blood from SS patients, healthy donors and from UM tumour samples.

Results: By measuring loss of germline D δ 2-D δ 3 and/or D β 1-J β 1.1 intergenic T-cell receptor (TCR) sequences with ddPCR we were able to quantify (infiltrating) T cells in a variety of DNA samples. **Discussion:** We found it to be as accurate as gold-standard methods of quantification. Measuring loss of germline TCR loci by using ddPCR is a novel and sensitive method for quantifying T cells relatively fast, accurate and independent of the cellular context. Since ddPCR requires small amounts of DNA instead of freshly isolated, frozen or fixated cells and tissue, the sample size and variety of initially unanalysable and/or scarce material for quantifying (infiltrating) T cells in cutaneous diseases can be expanded significantly.

6. LIGAND AND TIME DEPENDENT AHR ACTIVATION: NUCLEAR TRANSLOCATION AND BINDING TO GENOMIC DNA

J.P.H. Smits¹, J. Qu², P.L.M. Zeeuwen¹, J. Schalkwijk¹, H. Zhou^{2,3}, E.H. van den Bogaard¹
¹Department of Dermatology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboud University Medical Center (Radboudumc), ²Department of Molecular Developmental Biology, RIMLS, Faculty of Science, Radboud University, ³Department of Human Genetics, RIMLS, Radboudumc, Nijmegen

Background: The therapeutic effect of coal tar treatment in atopic dermatitis is mediated via aryl hydrocarbon receptor (AHR) activation. The AHR is a multifaceted transcription factor involved in xenobiotic metabolism, immune cell development, and epidermal differentiation. For a better understanding of the AHR ligand promiscuity that results in severe toxicity by dioxin-like compounds but therapeutic effects by coal tar, we studied the ligand-mediated DNA binding of the AHR and its target gene transcription in keratinocytes.

Methods: Human primary keratinocytes treated with TCDD or coal tar were subjected to chromatin immunoprecipitation followed by whole genome deep-sequencing (ChIP-seq) and quantitative PCR to study genome-wide AHR binding and target gene regulation, respectively.

Results: We first analyzed the time dependent AHR binding to known target genes and we detected AHR binding to CYP1A2 already after 30 minutes of coal tar and TCDD exposure. ChIP-seq analysis indicated that after 30 minutes, the AHR is mainly bound to promoter regions of genes involved in detoxification pathways with great overlap between both treatments. Only a few, yet undefined, genes were solely bound by coal tar-activated AHR.

Discussion: Our study indicates that the AHR binds to similar regions on the genome in the first response to TCDD and coal tar and that cellular responses are initially directed towards activation of xenobiotic metabolism pathways. We therefore hypothesize that the differences in health outcome after TCDD and coal tar exposure is due to seconda-

ry responses at a later time point of AHR activation, which will be subject of further research.

7. EXON SKIPPING OF TGF β 1 AFFECTS SIGNALLING AND ECM EXPRESSION IN HYPERPLASTIC SCAR-DERIVED FIBROBLASTS

R. Raktoe¹, M. Rietveld¹, M. Kruithof-de Julio^{2,3}, P. van Zuijlen⁴, M. Groot⁵, R. van Doorn¹, A. EL Ghalbzouri¹

¹Department of Dermatology, Leiden University Medical Center (LUMC), ²Department of Urology, LUMC,

³Department of Urology, University of Bern, Switzerland,

⁴Department of Plastic Surgery, Red Cross Hospital,

⁵Biophotonics and Medical Imaging, VU University

Introduction: In burn patients wound healing is often accompanied by hypertrophic scar (HTS) development, resulting in both functional and aesthetic problems. HTS's are characterized by abundant presence of myofibroblasts, which contribute to excessive production of extracellular matrix (ECM) components. The TGF- β signalling pathway plays a key role in the differentiation and activity of the myofibroblasts. Previous studies have shown that inhibition of TGF- β receptors in fibrotic diseases, such as Dupuytren's disease, results in a significant reduction of the fibrotic load. In this study we have investigated the effects of exon skipping using anti-sense oligonucleotides (AON's) to inactivate Alk5 (TGF- β receptor I) in HTS-derived fibroblasts.

Methods: HTS biopsies were used to set up fibroblast monocultures. In order to induce exon skipping, AONs targeting Alk5 were supplemented to fibroblast monocultures. Chemical inhibition was performed with the Alk5 inhibitor SB431542. Validation of AON delivery in monocultures was performed using immunofluorescence. Analysis of TGF- β signalling downstream targets, collagens and migration was performed by qPCR, touchdown PCR and microscopy.

Results: Our data demonstrate that 1) AONs are delivered in HTS-derived fibroblasts, 2) exon skipping of Alk5 was successful, 3) exon skipping affects the expression of ECM-related genes in monolayers of HTS-derived fibroblasts, and 4) AON treatment affects the migration of fibroblasts during wound healing.

Conclusion: In conclusion, exon skipping is a promising tool in order to modulate the TGF- β signalling pathway and, thereby, the expression of ECM components in HTS. This would open a therapeutic window for the treatment of HTS patients.

8. DEVELOPMENT OF A VASCULARIZED SKIN EQUIVALENT FOR INCORPORATION INTO AN ORGAN-ON-CHIP DEVICE

T. Waaijman¹, L. Bergers¹, S. Gibbs^{1,2}

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



Introduction: Skin Equivalents (SE) generally consist of a reconstructed epidermis on a fibroblast populated dermal matrix. Endothelial cells which form an important part of the vasculature are missing. In order to develop more advanced skin models for incorporation into organ-on-chip devices it is important to introduce endothelial cells and to determine the influence of these cells on inflammatory signals regulating migration of immune cells into and out of SE. The aim of this study was to determine the influence of a confluent layer of endothelial cells beneath the SE on inflammatory chemokine secretion.

Methods: SE were constructed from healthy adult skin. Endothelial cells were isolated from dermis and consisted of >98% CD31+ cells. Passage 6-9 cells were seeded on the underside of the transwell and cultured for 3 weeks. SE were harvested for tissue architecture and assessed by immunohistochemistry; inflammatory mediator secretion was assessed by ELISA.

Results: A confluent layer of CD31+ endothelial cells was observed covering the underside of the transwell. SE showed normal epidermal differentiation with proliferating Ki67-keratinocytes in the basal layer and Keratin-10 expression in suprabasal layers. Notably, SE with endothelial cells secreted lower amounts of inflammatory mediators (IL-8, CCL-5, CCL-2, IL-6, CCL-27 and CXCL-12) which are responsible for recruitment or emigration of immune cells compared to SE without endothelial cells.

Conclusions: Endothelial cells suppress inflammatory signals from SE which needs to be taken into account when developing immune competent skin-on-a-chip models. Our results illustrate the cross-talk which occurs in skin between keratinocytes, fibroblasts and endothelial cells.

9. AN IN VITRO STUDY TO DETERMINE THE WOUND HEALING POTENTIAL OF HUMAN SALIVA

C.T. Rodrigues Neves¹, J.K. Buskermolen^{1,2}, S. Roffel¹, M. Thon¹, E.C.I. Veerman³, B.P. Krom⁴, S. Gibbs^{1,2}

¹Department of Dermatology, VU University Medical Centre, Amsterdam, ²Department of Oral Cell Biology, Academic Centre for dentistry (ACTA), Amsterdam,

³Department of Biochemistry, Academic Centre for dentistry (ACTA), Amsterdam, ⁴Department of Preventive Dentistry, Academic Centre for dentistry (ACTA), Amsterdam

Background/aim: Despite continuous exposure to environmental pathogens, injured mucosa within the oral cavity heals faster and almost scar free compared to skin. Saliva is thought to be one of the main contributing factors. It is possible that saliva also stimulates skin wound healing. If so, it may provide a novel therapy for treating skin wounds e.g. burns. The aim of this study was to investigate in vitro the therapeutic wound healing potential of human saliva.

Materials and Methods: Human saliva was collected from healthy volunteers and filter sterilized before adding to cell cultures. Skin and oral fibroblast migration was assessed using a scratch assay. Skin and oral mucosa tissue equivalents were used to assess epithelial differentiation, re-epithelialization and inflammatory mediator secretion, after introduction of full thickness wounds.

Results: Saliva stimulates migration of skin and oral mucosal fibroblasts. It stimulated faster re-epithelialization in oral-mucosa equivalents than in skin equivalents without influencing normal differentiation. Notably, saliva promoted an innate inflammatory response (increased CCL20, IL-6 and CXCL-8 secretion) in both skin and oral-mucosa wounded equivalents.

Discussion/conclusion: Our results show that human saliva has the potential to stimulate skin wound closure and an inflammatory response. Inflammation is required to drive wound healing and tissue remodelling. Further research aims to determine whether a saliva therapy can be developed for skin wound healing.

10. ENDOTHELIAL CELLS ENHANCE SCAR CHARACTERISTICS IN TISSUE-EQUIVALENTS CONTAINING ADIPOSE-MESENCHYMAL STROMAL CELLS

H.N. Monsuur^{1,2}, L.J. van den Broek¹, F.B. Niessen^{2,3}, P. Koolwijk⁴, S. Gibbs^{1,2,5}

¹Department of Dermatology, VU University Medical Center, Amsterdam, ²Research Institute MOVE, Amsterdam, ³Department of Reconstructive and Hand Surgery, VU University Medical Center, Amsterdam,

⁴Department of Physiology, Institute for Cardiovascular Research (ICaR-VU), VU University Medical Center, Amsterdam, ⁵Department of Oral Cell Biology, Academic Centre for dentistry (ACTA), Amsterdam

Background: Hypertrophic scars (HS) are often formed after 3rd degree burn wounds where adipose tissue is exposed. Previously, we have shown with the aid of human skin equivalents that mesenchymal stromal cells isolated from the adipose tissue (adipose-MSC) most probably contribute to HS formation. The role of endothelial cells in HS formation has not yet been investigated even though HS typically have a higher vascular density compared to normotrophic scars.

Aim: To determine whether endothelial cells influence HS characteristics in tissue-equivalents constructed with adipose-MSC or dermal-fibroblasts.

Method: Dermal-fibroblasts or adipose-MSC were seeded into a collagen-elastin matrix alone or in combination with dermal- or adipose-derived endothelial cells. Contraction was measured, immunohistochemistry was performed to detect endothelial cells (CD31 staining) and myofibroblasts (α -SMA staining), and soluble factors associated with fibrosis were assessed by ELISA.

Results: Tissue-equivalents with endothelial cells all contained small vascular structures. Endothelial



cells, independent of their origin (dermal or adipose) enhanced contraction, a typical HS characteristic, only in tissue-equivalents containing adipose-MSC (but not dermal-fibroblasts). The enhanced contraction could not be explained by the presence of myofibroblasts as α -SMA was absent. Secretion of anti-fibrotic factor HGF was less in tissue-equivalents containing adipose-MSC compared to those containing dermal-fibroblasts and was not further influenced by endothelial cells. In contrast, secretion of anti-fibrotic factor Follistatin which also showed decreased secretion in adipose-MSC tissue-equivalents, was substantially further decreased when endothelial cells were present.

Conclusion: Endothelial cells result in enhanced contraction and decreased Follistatin secretion by adipose-MSC and thus may contribute to scar formation.

11. INTRODUCTION OF HAIR NEOPAPILLAE INTO TISSUE-ENGINEERED SKIN

L.J. van den Broek^{1,2}, M. Thon^{1,2}, B. Atac^{3,4}, G. Lindner³, U. Marx⁴, S. Gibbs^{1,5}

¹Department of Dermatology, VU University Medical Center, Amsterdam, ²A-Skin BV, Amsterdam,

³Technical University Berlin, Institute of Biotechnology, Berlin, Germany, ⁴TissUse GmbH, Berlin, Germany,

⁵Department of Biochemistry, Academic Center for Dentistry Amsterdam, University of Amsterdam and VU University, Amsterdam

Background/Aim: Tissue-engineered skin constructs are used to treat skin wounds and to test safety and efficacy of actives. Although current skin constructs mimic the human skin to a certain extent, they do not contain appendages like hair follicles. The aim of this study was introduce hair neopapillae into tissue-engineered skin constructs.

Methods: Dermal papilla cells were isolated from human hair follicles from the scalp and expanded. Expanded dermal papilla cells were used to construct neopapillae (spheroids of dermal papilla cells).

Neopapillae were introduced into skin constructs with a reconstructed epidermis containing keratinocytes and melanocytes on a fibroblast populated hydrogel. After introduction of neopapillae, skin constructs were cultured for 7 to 21 days.

Results: Neopapillae were observed in skin constructs up to 21 days of culture. Epidermis of skin constructs showed normal differentiation with a stratum corneum. Neopapillae were located within the hydrogel directly in contact or close to the epidermis and stayed compact during culture. Epidermal cells can be seen growing towards and enclosing the neopapillae.

Conclusion: Neopapillae could be introduced and maintained in skin constructs. They stayed compact and became enclosed by epidermal cells. This is the first stage towards creating viable hair in skin equivalents. Such constructs are required for in vitro testing platforms and human hair transplantation.

12. UTILIZATION OF NATIVE HUMAN COLLAGEN IN FULL THICKNESS HUMAN SKIN MODELS DOES NOT ALTER EPIDERMAL BARRIER FORMATION

A. Mieremet¹, M. Rietveld¹, R. van Dijk², J.A. Bouwstra^{2*}, A. El Ghalbzouri^{1*}

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

*Senior authors contributed equally to this work

Background: The major limitation of reconstructed human skin models is the higher permeability for compounds, when compared to native human skin (NHS). Alterations in the lipid matrix of the stratum corneum (SC) highly contribute to this occurrence. The dermal matrix of the current full thickness models (FTMs) consists of rat-tail tendon collagen populated with fibroblast. In this study we aim to mimic the in vivo skin to a higher extent in the FTMs, through replacement of rat-tail tendon collagen for native human collagen.

Materials and Methods: An isolation procedure to obtain soluble collagen from human abdominal dermis was developed. Subsequently, FTMs and human collagen full thickness models (hC-FTMs) were generated. Immunohistochemical analyses were performed to obtain insight in dermal and epidermal homeostasis. The SC ceramide composition was studied with liquid chromatography combined with mass spectroscopy. Lipid lamellar organization was examined by small angle X-ray diffraction.

Results: The FTMs and hC-FTMs exhibit many similarities, including the dermal matrix structure, basement membrane formation, basal layer proliferation and execution of the differentiation programs. The epidermal barrier of both FTM types contained similar number of corneocyte layers and equal level of lipids. The ceramide chain length distribution and ceramide subclass profile only showed minor differences, which resulted in an unaltered lamellar organization.

Conclusion: This study shows that animal-free hC-FTMs can be generated successfully. Despite the utilization of human collagens in the in vitro developed skin model, epidermal and dermal morphogenesis and lipid barrier formation do not resemble that of NHS to a higher extent.

13. USING FUNCTIONAL STUDIES TO EXPLORE A CANDIDATE HIGH-PENETRANCE MELANOMA SUSCEPTIBILITY GENE

E. Christodoulou¹, M. Visser¹, N.K. Hayward², A.F.A.S. Teunisse¹, A.G. Jochemsen¹, R. van Doorn¹, N. Gruis¹

¹Department of Dermatology, Leiden University Medical Centre

²Queensland Institute of Medical Research, Herston, Australia



Background: Melanoma is the most aggressive type of skin cancer. Almost 10% of patients have family history of melanoma. Familial melanoma is defined as development of melanoma in at least three members of a family, two of which are first degree relatives. Mutations in CDKN2A and other genes are known to cause familial melanoma; however the genetic basis of over half of the cases remains to be clarified.

Aim: The aim of this project is to functionally characterise a newly identified high-penetrance melanoma susceptibility gene.

Results: In a collaborative exome sequencing study, we identified a germ-line nonsense mutation in the NEK11 gene (R374X) in all five affected members of a family, resulting in a truncated protein formation. NEK11 is a plausible candidate melanoma-predisposition gene given its role in the G₂/M cell cycle checkpoint. Following DNA damage, NEK11 protein is activated, resulting in phosphorylation and ubiquitin-mediated degradation of CDC25A, which in turn prevents progression to M phase allowing DNA repair. Functional inactivation of NEK11 could bypass DNA damage-induced cell repair ability by disrupting G₂/M arrest. Here, we show that wild-type (WT) NEK11 assists in CDC25A ubiquitination upon co-expression in U-2 OS cells. Expression of mutant NEK11 was associated with decreased CDC25A ubiquitination when compared to WT.

FACS experiments will be performed to examine the effects of NEK11 mutation on the cell cycle following UV-induced DNA damage.

Conclusion: These preliminary results indicate that the R374X truncating NEK11 mutation leads to loss of function and suggest that this mutation could predispose to melanoma.

14. VISMODEGIB RESISTANT BASAL CELL CARCINOMA IN GORLIN SYNDROME CAUSED BY GENETIC MUTATIONS IN SMOOTHENED

K. Sinx^{1,2}, V. van Zutphen¹, R. Janssen¹, M. Kamps¹, M. van Geel^{1,3}, K. Mosterd^{1,2}

¹Department of Dermatology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, ²GROW Research Institute for Oncology and Developmental Biology,

³Department of Clinical Genetics, Maastricht University Medical Centre, Maastricht

Background/aim: Gorlin syndrome is a rare inherited disorder characterized by multiple basal cell carcinomas (BCC) at a fairly young age. Development of BCCs in Gorlin patients but also in most sporadic BCCs is initiated by biallelic inactivating mutations in the tumor suppressor gene patched 1(PTCH1), consequently activating the sonic hedgehog (SHH) pathway. Also activating mutations in the pathway's downstream oncogene smoothened (SMO) are found. Vismodegib, a small-molecule inhibitor of SMO, is a very effective oral drug in Gorlin patients for treating BCCs. Drug resistance in Gorlin patients is very rare. Here we describe a Gorlin patient with a known germline PTCH mutation,

who has vismodegib resistant BCCs.

Materials and methods: Mutational analysis of vismodegib non-responding BCCs in a Gorlin patient was performed using molecular inversion probes (MIPs) targeting the driver genes of the SHH pathway. To support the genetic outcome, functional analysis of the detected mutations was performed in a SHH driven reporter assay.

Results: Vismodegib non-responding BCCs were histologically confirmed superficial BCCs. Genetic analysis confirmed biallelic inactivating mutations in PTCH1 and individual tumor specific SMO mutations. The found SMO p.(Asp473Asn) was previously known to cause vismodegib resistance, while the p.(Cyst463Tyr) mutation is novel. Relevance of these mutations for BCC vismodegib resistance was confirmed in an in vitro reporter assay driven by SHH.

Discussion/conclusion: Gorlin patients treated with Vismodegib can develop resistant BCCs due to the development of specific SMO mutations within their tumors. Genetic profiling of (resistant) BCCs may be used as diagnostic tool to personalize BCC treatment.

15. DISSECTING HUMAN EPIDERMAL COMMITMENT OF HUMAN INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS IN HEALTH AND DISEASE

E. Soares¹, J. Qu¹, N. van de Brink¹, W. van den Akker¹, H. Zhou^{1,2}

¹Department of Molecular Developmental Biology, Faculty of Science, Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences, Radboud University Nijmegen, Nijmegen,

²Department of Human Genetics, Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen

Ectodermal dysplasia represent different syndromes affecting development of skin and ectodermal derived structures. Among these syndromes, the ones caused by mutations on the transcription factor p63 show striking developmental defects. For example, ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip/plate syndrome (EEC) patients show abnormalities on skin development. Here, we established a reproducible and robust protocol to recapitulate human epidermal commitment under feeder-free conditions to compare transcriptional changes driving normal and diseased epidermal development. In order to gain insights on cell-to-cell variation that may be important for the developmental outcome we performed RNA-seq at single cell resolution the described system for normal and diseased epidermal commitment of hiPSCs and compared with the human primary keratinocytes. By bulk RNA-seq of the wild type cell line we noticed strong molecular similarities between iPSC derived keratinocytes (iKeratinocyte) and human primary keratinocytes. Immunostaining and qPCR analyses of lineage-specific markers confirmed the genome-wide analysis. In addition, normal iKeratinocytes are able to stratify in vitro, as we seen by up-regulation of supra-



basal epithelial markers such as TG1, Involucrin and Cysme, after stratification induction in 2D. In the other hand, p63 mutant cell lines P63 show expression of simple epithelium markers but fail to express epidermal genes. RNA-sequencing analyses are being carried out at moment in order to compare the transcriptomes of p63 mutant cell lines in relation to the normal using bulk and single cell RNA-sequencing. Our preliminary data shows that proper p63 expression is essential for normal epidermal commitment of hiPSCs.

16. ENHANCER-DRIVEN TRANSCRIPTIONAL REWIRING CAUSED BY P63 MUTATIONS IN EEC SYNDROME LEADS TO LOSS OF PROPER EPIDERMAL CELL FATE

J. QU¹, E.N. Kouwenhoven^{1,2}, M. Oti¹, S. Tanis¹, H. Zhou^{1,2}

¹Department of Molecular Developmental Biology, Faculty of Science, Radboud Institute for Molecular Life Sciences Radboud University, Nijmegen, ²Department of Human Genetics, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University Medical Center, Nijmegen

Background: During epidermal development and stratification, the transcription factor p63 functions as a master regulator. Heterozygous point mutations in p63 cause a spectrum of developmental disorders, among which mutations in the DNA binding domain lead to ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip/palate (EEC) syndrome.

Method: Using a well-established in vitro model recapitulating *in vivo* epidermal stratification, genomic profiling of the promoter mark H3K4me3, the active enhancer mark H3K27ac and the repressive mark H3K27me3 as well as RNA-Seq analyses have been performed in patient keratinocytes carrying p63 EEC mutations to obtain an overview of epigenetic mechanism in EEC syndrome.

Results: RNA-Seq revealed 7968 differentially expressed genes in patient keratinocytes in comparison to control keratinocytes with down-regulated epidermal and up-regulated non-epidermal genes, which suggests that p63 mutant keratinocytes have less defined epidermal identity. Further characterization of p63 binding in combination with histone modifications showed that mutations in p63 DNA binding domain can result in genome-wide decrease of p63 binding and a redistribution of H3K27ac and H3K27me3. Whereas loss of p63 binding results in loss of the active enhancers, motif prediction showed that abnormal recruitment of co-regulating transcription factors of p63 may induce gained enhancers, thus activating genes that should not express in normal keratinocytes.

Discussion/Conclusion: Taken together, our data indicate that transcription rewiring occurs in p63 mutant keratinocytes, which may lead to less defined epidermal identity of the epidermal cells and contribute to the epidermal phenotype of the disease. Gene mutation and function

17. NATURAL EXON SKIPPING IN THE COL7A1 GENE PAVES THE WAY FOR AON-MEDIATED EXON SKIPPING FOR RECESSIVE DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA

J. Bremer¹, E.H. van der Heijden², M.F. Jonkman¹, A.M.G. Pasmanij¹, P.C. van den Akker²

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

Dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) is a devastating blistering disease affecting skin and mucous membranes. The disease is caused by mutations in the COL7A1 gene, which encodes type VII collagen (C7), and can be inherited dominantly or recessively. The extracellular C7 aggregates to form anchoring fibrils that secure attachment of the epidermis to the dermis. The disease severity is highly correlated to the quality and quantity of residual C7 expression. Our current focus of research lies on antisense oligonucleotide-mediated exon skipping as therapeutic approach for DEB. The precise therapeutic gain to be anticipated is currently unclear. Studying patients in which COL7A1 mutations cause natural exon skipping, would shed light on the potential of AON-mediated exon skipping as therapeutic approach for DEB. We present a case series of patients carrying mutations that lead to natural exon skipping. Molecular analyses were performed on DNA, RNA, and protein level, to gain insight into the genotype-phenotype correlation of exon skipping in DEB. To complete the genotype-phenotype correlation, the Dutch EB registry was scrutinized for exon skipping mutations and the pertinent literature on this class of mutations was reviewed. Exon skipping can effect in both a dominant and recessive manner. In dominant exon skipping cases, the phenotype cannot be distinguished from other dominant DEB phenotypes, for example a single glycine substitution. In recessive exon skipping cases, the phenotype is relatively mild in the phenotypic spectrum of recessive DEB. Therefore, exon skipping would be most beneficial for severe recessive DEB, and not for dominant DEB.

18. LATE CORNIFIED ENVELOPE (LCE) PROTEINS: A NOVEL CLASS OF CUTANEOUS HOST DEFENSE MOLECULES

H. Niehues^{1*}, L.C. Tsoi^{2,3,4*}, D.A. van der Krieken¹, P.A. Jansen¹, M.A. Oortveld¹, D. Rodijk-Olthuis¹, I.M.J.J. van Vlijmen¹, R.J. Mesman⁵, L. van Niftrik⁵, R.W. Helder⁶, J.A. Bouwstra⁶, P.E. Stuart², R.P. Nair², E.H. van den Bogaard¹, J.T. Elder^{2#}, P.L.J.M. Zeeuwen^{1,2}, J. Schalkwijk¹

*Shared first authorship, # shared senior authorship

¹Department of Dermatology, Radboud University Medical Centre, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Nijmegen, ²Department of Dermatology, University of Michigan, USA, ³Department of



Computational Medicine & Bioinformatics, University of Michigan, USA, ⁴Department of Biostatistics, University of Michigan, USA, ⁵Department of Microbiology, Institute for Water and Wetland Research, Faculty of Science, Radboud University, Nijmegen, ⁶Department of Drug Delivery Technology, Leiden Academic Center for Drug Research, Leiden University, Leiden

Background/aim: Late cornified envelope (LCE) genes encode a family of 18keratinocyte-expressed proteins located in the epidermal differentiation complex (EDC) on chromosome 1. Deletion of LCE3B and LCE3C (LCE3B/C-del) is a widely replicated psoriasis risk factor, but the function of LCE proteins, and consequently, the biology underlying the risk conferred by this genetic signal is unknown.

Materials/ methods: To investigate the effect of LCE3B/C-del on expression of nearby genes, we performed cis-expression quantitative trait locus analysis for genes spanning the EDC, utilizing RNA-seq data from skin biopsies and the psoriasis-associated SNP rs4112788 as a proxy for LCE3B/C-del. We then investigated the function of the LCE3A, LCE3B and LCE3C with respect to skin barrier and host defense. **Results:** The rs4112788 risk allele was associated with a significant, 12-fold increase in expression of LCE3A, most likely due to genomic effects of the deletion. Of all LCE genes, particularly LCE3A was significantly induced by keratinocyte exposure to TLR ligands. Regarding barrier function, we found that LCE3B/C-del did not influence epidermal permeability for low molecular weight tracers and water. Most importantly, we discovered that LCE3 proteins, have broad spectrum antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative bacteria at low micromolar concentrations.

Discussion/conclusion: We have shown that the LCE3B/C-del psoriasis risk locus comprises more than just a loss of two proteins; it also affects the neighbouring LCE3A gene. We, for the first time identify a biological function for LCE3 proteins and we suggest a central role of LCE3A in the mechanism of LCE3B/C-del mediated psoriasis risk.

19. METHOTREXATE VERSUS AZATHIOPRINE IN SEVERE ATOPIC DERMATITIS: A 5-YEAR FOLLOW UP STUDY OF A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

L.A.A. Gerbens¹, S.A.S Hamann², M.W.D. Brouwer¹,

E. Roekevisch¹, M.M.G. Leeflang³, Ph.I. Spuls¹

¹Department of Dermatology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam,

²Department of Dermatology, Erasmus Medical Centre, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam,

³Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam

Background: Systemic treatment is indicated for moderate-to-severe atopic dermatitis (AD), refractory

to topical treatment. Long-term evidence, up to 5 years, of off-label prescribed methotrexate (MTX) and azathioprine (AZA) is lacking.

Objectives: To investigate the long-term efficacy, safety and drug survival of MTX and AZA.

Methods: In an open-label follow up phase of a clinical trial patients were seen every 3 months for 5 years. MTX and AZA doses could be in- or decreased as in daily clinical practice. Primary efficacy outcomes were the mean absolute and relative reduction in SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index and Investigator Global Assessment (IGA) after 5 years compared to baseline. For safety the type, frequency, severity and relatedness to treatment of adverse events were investigated. Drug survival was analysed by Kaplan-Meier curves.

Results: Thirty-five of 43 originally included patients participated, of which 27 completed follow up. At year 5 the mean relative reduction in SCORAD index was similar in MTX and AZA group; 56.9% vs. 60.1% ($P=0.420$) by intention-to-treat analysis and 52.8% vs. 53.8% by descriptive analysis. Seventy-eight adverse events were reported as most likely related to study medication; 36 for MTX and 42 for AZA. Eleven serious adverse events occurred during 5 years; for three a causal relationship could not be excluded. Drug survival demonstrated a significantly longer survival for MTX compared to AZA ($P=0.03$).

Conclusion: Based on this relatively small study, no difference can be observed in efficacy and safety between MTX and AZA as maintenance treatments in moderate-to-severe AD after 5 years.

20. LONG-TERM OUTCOME MEASURES IN EOSINOPHILIC FASCIITIS: A CROSS-SECTIONAL EVALUATION

J.S. Mertens^{1,4}, R.M. Thurlings², H.K. A. Knaapen², W. Kievit³, M.M.B. Seyger¹, T.R.D. Radstake⁴, E.M.G.J. de Jong^{1,5}

¹Department of Dermatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, ²Department of Rheumatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, ³Department of Epidemiology, Health evidence, Radboud university medical center, Nijmegen, ⁴Department of Rheumatology and Clinical Immunology and Laboratory of Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, ⁵Radboud University, Nijmegen

Background: Eosinophilic fasciitis (EF) is a rare connective tissue disorder. Debilitating skin fibrosis and consequential joint contractures can lead to functional and mental impairment. The disease is regarded self-limiting and disease remission is often achieved within a couple of years with or without treatment. However, irreversible damage can develop, and may impact the quality of life severely in the years following disease remission. Overall, little is known about the long-term behavior and impact of this uncommon condition.

Aim: The primary objectives were to evaluate the presence of disease activity and severity of damage during the course of the disease using clinical and patient reported outcome measures.

Methods: A cross-sectional study of histopathological proven EF patients was conducted. The following outcome measures were assessed: LoSCAT, PhysGA-Activity, PhysGA-Damage, mRSS, mSS, and passive range of motion (ROM). In addition, patient reported outcomes consisted of PatGA-Severity, PatGA-Damage, DLQI, SF-36, and HAQ.

Results: In total, 32 EF patients (21 females, 65.6%), aged 27 to 78 years at study participation, were included. Two-thirds (N=22, 68.8%) of the patients had minimally active disease (PhysGA-Activity ≥ 5). However, we observed irreversible damage in 75% of the patients (PhysGA-Damage > 5). Preliminary subanalysis showed that age at disease onset correlated with PhysGA-damage and PatGA-damage scores (Spearman $r=0.48$, $p=0.0046$ and Spearman $r=0.3846$, $p=0.0326$).

Conclusion: In contrast with literature, irreversible damage was frequently present in EF patients. As age of disease onset correlates with the severity of the irreversible damage, older patients with EF could require additional care to prevent this irreversible damage.

21. DATA FROM AN INTERNATIONAL PEDIATRIC PSORIASIS REGISTRY : USE OF METHOTREXATE, REPORTED ADVERSE EVENTS AND RECOMMENDATIONS FOR FOLIC ACID PRESCRIPTION.

I. Bronckers^{1*}, A. Paller², D. West², W. Kievit³, M. Seyger¹ and European Working Group on Pediatric Psoriasis (EWPP) and Pediatric Dermatology Research Alliance (PeDRA)

¹Department of Dermatology, Radboud University, Nijmegen, ²Department of Dermatology, Northwestern University, Chicago, IL, United States, ³Department for Health Evidence, Radboud University, Nijmegen

Background/Aim: Little is known about adverse events (AEs) in MTX-treated pediatric psoriasis patients. We aimed to investigate the occurrence of AEs in this population and the role of folic acid regimen. In Europe folic acid administration once weekly is common practice.

Methods: A consortium of 20 centers in Europe, US and Canada created a registry of children treated with systemic therapy from December 1990 to September 2014.

Results: 270 pediatric patients were treated with MTX (127 males). Mean age at diagnosis was 8.4 ± 3.6 and age at initiation of systemic treatment was 11.5 ± 3.6 . Of these patients, 130 (48.1%) reported 1 or more AEs related to MTX, of which 67 (51.5%) were gastrointestinal (GI). Three patients (1.1%) developed a serious AE. Folic acid was prescribed in 239 (85.2%) patients using 3 regimens, each in 1/3 of patients: once weekly vs. 7 days/wk vs. 6 days/wk

avoiding the MTX day. The occurrence of 1 or more AEs overall was not statistically different among folic acid regimens, but a GI AE was more common with weekly (43.7%) vs. daily (16.2%) or 6 day/wk (16.5%) folic acid ($P < 0.001$) corrected for treatment duration. The efficacy of MTX after 6-months' treatment did not differ between groups, with a tendency towards a decreased efficacy with folic acid 7 days/wk.

Conclusion: In this population, gastrointestinal AEs most frequently occurred from folic acid once weekly. These results suggest the introduction of a change in folic acid prescription practice in Europe from once weekly to 6 days/wk in pediatric psoriasis patients.

22. DISEASE SEVERITY BIOMARKERS IN SERUM AND DRIED BLOOD SPOTS FROM ATOPIC DERMATITIS PATIENTS

J.L. Thijs^{1,2}, J. Drylewicz², R. Fiechter^{1,2}, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen¹, B. Giovannone^{1,2}, M.S. de Bruin-Weller¹, A. Lacna^{2,3}, S. Nierkens^{2,3}, D.J. Huijen^{1,2}

¹Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center Utrecht, ²Laboratory of Translational Immunology, Utrecht, ³U-DAIR, University Medical Center Utrecht

Background: The number of trials evaluating new biologicals for atopic dermatitis (AD) is steadily increasing. Objective biomarkers are essential for study comparability and better identification of patients that benefit from these treatments. In a recent pilot study we showed that a panel of biomarkers is more suitable for assessing disease severity than a single biomarker. We also showed that measurement of biomarkers in dried blood spots (DBS) - drops of capillary blood collected from fingerprick - represent a minimally invasive alternative to serum biomarkers.

Aim: Validate and optimise a panel of biomarkers for measuring disease severity in serum and DBS from AD patients.

Materials/Methods: In a prospective cohort study 65 AD and 17 psoriasis patients were followed-up approximately 3 months. 27 non-atopic controls were included. Disease severity was assessed by EASI, POEM and VAS pruritis in AD patients, and PASI and SA-PASI in psoriasis patients. The biomarkers IL-18, IL-22, IL-31, TARC, PARC, MDC sIL-2R, sE-selectin, SDF-1 α and I309 were measured in serum and DBS.

Results: A mixed model analysis revealed significant correspondence of serum IL-18, IL-22, TARC, MDC, and I309 with EASI scores in AD patients. Levels were significantly higher in AD compared to controls. Serum biomarker levels in psoriasis patients remained stable during follow-up. Biomarker levels in DBS were comparable to levels in serum.

Conclusion: A panel of biomarkers including IL-18, IL-22, TARC, MDC, and I309 is more suitable for assessing disease severity than a single biomarker in



AD patients. Moreover, DBS offer a minimally invasive alternative for biomarker measurement.

23. EFFECTIVENESS OF OMALIZUMAB IN A DAILY PRACTICE COHORT OF ADULTS SUFFERING CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

M.T. van den Elzen, H. van Os-Medendorp, J.J. Smorenburg, H. Rockmann, A.C. Knulst, T.M. Le
Division Internal Medicine and Dermatology, department Dermatology/Allergology, University Medical Center Utrecht

Background: Efficacy and safety of omalizumab is proven in chronic spontaneous urticaria (CSU), but in randomized controlled studies only data up to 6 months of treatment are available. Patients in clinical trials differ from daily practice patients. We assessed the effectiveness of omalizumab in adult CSU patients in daily practice.

Methods: A monocenter prospective cohort study was performed. Patient-reported outcomes investigated effectiveness, defined as an urticaria control test (UCT) score ≥ 12 . Demographics, disease characteristics, side effects and (concomitant) treatment regimens were retrieved from patient records.

Results: Fifty-two patients were treated with a median of 11 omalizumab administrations (range 4-38). Thirty-seven (71%) were treated with antihistamines higher than fourfold, and 37 (71%) with immunosuppressants. History of atopy was reported in 23 (44%). Omalizumab was effective in 49 patients (94%) after a median of 1 administration (range 1-5). Intervals between omalizumab administrations were successfully elongated in 33 patients (63%), 4 (8%) stopped omalizumab after achieving remission. Exacerbations, defined as UCT < 12 , were observed in 30 (58%). In 10 patients (19%) omalizumab was up-dosed or the interval was shortened yielding effectiveness in 2. Side effects including headache, dizziness, malaise, fatigue, and hair loss, were reported by 38 (73%), in 18 (37%) at no more than three administrations. Five patients (10%) discontinued omalizumab due to side effects.

Conclusion: Omalizumab was highly effective (94%). However, a majority experienced exacerbations. Doses and intervals could be adjusted individually. Side effects occurred in a majority, and were only in a minority a reason for discontinuation of treatment.

24. COMPLETE EXCISION AND RECURRENCE RATES OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA AFTER MOHS MICROGRAPHIC SURGERY OR CONVENTIONAL EXCISION

C. van Lee¹, B. Roorda², J. Beisenherz¹, H. de Vijlder³, T. Nijsten¹, R. van den Bos¹

¹*Department of Dermatology, Erasmus University Medical Centre Rotterdam, ²Department of Dermatology, University Medical Centre Groningen, ³Department of Dermatology, Isala Hospital, Zwolle*

Background: Gold standard of treatment for cutaneous squamous cell carcinoma is excision. Mohs micrographic surgery is considered as an alternative for excision for high risk squamous cell carcinoma.

Objective: Determine differences between excision and Mohs surgery in complete excision and recurrences of squamous cell carcinoma in the head and neck area.

Methods: Retrospective case series of all squamous cell carcinoma located in the head and neck area which were treated with excision or Mohs surgery at the departments of Dermatology at Erasmus University Medical Centre or Isala Hospital between 2003 and 2012. Pathology files were analysed to detect incompletely excised squamous cell carcinoma. To detect all recurrences, patients were linked to The nationwide network and registry of histo- and cytopathology (PALGA).

Results (preliminary): In total, 780 squamous cell carcinoma were included of which 360 were treated with excision and 420 with Mohs surgery. Squamous cell carcinoma were more often completely excised with Mohs surgery (99%) than with excision (94%, $p < 0.005$). Mean follow-up was 20 months for Mohs surgery (standard deviation 16.9) and 38 months for excision (standard deviation 27.2, $p < 0.005$). After Mohs surgery, squamous cell carcinoma recurred less often (3%) than after excision (7%, $p < 0.005$), while with Mohs surgery more high risk squamous cell carcinoma were treated (12.6%) than with excision (10.3%, $p < 0.05$).

Conclusion: This large case series shows that Mohs surgery results in higher rates of complete squamous cell carcinoma excision and less recurrences than excision. Therefore, Mohs surgery is an excellent treatment for high risk squamous cell carcinoma.

25. COMPARISON BETWEEN A MOBILE PHONE APPLICATION FOR THE ANALYSIS OF SKIN LESIONS AND THE CLINICAL DIAGNOSIS OF THE DERMATOLOGIST

R. Nabil, W. Bergman, N.A. Kukutsch

Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden

Objectives: To investigate the level of agreement between a mobile phone application and the dermatologist in rating skin lesions selected by patients themselves.

Methods: A Prospective clinical trial with patients who visited the pigmented lesion clinic (PLC) at the department of dermatology of the Leiden University Medical Centre for the first time were asked to point out the lesion they were worried about. Lesions were imaged by a mobile phone application prior to being diagnosed by a specialized dermatologist. The ratings of the mobile phone application were compared to the assessment of the dermatologist and, if taken, to the histological outcome.

Results: In total 151 lesions were evaluated. The measure of agreement between the ratings of the mobile phone application and the ratings of the der-



matologist was very low (weighted $\kappa = 0.073$). **Conclusion:** Since the level of agreement between the ratings was very low the performance of the mobile phone application is questionable. On the one hand people might be reassured by false negative ratings which may cause delay in diagnosing skin malignancies. On the other hand, the high amount of false positive alarm might lead to increased health care consumption causing unnecessary distress and rising health costs.

26. WHOLE-GENOME SEQUENCING REVEALS RECURRENT DNA STRUCTURAL ALTERATIONS IN MYCOSIS FUNGOIDES

A.N. Bastidas-Torres¹, R. Willemze¹, M.H. Vermeer¹, C.P. Tensen¹

¹Department of Dermatology, 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 first present in the skin. In MF, no recurrent point mutations have been found and only numerical alterations of broad genomic regions have been reported. This study aimed at characterizing genetic alterations in tumor-stage MF at base-level resolution by employing Whole Genome Sequencing (WGS).

Materials and Methods: Genomic DNA from 9 tumor-stage MF biopsies was subjected to pair-end WGS on the Illumina HiSeq X-Ten platform. Raw data were processed using an in-house customized pipeline which included quality control assessment, read alignment, CNV profiling and structural variant (SV) calling. Finally, processed data were manually curated.

Results: The analysis of the WGS data revealed that gain of 5q14.2-telomere and 17q21.32-17q33.3, and loss of 9p21.3 (CDKN2A/B), 9q21.32 and 16p13.13 are the most recurrent copy number alterations in tumor-stage MF. All tumors except one were found to have several interchromosomal translocations (8-32), with chromosome 17 being the most frequently affected chromosome. Point mutations previously reported in CTCL were not found in our tumor samples.

Conclusion: Our high resolution analysis, being the first for MF, shows that alterations in narrow areas of chromosomes 5, 9, 16 and 17 appear to underlie MF development, and hitherto described point mutations in CTCL are not driving oncogenesis.

27. EVALUATION OF VALIDATED DNA METHYLATION BIOMARKERS IN SUSPECTED SÉZARY SYNDROME PATIENTS

S. Najidh¹, W.H. Zoutman¹, M. Bagot², L. Michel², C.P. Tensen¹, M.H. Vermeer¹

¹Dept. of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, ²Dept. of Dermatology. Hôpital St. Louis, Paris, France

Introduction: Sézary syndrome (SS) is an aggressive type of cutaneous T-cell lymphoma with a poor prognosis. Due to resembling clinical presentations and low tumor burden in peripheral blood, differentiation between SS and benign erythrodermic inflammatory dermatoses (EID) can be challenging, especially at early stages of the disease. Therefore, novel biomarkers are required to improve diagnostic accuracy. Recently we showed that promoter hypermethylation of PROM1, GOAT, CMTM2, C2orf40, PAM, GNMT and NEXN was frequently observed in full-blown SS patients (T4NxMxB2) with a diagnostic sensitivity of 80-100% and specificity of 100%. In this study, we evaluated if promoter methylation status of these seven genes could be helpful in diagnosing patients with early stages of the disease and low tumor burden in peripheral blood.

Methods: Peripheral blood was drawn from 13 patients suspected for SS at stage T4NxMxB1 and/or T4NxMxB0. In order to determine the methylation status of our biomarkers panel, methylation-specific melting curve analysis (MS-MCA) was performed on DNA extracted from enriched CD4+ T-cells.

Results: MS-MCA showed that in 80% one or more biomarkers were hypermethylated in ten patients who had progressive disease and fulfilled WHO criteria for SS during follow-up. Patients staged T4NxMxB1 and T4NxMxB0 at least one marker was methylated in 89% and 67%, respectively. Whereas, no aberrant methylation was observed in three patients who did not develop SS during follow-up.

Discussion: These data suggest that testing the methylation status of this biomarker panel can be helpful in the differential diagnosis of SS and EID leading to beneficial effects on treatment and quality of life.

28. RESULTS OF INITIAL TREATMENT IN 203 DUTCH PATIENTS WITH FOLLICULOTROPIC MYCOSIS FUNGOIDES

S. van Santen, R. van Doorn, M.H. Vermeer, R. Willemze

Department of Dermatology LUMC, Leiden

Background/Aim: Folliculotropic mycosis fungoides (FMF) is an aggressive variant of mycosis fungoides (MF) and generally less responsive to standard skin-directed therapies (SDTs). Recent studies distinguished an indolent (early-stage FMF) and a more aggressive (advanced-stage FMF) subgroup. The optimal treatment for both subgroups needs still to be defined.

Patients and Methods: Evaluation of initial treatment in 203 Patients (84 early-stage, 102 advanced-stage, 17 extracutaneous FMF), included in the Dutch Cutaneous Lymphoma Registry between 1985 and 2014. Type and results of initial treatment were retrieved from the Dutch Registry. Main outcomes were complete remission (CR), sustained complete remission (SCR), partial remission (>50% improvement; PR) and overall response (OR; CR+PR).

Results: Patients with early-stage FMF were treated



with non-aggressive SDTs in 67 of 84 cases, resulting in CR and OR of 28% and 83% for monotherapy topical steroids, 0% and 83% for UVB and 30% and 88% for PUVA, respectively. In patients with advanced-stage FMF these SDTs were less effective (combined CR and OR: 10% and 52%, respectively). In patients with advanced-stage FMF local radiotherapy (CR 63%; OR: 100%), total skin electron beam irradiation (CR: 59%; OR: 100%) and PUVA combined with local radiotherapy (CR: 5%; OR: 75%) were most effective.

Conclusions: The results of the present study demonstrate that not all patients with FMF should be treated aggressively. Patients with early-stage FMF may benefit very well from standard SDTs also used in early-stage classic MF and have an excellent prognosis.

29. STANDARD STEP SECTIONING OF SKIN BIOPSES DIAGNOSED AS SUPERFICIAL BASAL CELL CARCINOMA FREQUENTLY YIELDS DEEPER AND MORE AGGRESSIVE SUBTYPES

K.P. Nguyen¹, G.J. Knuiman², P.E.J. van Erp¹, W.A. Blokx², M. Peppelman¹, M.J.P. Gerritsen¹,

¹Department of Dermatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, ²Department of Pathology, Radboud University Medical Center, Nijmegen

Background: Correct diagnosis of superficial basal cell carcinoma (sBCC) is essential due to the increase of non-surgical treatments for this subtype. Histological confirmation by punch biopsy for the diagnosis of BCC and its subtype is recommended. However, a histological standardized method for sectioning punch biopsies is currently missing.

Objective: To compare the accuracy of histological examination of only one level of sBCC punch biopsies (current used method) with a more extensive step-section method. Additionally, to investigate whether tumour thickness, ulceration and adnexal extension are determinants of treatment failure or recurrence in initial diagnosed sBCCs.

Materials and Methods: 116 sBCC punch biopsies, obtained between 2014-2015 at the Department of Dermatology (Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands), were cut in 4 additional levels and thereafter histopathologically evaluated.

Results: In 22.4% a more aggressive BCC subtype was missed with the current examination process. In 25% of the treatment failure and recurrence group, sBCCs were thicker than 0.4 mm. Ulceration and adnexal extension did not occur in this group.

Conclusion: This study shows that histological examination of only one level from a punch biopsy leads to underdiagnosis of more aggressive BCC subtypes in biopsies diagnosed as sBCC. Recommendations for a revised examination method are proposed to reduce the risk of missing more aggressive BCC subtypes and to prevent undertreatment.

P1. CHARACTERISTICS AND DRUG SURVIVAL OF BIOLOGIC COMBINATION THERAPY FOR PSORIASIS; PROSPECTIVE REAL-LIFE DATA FROM PSONET REGISTRIES

C.I.M. Busard¹, A.D. Cohen², P. Wolf³, S. Gkalpakiotis⁴, S. Cazzaniga⁵, R.S. Stern⁶, B.A. Hutter⁷, I. Feldhamer², F. Quehenberger⁸, M. Inzinger³, M. Kojanova⁹, L. Naldi⁵, Ph. I. Spuls¹

¹Department of Dermatology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, ²Clalit Health Services and Siaal Research Center for Family Medicine and Primary Care, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel, ³Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria, ⁴Department of Dermatovenereology, Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague and University Hospital of Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic, ⁵Centro Studi GISED, Fondazione per la Ricerca, Ospedale Maggiore, Bergamo, Italy,

⁶Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Mass., USA, ⁷Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Center, University of Amsterdam,

⁸Institute for Medical Informatics, Statistics and Documentation, Medical University of Graz, Graz, Austria, ⁹Department of Dermatovenereology, Charles University, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital, Prague, Czech Republic

Background: Primary and secondary non-response to biologics for psoriasis request innovative strategies to optimize treatment outcomes. Combination therapy, which may enhance efficacy, prolong drug survival and permit dose reductions may be beneficial.

Objectives: To analyze biologic combination therapy in clinical practice.

Methods: We collected data from five PSONET registries; Clalit Health Services (Israel), Psocare (Italy), PsoRA (Austria), BioREP (Czech Republic) and AMC Medical Center Registry (the Netherlands). Data on frequency of use and patient and treatment characteristics were analyzed. Drug survival was examined using Kaplan-Meier survival analysis.

Results: A total of 1077 treatment cycles on biologic combination therapy were identified, accounting for 11% of total number of biologic treatment cycles registered (n=9816). Combination with methotrexate was most common (73% of biologic combinations). Combinations with UVB, acitretin and cyclosporin were prescribed in some registries (9.7%, 9.4% and 6.1% respectively). Combination with PUVA, fumaric acid and another biologic were rare. Type and frequency of combinations used and number of prior systemic therapies varied substantially among registries. Drug survival was highest for the combinations with methotrexate and acitretin. Discontinuation of treatment due to adverse events or lack of effectiveness was low.

Conclusions: Biologic combination treatment is used in clinical practice in psoriasis patients



with or without joint involvement. Combination with methotrexate is, possibly due to its positive impact on biologic pharmacokinetics, mostly used. Combination therapy with UVB and cyclosporin may be beneficial for short term. Future research is needed to examine the efficacy, safety and optimal dosing of biologic combination treatment.

P2. WITHDRAWN

P3. AUTOLOGOUS CELL SUSPENSION GRAFTING IN SEGMENTAL VITILIGO AND PIEBALDISM: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING FULL-SURFACE AND FRACTIONAL CO₂ LASER RECIPIENT SITE PREPARATIONS

J.E. Lommerts¹, A.A. Meesters¹, L. Komen¹, M.W. Bekkenk¹, M.A. de Rier², R.M. Luiten¹, A. Wolkerstorfer¹

¹Netherlands Institute for Pigment Disorders, Department of Dermatology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, ²Department of Dermatology, VU Medical Center, VU University, Amsterdam

Background: Autologous non-cultured cell suspension transplantation is an effective treatment for repigmentation in segmental vitiligo and piebaldism. Full surface laser ablation is frequently used to prepare the recipient site before cell suspension transplantation, even though optimal laser settings and ablation depth are unknown.

Objective: To assess the efficacy and safety of less invasive recipient site preparations.

Methods: In a randomized, observer-blinded, controlled trial we compared different recipient site preparations before cell suspension transplantation in segmental vitiligo and piebaldism. In each patient, we randomly allocated three CO₂ laser recipient site preparations (i.e. 209 and 144 μm full surface, fractional) and a control (no treatment) to four depigmentations. After six months we assessed repigmentation and side effects.

Results: We included 10 patients with vitiligo (n=3) and piebaldism (n=7). Compared to the control site, we found more repigmentation after 209 μm (median 68.7%, p=0.01) and 144 μm (median 58.3%, p=0.007) full surface ablation, but no repigmentation after fractional ablation (median 0.0 %, p=0.14). Limitations: Small number of patients and restriction of treatment to trunk and extremities.

Conclusion: Superficial full surface ablation with a depth of 144 μm is an effective recipient site preparation before cell suspension transplantation while fractional CO₂ laser is not.

P4. TIGHT CONTROLLED DOSE REDUCTIONS OF BIOLOGICS IN PSORIASIS PATIENTS WITH LOW DISEASE ACTIVITY: A RANDOMIZED PRAGMATIC NON- INFERIORITY TRIAL

S. Atalay¹, J.P.M.A. van Reek¹, P.C.M. van de Kerkhof¹, A.A. den Broeder², W. Kievit⁴, E.M.G.J. de Jong^{1,3}

¹Department of Dermatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, ²Department of Rheumatology, Sint Maartenskliniek, Nijmegen,

³Radboud University, Nijmegen, ⁴Department of Health Evidence, Radboud University, Nijmegen

Background: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disorder for which several targeted biologic therapies became available. For psoriasis patients the lowest effective dose of biologics is not known.

Aim: To assess whether dose tapering of biologics guided by Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and quality of life scores in patients with controlled stable low disease activity is non-inferior (NI) to usual care.

Methods: A multicenter, pragmatic, randomized, non-inferiority trial. One-hundred-and-twenty patients with low disease activity (PASI <5 and DLQI \leq 5) with stable use of adalimumab, etanercept or ustekinumab are randomized 1:1 to the dose reduction group or usual care. In the dose reduction group, treatment intervals will be increased stepwise by 1.5, followed by an increase to 2, resulting in 33 and 50% dose reduction respectively. Disease activity is monitored with PASI and DLQI. In case of flare treatment is adjusted to the previous effective dose. The primary outcome (PASI) at 12 months will be analyzed with ANCOVA. Secondary outcomes are disease flares, health-related quality of life, serious adverse events, costs and anti-drug antibody formation.

Results: at present 83 patients have been included and randomized to tapering or regular care.

Results will be present in the near future.

Discussion: With this study we want to assess whether disease activity guided dose reduction of biologics can be achieved for psoriasis patients with a low stable disease activity, without losing disease control.

P5. THE PUTATIVE ROLE OF SKIN RESIDENT MEMORY T CELLS IN ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST-DISEASE

T.R. Matos^{1,2}, K.F. Lima¹, A. Gehad¹, Ch.P. Elcoi¹, E.L. Lowry¹, J.E. Teague¹, Th.S. Kupper¹, R. Clark¹

¹Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA, ²Academic Medical Center, Department of Dermatology, University of Amsterdam, Amsterdam

Background: Graft-versus-Host-Disease (GvHD) is a major cause of illness and death in patients following hematopoietic stem cell transplantation (SCT). GvHD is assumed to result from donor-derived T cells attacking recipient tissues. However, GvHD is most common in tissues that contain large populations of long-lived resident memory T cells (TRM). **Results:** We have found that skin resident T cells survive classic conditioning regimens including



total body irradiation and alemtuzumab. We hypothesize that recipient-derived skin resident T cells may contribute to GvHD by interacting with donor-derived APC. To test this hypothesis, we grafted immunodeficient NSG mice with adult human skin containing TRM and then infused them 3 weeks later with equivalent numbers of either allogeneic PBMC (T cells + APC) or APC alone. Mice injected with APC had a GvHD-like dermatitis by histology and had increased numbers of T cells in the skin graft compared to saline injected mice. TCR sequencing confirmed that T cell clones present in the skin before grafting expanded in the skin after exposure to allogeneic APC. Skin grafts from mice infused with APC alone vs. PBMC had similarly elevated levels of IL-17A and TNF. IL-22 was significantly higher in APC injected mice and IFN γ was higher in PBMC injected mice.

Conclusion: In summary, interactions between skin resident T cells and infused APC induced T cell proliferation and production of cytokines known to participate in the pathogenesis of GvHD. Our studies support a possible role for TRM in GvHD and suggest that TRM depletion strategies may be helpful in reducing GvHD.

P6. CHARACTERISTICS OF PATIENTS AT HIGH RISK FOR MELANOMA WHO RETURN TO THE DERMATOLOGY OUTPATIENT CLINIC FOR UNSCHEDULED VISITS

R. Nabil, E.I. Plasmeijer, R. van Doorn,

W. Bergman, N.A. Kukutsch

Department of Dermatology B-1-Q, Leiden University Medical Center, Leiden

Background: 5-10 % of all melanomas occur in subjects with a family history of melanoma. These patients are seen on a regular basis at our pigmented lesions clinic (PLC) for a total skin examination. Most of them come yearly, but some return for unscheduled visits when worried about a particular lesion.

Aim: To investigate the proportion and characteristics of patients at very high risk for melanoma who return to the PLC for unscheduled interval visits.

Material / methods: 1267 patients were included in this retrospective follow up study. Data were collected in Excel, analyses were performed in SPSS 23.

Results: 110 out of 1267 patients paid at least 1 interval visit. 31% were male and 69% were female, with a mean age of 45 year. 44% of the patients was CDKN2A-mutation carrier, followed by the patients with a 50% chance of being carriers (32%). Histopathology was taken in 59 patients with common nevus as the most frequent outcome, 7 patients had melanoma and 3 had basal cell carcinoma. All patients with melanomas were CDKN2A carrier and have had several melanomas in the past. Melanomas were discovered in a very early stage.

Conclusion: 9% of the very high risk patients paid 1 interval visit during the time of the study. Most patients were from CDKN2A-mutation

families. All melanomas were thin melanomas with excellent survival-outcome. Repeated instruction for skin self-examination with the recommendation of using a hand mirror and using the help of their partner might have helped to detect the melanomas.

P7. BOWEN'S DISEASE: FIVE-YEAR RESULTS OF TREATMENT WITH 5-FLUOROURACIL CREAM, PHOTODYNAMIC THERAPY AND SURGICAL EXCISION

M.H.E. Jansen^{1,2}, D. Appelé¹, P.J. Nelemans³, N.W.J. Kelleners-Smeets^{1,2}, K. Mosterd^{1,2}

¹Department of Dermatology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, ²GROW Research Institute for Oncology and Developmental Biology, ³Department of Epidemiology, Maastricht University, Maastricht

Background/Aim: Surgical excision (SE) and several topical therapies (e.g. photodynamic therapy (PDT), 5-fluorouracil (5-FU)) are established treatments for Bowen's disease (BD), but recent guidelines state that none of these treatments is superior. Current literature on the use of non-invasive therapies for BD is scarce and studies are mostly small scale. This study aimed to evaluate the efficacy of 5-FU and PDT compared with SE for the treatment of BD.

Materials and Methods: Eligible for inclusion were patients with a histologically proven BD in the period from January 2008 until December 2013. Data were retrospectively collected by reviewing patient medical and histological records. Patients treated with 5-FU, SE or PDT were compared in terms of 5-year cumulative probability of treatment failure.

Results: A total of 841 BD lesions in 608 patients were identified. PDT was used in 450 lesions (53.5%), SE in 288 (34.2%), 5-FU in 72 (8.6%) and other treatments in 31 (3.7%) lesions. Median follow-up was 18 months (range 0-87 months). After correction for confounders, the 5-year probability of treatment failure was twice as high after treatment with 5-FU (HR 2.22, 95% CI 0.98-5.04) and PDT (HR 2.71, 95% CI 1.52-4.83) when compared to SE. Probability of treatment failure in the 5-FU group was similar to the PDT group (adjusted HR 1.22, 95%CI 0.62-2.41).

Discussion/Conclusion: Our study showed that SE is associated with the lowest 5-year probability of treatment failure post treatment compared to PDT and 5-FU. No significant difference in treatment failure between 5-FU and PDT was found.

P8. TOPICAL SINECATECHIN OINTMENT FOR PRIMARY SUPERFICIAL BASAL CELL CARCINOMA: CAN TEA CURE? RESULTS FROM A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND CONTROLLED TRIAL

J.P.H.M. Kessels^{1,2}, L. Voeten³, K.J.A. Frencken^{1,2}, P.J. Nelemans⁴, P. Steijlen^{1,2}, L. Hillen⁵, V. Winneperninkx⁵, K. Mosterd^{1,2}, N.W.J. Kelleners-Smeets^{1,2}



¹Department of Dermatology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, ²GROW school for developmental biology and oncology, Maastricht University,

³Department of Dermatology, Catharina hospital Eindhoven, ⁴Department of Epidemiology, Maastricht University Medical Centre Maastricht, ⁵Department of Pathology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht

Background/Aim: Topical Sinecatechins 10% (Veregen T[®]) ointment is known for its anti-viral properties, anti-proliferative effects and induction of apoptosis. It is suggested that the active constituent EGCG - EGCG has anti-tumoral effects. We aimed to assess whether topical Sinecatechins 10% ointment could lead to histological clearance of sBCC. Secondarily we assessed the proportion of patients with decreased immunohistochemical expression of Ki-67 and Bcl-2.

Materials and Methods: We performed a single center, double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. 42 patients were assigned to Sinecatechins or placebo ointment and instructed to apply the ointment twice daily during 6 weeks. All tumors were removed by surgical excision after 8 weeks.

Results: Complete histological tumor clearance was seen in 1/21 (4.8%) and 2/21 (9.5%) patients of the Sinecatechins and placebo group respectively ($p = 1.000$). Decrease in Bcl-2 expression was observed slightly more frequently in the Sinecatechins 10% group than in the placebo group (respectively 41.2% vs 23.5%, $p = 0.163$) and decrease in Ki-67 occurred in similar proportions in both groups (31.3% versus 29.4%, $p = 0.909$). Most local skin reactions occurred in the Sinecatechins 10% group in the fourth week of treatment.

Discussion/Conclusion: Based on these study results, there are insufficient grounds to further explore topical Sinecatechins 10% ointment for treatment of sBCC. This trial is registered on clinicaltrials.gov (NCT02029352).

P9. IMPROVING THE APPLICABILITY OF GUIDELINES ON NONMELANOMA SKIN CANCER IN FRAIL OLDER ADULTS: A MULTIDISCIPLINARY EXPERT CONSENSUS AND SYSTEMATIC REVIEW OF CURRENT GUIDELINES

S. Lubeek

Departement of Dermatology Radboud University Medical Center Nijmegen

Background: Balancing treatment decisions in frail older adults with nonmelanoma skin cancer (NMSC) can be challenging. Clinical practice guidelines (CPGs) could provide assistance.

Objectives: To collect and prioritize items related to frail older adults with NMSC for integration into CPGs and to assess the current extent of this integration.

Methods: Items were collected and prioritized by a multidisciplinary working group (29 members)

using a modified Delphi procedure and a five-point Likert scale. To assess current integration of these items in CPGs, a systematic review was subsequently performed by two independent reviewers using five medical databases (PubMed, Embase, Cochrane Library, SUMsearch and Trip Database), websites of guideline developers/databases, and (inter)national dermatological societies.

Results: Prioritization of a final 13-item list showed that 'limited life expectancy' (4.5 ± 0.9) and 'treatment goals other than cure' (4.4 ± 0.7) were most desired to be integrated into CPGs; both were included in six (46%) of the CPGs found ($n = 13$). Attention to 'tumour characteristics' and 'comorbidities' were included in CPGs most often (100% and 77%, respectively).

Conclusions: More attention to items related to frail older adults in NMSC CPGs is broadly desired, but CPG integration of these items is currently limited. More integration might stimulate more holistic, personalized and patient-centred care in frail older adults.

P10. SICKNESS PRESENTEEISM IN A DUTCH HAND ECZEMA POPULATION

J.A.F Oosterhaven¹, P.A. Flach², U. Bültmann², M.L.A. Schuttehaar¹

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

²Department of Health Sciences, Community and Occupational Medicine, University Medical Center Groningen, University of Groningen

Background: Sickness presenteeism (SP, attending work despite being ill) can cause increased health problems and might be associated with sickness absenteeism in the long-term. Also, continuous work impairment due to SP could eventually cause even more aggregate productivity loss than sickness absenteeism.

Objective: To examine the extent of and reasons for SP - as measured by the person's own assessment of their state of health - and to investigate the associations between HE severity, work characteristics, demographic factors and SP in patients with HE.

Method: Questionnaire-based (postal and on-site), cross-sectional study. The study population consisted of adults (age 20-67) with a dermatologists diagnosis of HE, made in the past 5 years, added to a group of new, on-site recruited patients. Severity was assessed using a self-administered photoguide. Associations were studied using binomial logistic regression.

Results: Valid response rate was 40.6% (320/789), 30 additional patients were included on-site. 233 patients proved eligible for analysis (working with HE in the past 12 months). SP was present in 38.6%. It was associated with moderate and severe HE; sickness absenteeism; improvement of HE when away from work; and exposure at work aggravating HE. Not just extrinsic, but also intrinsic reasons were found for SP.



Conclusion: SP is common in HE and is significantly associated with work factors. Dermatologists should make patients aware of the risks of this potentially negative behavior (particularly when reasons for SP are intrinsic) and encourage them to contact an occupational physician for implementation of secondary preventive measures.

P11. IN VITRO KERATINOCYTES BINDING TEST FOR PEMPHIGUS

F. Giurdanella, A.M. Nijenhuis, M.F. Jonkman, H.H. Pas

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

The serological diagnosis of pemphigus relies on the detection of IgG autoantibodies directed against the epithelial cell surface (ECS) by indirect immunofluorescence on monkey oesophagus and against desmogleins 1 and 3 (Dsg1 and Dsg3) by ELISA. Although ELISA has a high sensitivity and even higher specificity, we detected anti-Dsg1 and/or anti-Dsg3 IgG by ELISA in a number of patients with negative indirect immunofluorescence and who were not affected by pemphigus. Therefore, we designed and validated a new serological test to determine whether anti-Dsg1/3 IgG detected by ELISA are actually able to bind in a specific desmosomal pattern by living keratinocytes. The in vitro keratinocytes binding test we propose, uses cultured primary normal human keratinocytes, grown under different conditions so to induce adequate expression of Dsg1 and/or Dsg3, subsequently incubated with the selected patient serum for one hour. The immunostaining for human IgG of pemphigus patient sera on keratinocytes revealed a characteristic desmosomal pattern and IgG internalization, while the sera of the non-pemphigus patients showed no binding, confirming that some positive ELISA results were false, thus preventing misdiagnosis.

P12. VASCULAR MALFORMATIONS OF SOFT TISSUE: CLINICAL VERSUS HISTOLOGIC DIAGNOSIS

S.E.R. Horbach^{1,5}, A.M. Utami^{2,3}, L.B. Meijer-Jorna⁴, J.H. Sillevis Smitt⁵, Ph.I. Spuls⁵, C.M.A.M. van der Horst¹, A.C. van der Wal²

¹Department of Plastic, Reconstructive and Hand Surgery, Academic Medical Center (AMC), University of Amsterdam, Amsterdam, ²Department of Pathology, Academic Medical Center (AMC), University of Amsterdam, Amsterdam, ³Department of Pathology, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia.

⁴Department of Pathology, Medical Center Alkmaar, Alkmaar ⁵Department of Dermatology, Academic Medical Center (AMC), University of Amsterdam, Amsterdam

Background: The classification of vascular anomalies, established by the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), is used for guidance in the diagnosis of soft tissue vascular malformations. Although this classification is partially based on histopathologic features, diagnostic histologic examination is not routinely performed in practice. In order to evaluate the validity of the current diagnostic process, we determined if clinical diagnoses corresponded with histopathologic diagnoses in patients with vascular malformations undergoing non-diagnostic surgical resections.

Methods: Clinical data and histology reports from patients undergoing surgery in our center between 2000 and 2015 were retrospectively collected. An experienced pathologist performed blinded revision of the initial tissue samples according to the ISSVA classification.

Results: In 55.2% of a total of 143 cases, there were discrepancies between clinical and the unrevised histological diagnoses. This was caused by inaccurate terminology in 8.9%. However, after histology revision using the ISSVA terminology, there were even more discrepancies between the clinical and the revision histological diagnoses (57.3%). A large percentage of discrepant diagnoses were found in relation to combined vascular malformations (18.7%). Proper immunostaining (e.g. D2-40), necessary for diagnosing subtypes, was missing in the majority of cases.

Conclusions: Although the ISSVA classification has cleared the majority of nomenclature issues, clinicians and pathologists still do not agree on the diagnosis in more than half of patients with vascular malformations. Clinicians and pathologists have to work together to develop clear clinical and histopathologic criteria for the diagnosis of vascular malformations, in addition to the existing ISSVA classification.

P13. DETERMINANTS FOR DRUG SURVIVAL OF METHOTREXATE IN PATIENTS WITH PSORIASIS, SPLIT FOR DIFFERENT REASONS OF DISCONTINUATION - RESULTS OF THE PROSPECTIVE MTX-CAPTURE

M.E. Otero¹, J.M.P.A. van den Reek¹, M.M.B. Seyger¹, P.C.M. van de Kerkhof¹, W. Kievit², E.M.G.J. de Jong^{1,3}

¹Department of Dermatology, Radboud university medical center, Nijmegen, ²Department of Epidemiology, Biostatistics and Health Technology Assessment, Radboud university medical center, Nijmegen,

³Radboud University Nijmegen

Background: Methotrexate is a widely used treatment for psoriasis. It is important to gain insight into the reasons for discontinuation of methotrexate and determinants for drug survival.

Objectives: To describe 5-year drug survival for methotrexate in patients with psoriasis split for different reasons of discontinuation, and to identify determinants for drug survival.



Methods: Data were extracted from a prospective psoriasis registry of patients treated with methotrexate (MTX-CAPTURE). Drug survival was analyzed using Kaplan-Meier estimates and determinants for discontinuation were analyzed using Cox-regression analysis. Analyses were split for reason of discontinuation: side effects or ineffectiveness.

Results: We included 85 patients treated with methotrexate with a maximum treatment duration of 5.2 years. The overall drug survival rates were 62.7%, 30.1%, and 15.1% after 1, 3, and 5 years, respectively. The median survival was 1.8 years. Fifty-five patients (64.7%) discontinued MTX; reasons were: side effects (34.5%), ineffectiveness (25.5%), combination of side effects and ineffectiveness (12.7%), other reasons (16.4%), and lost to follow-up (10.9%). Most reported side effects were gastrointestinal symptoms, despite folic acid use in 99% of patients. Based on univariate analysis, a high Psoriasis Area and Severity Index and Visual Analogue Scale for disease severity at baseline were possible determinants for a short drug survival.

Conclusion: drug survival of MTX was low with 15% of patients 'on drug' after 5 years. Side effects alone or in combination with inadequate disease control were more important in the context of treatment discontinuation than inadequate disease control solely.

P14. PREDICTING THE RESPONSE TO BIOLOGICS IN PATIENTS WITH PSORIASIS THROUGH PHARMACOGENETICS: A SYSTEMATIC REVIEW

L.J. van Vugt¹, J.M.P.A. van den Reek¹, M.J.h. Coenen², E.M.G.J. de Jong¹

Departments of ¹Dermatology and ²Human Genetics, Radboud university medical center, Radboud institutes for Molecular Life Sciences (RIMLS) and Health Sciences (RIHS), Nijmegen

Background: The response to biologics among psoriasis patients is heterogeneous. As the number of biologics registered for psoriasis increases, so does the need for biomarkers to guide personalized therapeutic decisions. Genetic variants might serve as such predictors for treatment response, a field of research known as pharmacogenetics.

Aim: We aimed to accumulate the existing evidence regarding genetic variation as a predictive tool for therapeutic efficacy in psoriasis patients treated with biologics, and to evaluate the current clinical applicability of this evidence.

Materials and methods: We carried out a systematic literature search in EMBASE, MEDLINE, the Cochrane Library and Web of Science. Article screening and selection was performed independently by two reviewers. Quality assessment was performed for all included papers.

Results: Twenty-six papers were included in the systematic review. Studied biologics were adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab. No studies on secukinumab or ixekizumab were identified. The

majority of studies were based on a candidate gene approach, focusing in psoriasis susceptibility genes such as HLA-Cw6. Tumour necrosis factor inhibitors were analyzed as a group in most papers. The genetic associations discovered in these studies were weak and often irreproducible.

Conclusion: Pharmacogenetics research in psoriasis has produced inconclusive results. No genetic variant with sufficient predictive potential to be used in daily practice has been identified so far. We believe that large genome-wide association studies are needed to allow a hypothesis-free search for genetic biomarkers. Extensive projects like this can only be realized through international collaborations, uniting psoriasis cohorts into large consortia.

P15. MIXTURE USED IN PERMANENT HAIR DYES ENHANCES TOXIC EFFECTS IN RECONSTRUCTED 3D EPIDERMAL EQUIVALENTS: ROLE OF P-PHENYLENEDIAMINE, BARRIER LOSS AND SKIN SENSITIZATION

T.B. Zanoni¹, T.N. Pedrosa¹, C.M. Catarino², S.W. Spiekstra², S.B.M. Barros¹, S.S. Maria-Engler¹, S. Gibbs^{2,3}

¹Department of Clinical Chemistry and Toxicology, School of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil, ²Department of Dermatology, VU University Medical Centre, Amsterdam, ³Department of Oral Cell Biology, ACTA, Amsterdam

Skin is a frequent target of allergic and irritant reactions caused by topical exposure of permanent hair dyes. These hair dyes are formed by a mixture of ingredients that vary from low to extreme skin sensitizers that react among themselves forming unknown by-products. The specific allergic mechanism of these mixtures have not yet been elucidated. Reconstructed epidermal models could be a useful tool to predict the skin sensitization potential of these dyes and their mixtures as they allow the evaluation of some parameters involved in skin allergy. A reconstructed epidermal equivalent (EE) that structurally and functionally resembles native human epidermis was topically exposed to p-phenylenediamine (PPD), Resorcinol (RES), H₂O₂ alone or a combination. Next some parameters involved in skin allergy such as epidermal viability, barrier loss, and IL-1 α and IL-18 were evaluated. Here, we evaluate some parameters involved in the allergic potential of PPD, RES, H₂O₂ alone and in combination. Our data indicates that when the ingredients were tested alone no morphological changes were observed in EE although after exposure to the mixture of PPD/H₂O₂/RES and PPD/H₂O₂ some events such as morphological changes, barrier loss, apoptotic cells increase followed by increase of IL-1 α and IL-18 were observed. Our results suggest that the allergic potential of these mixtures are complex mechanisms which require further investigation. Mixtures of the ingredients used in permanent



hair dye formulations enhances some parameters involved in skin allergy induction. Therefore, the formation of some unknown by-products could be the key of skin allergic induction by hair dyes and should be better investigated.

P16. IMPROVEMENT OF BARRIER PROPERTIES IN HUMAN SKIN EQUIVALENTS

R.W.J. Helder¹, R. van Dijk¹, J. van Smeden¹, A.E.L. Ghalbzouri², J.A. Bouwstra¹

¹Department of Drug Delivery Technology, Leiden Academic Centre for Drug Research, Leiden University, Leiden, ²Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden

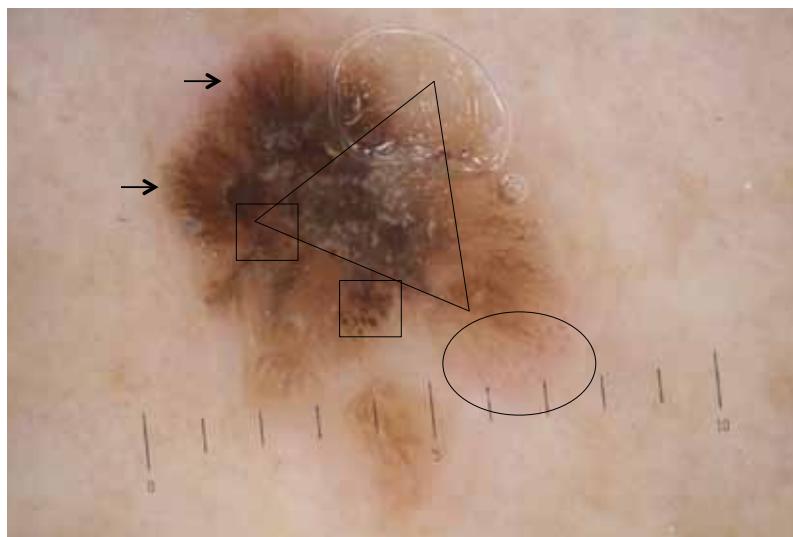
Human skin equivalents (HSE) are human skin models generated from fibroblasts and keratinocytes, both isolated from native human skin (NHS). Although many characteristics are similar to that of NHS, the skin barrier function of these HSEs is impaired compared to NHS. In recent studies it was shown that the lipid composition in stratum corneum (SC) deviates from that in NHS, especially the high

level of unsaturated fatty acids (MUFAs). This may explain the impaired skin barrier. The aim of this project is to normalize the lipid composition in SC of HSE by reducing the level of MUFAs. This may be achieved by investigating key players in the epidermal homeostasis. One of the important regulators is the Liver-X-receptor (LXR). This receptor activates various enzymes such as stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1). SCD1 is involved in the biosynthesis of MUFA when overexpressed, SCD1 will increase the level of MUFA thereby reducing the barrier properties. The hypothesis is that the LXR-receptor is overstimulated by the culture conditions and subsequently increases the downstream enzyme SCD1. The aim therefore is to investigate the role of LXR on SCD and the SC lipid composition. During generating HSEs, the medium was supplemented with a LXR agonist or a LXR antagonist. Analysis of these HSE revealed a reduced expression of SCD1 on a gene and protein level, while the level of MUFA was reduced. These findings offer the opportunity to further normalize the lipid composition in HSEs mimicking more closely the barrier properties of NHS.

ANTWOORDEN

DERMATOSCOPIE

1. Wij zien een asymmetrische laesie met aan de rand multipele bruine streaks, deels communicerend tot een netwerk (pijlen) en caudal van het centrum multipele, gegroepeerde donkerbruine globules (vierkant). Een centraal structuurloos gebied met witgele dots (driehoek) en enkele getordeerde (glomerulaire) vaatjes op 5 uur (oval) vallen op.
2. Na excisie werd de diagnose gepigmenteerde morbus Bowen gesteld. De combinatie van het oordeel met het blote oog en met het dermatoscopische beeld waarbij multipele streaks en onregelmatigheid van de structuren op de voorgrond staan, deed ons in eerste instantie denken aan een melanoom. Tot de klinische differentiële diagnose behoorden een gepigmenteerde actinische keratose, verruca seborrhoica, lichenoïde keratose, gepigmenteerd basaalcelcarcinoom, angiokeratoom of gepigmenteerde morbus Bowen.^{1,2} Dermatoscopische kenmerken van de eerste 5 genoemde laesies ontbraken zodat de differentiële diagnose tussen een melanoom of een gepigmenteerde morbus Bowen bleef bestaan. In de literatuur werd beschreven dat een klein aantal (1,7% tot 6%) van alle morbus Bowen gepigmenteerd is.^{1,2} Het onderscheid met een melanocytaire laesie kan dan zeer lastig zijn. Gepigmenteerde morbus Bowen kan dermatoscopisch worden gekenmerkt door structuurloze, homogene pigmentatie die bruin tot zeer donker zwartblauw kan zijn. Grijs of bruine dots en/of globules en punt- en/of glomerulaire vaatjes komen voor en zijn soms lineair gerangschikt. Ulceratie treedt sporadisch op.^{1,3,5,7} 46,2% van de onderzochte gepigmenteerde morbus Bowen in een reeks van 52 had 2 of meer patronen. Hiervan was 88% asymmetrisch gerangschikt.¹ Structuurloze bruin tot grijze pigmentaties werden gevonden in 80% van de afwijkingen, gegroepeerde of lineaire bruine globules in 90% van de laesies.³ In 67% tot 80% van de gepigmenteerde morbus Bowen konden vasculaire structuren worden geïdentificeerd.^{1,3,6} Hyperkeratose (ook aanwezig bij onze casus) was aanwezig in 90% van deze laesies en kan klinisch en dermatoscopisch als onderscheidend argument van een melanocytaire laesie worden gebruikt omdat laatstgenoemde minder vaak hyperkeratose vertonen.^{2,3} Het samen voorkomen van gegroepeerde, glomerulaire vaatjes (oval) en hyperkeratose (driehoek) geeft een kans van 98% op de diagnose gepigmenteerde morbus Bowen.⁵ Er is een laag risico op progressie naar een invasief plaveiselcelcarcinoom.^{3,4}
3. Omdat ook aan een melanoom werd gedacht, werd de afwijking primair geëxcideerd. Bij klinische verdenking op een morbus Bowen is het raadzaam om eerst een biopt af te nemen om een invasief plaveiselcelcarcinoom uit te sluiten. De landelijke richtlijnen voor actinische keratose en plaveiselcelcarcinoom hebben de therapeutische opties voor morbus Bowen niet als apart onderwerp opgenomen. In de dagelijkse praktijk worden de laesies vaak behandeld met topicaal 5-fluorouracil, imiquimod, cryotherapie of fotodynamische therapie. Curettage/coagulatie en een expectatief beleid kunnen in bijzondere gevallen worden overwogen.⁴ Bij twijfel over een mogelijk invasieve component heeft excisie de voorkeur gezien de mogelijkheid voor histologische controle van de diagnose en radicaliteit. Dermatoscopie kan behulpzaam zijn bij het stellen van de diagnose, het beoordelen van de therapietoespan en het detecteren van een recidief na behandeling.⁷ Het verdwijnen van vaatstructuren lijkt complete therapietoespan te suggereren.⁷ Wanneer deze vaattekening opnieuw verschijnt kan dit een aanwijzing zijn voor een recidief.⁷



Figuur. Dermatoscopische opname.



LITERATUUR

1. Cameron A, Rosendahl C, Tschandl P, et al. Dermatoscopy of pigmented Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:597-604.
2. Gutiérrez-Mendoza D, Narro-Llorente R, Karam-Orantes M, et al. Dermoscopy Clues in Pigmented Bowen's Disease. *Dermatol Res Pract* 2010;2010 pii: 464821.
3. Zalaudek I, Argenziano G, Leinweber B, et al. Dermoscopy of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2004;150:1112-6.
4. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol* 2014;170:245-60.
5. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:377-86.
6. Deinlein T, Richtig G, Schwab C, et al. The use of dermoscopy in diagnosis and therapy of nonmelanocytic skin cancer. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:144-51.
7. Mun JH, Park JM, Song M, et al. The use of dermatoscopy to monitor therapeutic response of Bowen disease: a dermatoscopic pathological study. *Br J Dermatol* 2012;167:1382-5.