

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

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

#### HOOFDREDACTIE

Dr. P.G.M. van der Valk, hoofdredacteur

#### ARTIKELN

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

#### LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

#### RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

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

#### RUBRIEK REFERAAT

Dr. W.P. Arnold, dr. A.Y. Goedkoop, dr. E.M. van der Snoek, dr. T.J. Stoof, dr. H.B. Thio,

#### RUBRIEK VERENIGING

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

#### RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

#### RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

#### RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

#### RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

#### REDACTIEADRES

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud  
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen  
Telefoon: 024 3613724, fax: 024 3541184,  
e-mail: derma@dchg.nl

#### INZENDEN VAN KOPIJ

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur.

#### UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

DCHG medische communicatie  
Laura Fritschy  
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem  
Telefoon: 023 5514888  
www.dchg.nl  
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl

#### OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

#### COPYRIGHT

©2011 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

#### ABONNEMENTEN

Standaard € 195,- per jaar. Studenten € 87,50 per jaar.  
Buitenland € 295,- per jaar. Losse nummers € 26,-.  
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:  
Zie uitgever.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december) en lopen automatisch door, tenzij uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum schriftelijk wordt opgezegd. Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

#### AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

#### RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info)  
<http://portaal-ntdv.nl>

#### ISSN

0925-8604

## INHOUDSOPGAVE

### ARTIKELN

Een schaduwzijde van zonprotectie	2
Contactallergie voor parfumgrondstoffen	7
Erytropoëtische protoporfyrie	13

### QUIZ

18

### LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

Neutrofiële eccrine hidradenitis	20
----------------------------------	----

### INTERVIEW

Voor mij werkt de combinatie tussen onderzoek en kliniek het best	23
---	----

### DERMATOCHIRURGIE

Dermatochirurgie: Hoe sluit ik dit defect?	27
--	----

### VERENIGING

‘Don’t ask what the NVDV can do for you, but what you can do for your NVDV’	29
De Fagron Inventivity Award	31
Congresverslag	32
Terugblik op de 2nd Surinam/Dutch conference on tropical dermatology	32

### QUIZ

34

### DERMATOLOGIE IN BEELD

Een patiënte met tumoren in en naast de navel	35
---	----

### HUID, SEKS EN CURIOSA

‘U moet er mee leren leven’	37
-----------------------------	----

### JAARVERGADERING NVED

Programma	41
Abstracts	45

De redactie en uitgever wensen u een voorspoedig 2011.

### AFBEELDING OMSLAG

Thema voor 2011: verfraaiing van de huid.

Collega: mocht u voor de cover een staande foto of afbeelding hebben over de verfraaiing van de huid, dan kunt u deze mailen naar [redactiesecretariaat@derma.umcn.nl](mailto:redactiesecretariaat@derma.umcn.nl)

## ARTIKELLEN

# Een schaduwzijde van zonprotectie

E.J. Vollaard<sup>1</sup>, F. Schreuder<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, afdeling Klinische Farmacie, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen.

<sup>2</sup> Huisarts, Huisartspraktijk Handellaan, Delft

Correspondentieadres:

E.J. Vollaard

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Afdeling Klinische Farmacie

Weg door Jonkerbosch 100

6532 SZ Nijmegen

E-mail: h.vollaard@cwz.nl

## PROBLEEMSTELLING

Zonlicht is de belangrijkste risicofactor voor huidcarcinomen, degeneratieve huidafwijkingen en fotodermatosen.<sup>1-4</sup> Wegens toename van de incidentie van huidcarcinomen zijn 40 jaar geleden in Australië campagnes gestart om zo veel mogelijk uit de zon te blijven en daarnaast zonprotectie te gebruiken.<sup>4</sup> Later zijn deze campagnes in heel de westerse wereld overgenomen.

Zonlicht is echter veruit de belangrijkste bron van vitamine D<sub>3</sub> voor de mens en vitamine D is niet alleen van belang voor een goede kwaliteit van botten, maar mogelijk ook voor preventie van diverse interne carcinomen, auto-immuunziekten, infecties, hypertensie, cardiovasculaire aandoeningen en vermindering van het algehele sterfterisico.<sup>5-10</sup>

Het is dus de vraag of de voordelen van zonprotectie door een mogelijke reductie van het aantal huidcarcinomen wel opwegen tegen nadelen zoals een mogelijke toename van het aantal interne carcinomen en andere gezondheidsproblemen door daling van de vitamine-D-spiegels.

Zonprotectie zou mogelijk ook om andere redenen ongunstige consequenties kunnen hebben, maar in dit artikel beperken we ons tot mogelijke gevolgen van een daling van de vitamine-D-spiegels.

## FYSIOLOGIE VAN VITAMINE D<sub>3</sub>

Vitamine D<sub>3</sub> (cholecalciferol) wordt onder invloed van UVB-zonlicht in de huid gemaakt uit dehydrocholesterol. Uit voedsel wordt in het algemeen min-

der dan 10% van ons vitamine D verkregen. In de lever wordt cholecalciferol zonder feedback omgezet in de transportvorm calcidiol (25OHD<sub>3</sub>), dat in de nier onder strenge feedback wordt omgezet in het actieve calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>).

Naast deze bekende endocriene functie in de calciumhuishouding blijkt vitamine D ook een belangrijke autocriene functie te hebben, want veel weefsels bevatten zowel de vitamine-D-receptor als het enzym 1 alfa-hydroxylase, waarmee lokaal calcitriol kan worden gemaakt uit calcidiol. Vitamine D<sub>3</sub> stuurt meer dan 200 genen aan en heeft invloed op vele biologische processen.<sup>5,6</sup> Calcidiol wordt algemeen beschouwd als de beste maat voor de vitamine-D-status.

## WELKE CALCIDIOLSPIEGEL IS NODIG?

Volgens de Gezondheidsraad (2008) dient de calcidiolspiegel boven 30 nmol/l te liggen bij vrouwen tot 50 jaar en mannen tot 70 jaar. Daarboven noemt de raad een streefwaarde > 50 nmol/l, maar in recente literatuur is een streefwaarde > 70-80 nmol/l gebruikelijker.<sup>6,8</sup>

Deze streefwaarden worden in Nederland niet gehaald door > 50% van de bejaarden en niet-westerse allochtonen, 5% van de kinderen met een lichte huid en 15-30% van de kinderen met een donkere huid. Ook 5-10% van de autochtone kinderen en volwassenen haalt deze waarden niet. Verpleeghuisbewoners hebben (zonder suppletie) bijna allemaal een vitamine-D-tekort.

Diverse studies tonen echter aan dat voor preventie van osteoporotische fracturen een calcidiolspiegel van ten minste 70 nmol/l nodig is en dat de gunstige effecten van vitamine D op osteoporotische fracturen en andere biologische effecten van vitamine D blijven toenemen tot ten minste 100 nmol/l.<sup>10-13</sup> Bij dergelijke streefwaarden wordt het aantal personen met vitamine-D-deficiëntie uiteraard nog veel groter en is vrijwel heel de bevolking vitamine-D-deficiënt, zeker in de winter.

## RISICO'S VAN BLOOTSTELLING AAN ZONLICHT

Het verband tussen zonlichtexpositie en plaveisel-

celcarcinoom en basaalcelcarcinoom van de huid is onomstreden.<sup>3,4</sup> Cumulatief hogere stralingsdoses geven hogere kans op deze tumoren.

De belangrijkste risicofactor voor een melanoom is overmatige en onregelmatige blootstelling aan zonlicht die leidt tot zonnebrand, vooral vóór de leeftijd van 20 jaar.<sup>3,4</sup>

Chronische gematigde blootstelling aan zonlicht zou het risico op een melanoom echter juist kunnen verlagen en de kans op genezing kunnen bevorderen.<sup>2,4</sup> In 2007 kregen in Nederland ongeveer 35.000 mensen een plaveiselcelcarcinoom of een basaalcelcarcinoom. Daaraan overleden slechts 68 mensen. 2900 mensen kregen een melanoom, het meest maligne huidcarcinoom, en daaraan overleden 548 mensen.

### RISICO'S VAN ZONPROTECTIE

Met zonnecrème kan men de productie van vitamine D grotendeels voorkómen.<sup>3,4</sup> Reichrath heeft aangetoond dat er onacceptabel lage calcidiolspiegels (< 25 nmol/l) kunnen worden bereikt als zonprotectie strikt wordt uitgevoerd door gemotiveerde patiënten met een verhoogd risico op huidcarcinomen.<sup>3</sup> In de praktijk leidt zonprotectie echter meestal niet tot een verlaging van de calcidiolspiegels ten opzichte van niet-gebruikers. Dat komt doordat gebruikers van zonnecrème zich te dun insmeren, het niet vaak genoeg herhalen en langer in de zon blijven dan niet-gebruikers.<sup>14</sup> In de dagelijkse praktijk kan zonprotectie dus niet veel kwaad maar het lost het ook weinig op.

Er is echter een gereede kans dat veel ziekten zouden kunnen worden voorkomen door verhoging van onze calcidiolspiegels.<sup>5,6</sup> Zonprotectie zou dan averechts kunnen werken door de calcidiolspiegels te verlagen, terwijl het positief effect ervan – althans waar het melanoompreventie betreft – ter discussie staat.<sup>2,3</sup>

Het aantal mensen dat in 2007 een colon-, borst-, prostaat- of lymforeticulair carcinoom (NHL) kreeg, was in totaal ongeveer even groot als het aantal mensen dat huidcarcinomen kreeg, maar aan de interne carcinomen overleden 11.500 mensen, tegen 616 aan alle huidcarcinomen.

Het aantal doden aan interne carcinomen kan mogelijk sterk afnemen door verbetering van de vitamine-D-status. In een gerandomiseerde prospectieve studie van vier jaar bij postmenopauzale vrouwen met 1400 mg calcium en 1100 IE vitamine D of placebo vond Lappe bijvoorbeeld een significante afname van het totale aantal interne carcinomen met 60%,<sup>12</sup> en Jenab vond in een prospectieve cohortstudie een bijna lineair verband tussen de kans op coloncarcinoom en de calcidiolspiegels, met 40% reductie van het risico bij mensen met een calcidiolspiegel van 75-100 nmol/l ten opzichte van mensen met een calcidiolspiegel < 25 nmol/l.<sup>13</sup>

Als in de dagelijkse praktijk maar een fractie van deze resultaten zou worden bereikt, bijvoorbeeld 10% reductie van alle carcinomen, dan zouden er in Nederland per jaar 1150 minder mensen sterven aan

interne carcinomen dan nu. Dat aantal is groter dan men ooit met zonprotectie zou kunnen bereiken voor reductie van het aantal doden door huidcarcinomen (maximaal 616 personen). Daarnaast kan verbetering van de vitamine-D-status van de bevolking ook andere aspecten van de gezondheid van de bevolking verbeteren. Zonprotectie moet dus zeker niet leiden tot daling van de vitamine-D-spiegel in de bevolking.

### NAAR EEN OPLOSSING VAN HET PROBLEEM

Bij blootstelling aan zonlicht in zwembkleding in de zomer tussen de middag maakt men in korte tijd 10.000 tot 20.000 IE vitamine D. Daarna zijn aanmaak en afbraak in evenwicht, en kan men die dag niet méér produceren.<sup>2</sup>

De maximale dagproductie van vitamine D wordt al bereikt bij minder dan de minimaal erythemateuze dosis.<sup>1</sup> Wie rood wordt van de zon, heeft dus al meer dan genoeg zonlicht gehad voor maximale vitamine-D-productie. De DNA-beschadiging vindt plaats bij precies dezelfde golflengte, maar neemt lineair toe met de duur van bestraling. Holick pleit daarom voor 'verstandig zonnen': tweemaal per week tussen 10 en 15 uur 5-30 minuten met korte mouwen en ontbloot hoofd onbeschermd blootstelling aan de zon.<sup>2</sup> De benodigde tijd is afhankelijk van het huidtype, de tijd van het jaar, de tijd van de dag, het seizoen en de breedtegraad.<sup>2</sup> In de huid kan geen vitamine D meer worden gevormd als je schaduw langer is dan je lengte<sup>15</sup> en dan is ook de kans op DNA-schade door UVB-zonlicht minimaal.

Dit advies voor verstandig zonnen is overgenomen door diverse organisaties van dermatologen en oncologen.<sup>2</sup>

Het is echter de vraag of het advies van Holick voor het bereiken van een adequate vitamine-D-status met 'verstandig zonnen' niet te optimistisch is en of het zelfs wel mogelijk is om heel de bevolking met alleen zonlicht boven 75 nmol/l calcidiol te krijgen, laat staan boven 100 nmol/l.<sup>1</sup>

Gilchrest en Wolpowitz adviseren zonlicht zo veel mogelijk te vermijden, uitsluitend beschermd in de zon te komen, en daarnaast voldoende oraal vitamine D te gebruiken om de gewenste calcidiolspiegels te bereiken.<sup>1,16</sup> Zij wijzen erop dat er helemaal geen zonlicht nodig is om de vermeende voordelen van veel hogere calcidiolspiegels te bereiken. Dat kan volledig met orale suppletie.

Met een dagelijkse dosis van 1000 IE stijgt de calcidiolspiegel ongeveer 25 nmol/l.<sup>12,17</sup> Veel mensen bereiken daarmee een calcidiolspiegel van 75 nmol/l.<sup>9</sup> Om spiegels hoger dan 100 nmol/l te bereiken zijn ten minste 2000-3000 IE per dag nodig. De klinische ervaring met dergelijke orale doses is beperkt, maar uit onderzoek blijkt dat orale doses tot 10.000 IE per dag en calcidiolspiegels tot 500 nmol/l veilig zijn.<sup>18,19</sup>

### CONCLUSIE

In de schaduw blijven heeft zijn schaduwzijden en

zonprotectie zonder orale vitamine-D-suppletie is ongewenst. Dermatologen moeten hun advies voor zonprotectie daarom aanpassen. Zonprotectie mag niet leiden tot een daling van de vitamine-D-status en moet daarom gepaard gaan met orale vitamine-D-suppletie.

## LITERATUUR

- Gilchrest BA. The A-B-C-Ds of sensible sun protection. *Skin Therapy Lett.* 2008;13:1-5.
- Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008;66(Suppl 2):S182-94.
- Reichrath J. Skin cancer prevention and UV-protection: how to avoid vitamin D deficiency? *Br J Dermatol.* 2009;161(Suppl 3):54-60.
- Rhee HJ van der, Vries E de, Coebergh JWW. Gunstige en ongunstige effecten van zonlichtexpositie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151:118-22.
- Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:107-18.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
- Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ.* 2010;340:142-7.
- Heaney RP. The case for improving vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:635-41.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.
- Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:26-32.
- Dawson-Hughes B, Heaney P, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16:713-6.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1586-91.
- Jenab M, Buena de Musquito HB, Ferrari P, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case control study. *BMJ.* 2010;340:b5500.
- Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol.* 2009;161:732-6.
- Vieth R. Vitamine D symposium Amersfoort. 2 oktober 2009.
- Wolpowitz D, Gilchrest BA. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:301-17.
- Vieth R. Vitamin D toxicity, policy and science. *J Bone Miner Res.* 2007;22:S2;V64-V68
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:6-18.
- Vieth R. Vitamin D and cancer mini-symposium: the risk of additional vitamin D. *Ann Epidemiol.* 2009;19:441-5.

## SAMENVATTING

Zonprotectie wordt aanbevolen om het risico op huidcarcinomen te verminderen. Hierdoor zou de vitamine-D-status van de bevolking kunnen dalen. Dat is ongewenst omdat er aanwijzingen zijn dat hogere vitamine-D-spiegels chronische ziekten kunnen voorkomen. Als zonprotectie wordt geadviseerd moet daarom tevens orale suppletie van vitamine D worden aangeraden.

## TREFWOORDEN

zonprotectie – carcinomen – vitamine D

## SUMMARY

Sun protection is advised in order to decrease the risk of skin cancers. This might reduce the vitamin D status of the population. This is undesirable because there are indications that higher vitamin D levels can prevent chronic diseases. If sun protection is advised, oral supplementation of vitamin D should be recommended as well.

## KEYWORDS

sun protection – cancer – vitamin D

# Contactallergie voor parfumgrondstoffen

## 3. Etherische oliën

A.C. de Groot

*Correspondentieadres:*  
 Dr. Anton C. de Groot  
 Schipslootweg 5  
 8351 HV Waperveen  
 Telefoon: 0521 320332  
 E-mail: antondegroot@planet.nl  
 www.patchtesting.info

### INLEIDING

Dit is het derde deel van een drieluik over contactallergie voor parfumgrondstoffen. In deel 1 werd een overzicht gegeven van parfumallergie.<sup>1</sup> In het tweede deel kwamen nieuwe ontwikkelingen ter sprake, zoals de introductie van de parfummix II en van hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®) in de Europese basisserie.<sup>2</sup> Dit artikel is gewijd aan contactallergie voor etherische oliën.

### WAT ZIJN ETHERISCHE OLIËN?

Etherische oliën (aromatische oliën, vluchtige oliën) zijn oliën met vluchtige geurende organische stoffen die uit planten verkregen zijn. De olie kan uit verschillende delen van de plant worden gehaald, zoals de bladeren (eucalyptus, pepermunt), de bloemen (lavendel, roos), twijgen (juniper), hout (sandelhout), wortels (kalmoes, vetiver), sap (benzoë, wierook) en grassen (citroengras). Doorgaans worden de oliën uit vers gedroogde planten verkregen, meestal door stoomdistillatie. Voor de extractie van sommige etherische oliën wordt gebruikgemaakt van koude compressie, vooral bij oliën die uit de schillen van verschillende citrusvruchten worden verkregen. De oliën bevatten een mengsel van een groot aantal organische verbindingen zoals alcoholen, aldehyden, esters, ketonen, terpenen, oxiden, coumarinen, lactonen, zuren, aromatische aldehyden en fenolen.

### WAARVOOR WORDEN ETHERISCHE OLIËN GEBRUIKT?

Etherische oliën worden op zeer grote schaal gebruikt als geur- en smaakstoffen in voedingsmiddelen

en dranken en als geurstoffen in cosmetica. Deze vluchtige oliën zijn populair bij fabrikanten van parfums; ze zijn goedkoper dan veel synthetische parfumgrondstoffen en hebben vaak een vollere geur door hun grote aantal aromatische bestanddelen. In toenemende mate worden deze stoffen gebruikt in de zogenaamde aromatherapie, de therapeutische toepassing van etherische oliën. Aromatherapeuten schrijven bepaalde therapeutische eigenschappen toe aan elke organische verbinding in de olie. De relatieve hoeveelheid van de bestanddelen bepaalt de therapeutische waarde daarvan. Van oliën die rijk zijn aan ketonen bijvoorbeeld wordt verondersteld dat zij wondgenezing bevorderen, terwijl oliën rijk aan alcoholen zoals *tea tree*-olie vermaard zijn onder aromatherapeuten vanwege hun antimicrobiële en anti-infectieuze eigenschappen. Lavendeloliën bevatten veel alcoholen, terpenen en oxiden en worden gebruikt voor de snelle genezing van brandwonden zonder infecties en littekens.

Aromatherapie wordt toegepast bij een breed scala aan lichamelijke en psychische aandoeningen. De oliën worden vooral uitwendig toegepast en wel door middel van therapeutische massage, waarbij ze gemengd worden met bijvoorbeeld olijfolie. Ook kunnen ze verwerkt worden in een kompres, een wondafdekkend preparaat (door een gel of pasta gemengd), een spray, of worden toegediend in een bad of inhalatiepreparaat. De interne applicatie van de olie kan via de orale, rectale of vaginale route, afhankelijk van de te behandelen aandoening. Wetenschappelijk bewijs van de effectiviteit van aromatherapie is nagenoeg afwezig. Overigens wordt de term aromatherapie zeer gemakkelijk gebruikt, vooral in de wereld van cosmetica, beauty en wellness. De aanwezigheid van een etherische olie in een cosmetisch product is voor sommige fabrikanten al aanleiding om 'aromatherapie' op het product te zetten.<sup>3</sup>

### CONTACTALLERGIE VOOR ETHERISCHE OLIËN

Contactallergie is beschreven voor meer dan 80 etherische oliën (tabel 1). Bij een (aanzienlijk) aantal daarvan werden alleen positieve plakproefreacties



Veelgebruikte naam	INCI-naam <sup>a</sup>	Testconcentratie en vehiculum <sup>b</sup>	Aanvullende literatuur
<i>Abies alba</i> oil (gewone zilverspar)	<i>Abies alba</i> cone/leaf/needle oil	2% pet	
Angelica root oil <sup>c</sup> (grote engelwortel)	<i>Angelica archangelica</i> root oil	2% MEK	
Angelica seed oil (grote engelwortel)	<i>Angelica archangelica</i> seed oil	2% pet	20
Anise oil (anijs)	<i>Pimpinella anisum</i> fruit oil	0,5% pet	
Avocado oil (avocado)	<i>Persea gratissima</i> oil	pure	
Basil oil (basilicum)	<i>Ocimum basilicum</i> herb oil	5% pet	
Bay oil (bayrumboom)	<i>Pimenta acris</i> fruit oil	2% pet	
Benzoin oil (benzoë)	<i>Styrax tonkinensis</i> resin oil	2% pet	
Bergamot oil <sup>c</sup> (bergamot)	<i>Citrus bergamia</i> peel oil expressed	Zie tabel 2	
Black cumin oil <sup>c</sup> (zwarte komijn)	<i>Nigella sativa</i> seed oil	0,5% and 1% oo	28
Black pepper oil (zwarte peper)	<i>Piper nigrum</i> fruit/seed oil	2% pet	20
Bitter orange oil <sup>c</sup> (zure sinaasappel, pomerans)	<i>Citrus aurantium</i> peel oil expressed	2% pet	
Cajuput oil (witte theeboom)	<i>Melaleuca leucadendron cajuputi</i> leaf oil	2% pet	20
Calamus oil (kalmoes)	<i>Acorus calamus</i> root oil	2-4% pet	
Cananga oil (wilde ylang ylang)	<i>Cananga genuine</i> oil	Zie tabel 2	29
Cassia (cinnamon) oil <sup>c,e</sup> (kaneel)	<i>Cinnamomum cassia</i> leaf oil	Zie tabel 2	
Cedarwood oil <sup>c</sup> (cederhout)	<i>Cedrus atlantica</i> wood oil	Zie tabel 2	5
Chamomile oil (kamille)	<i>Anthemis nobilis</i> flower oil	Zie tabel 2	
Chamomile oil German (Duitse kamille, echte kamille)	<i>Matricaria chamomilla</i>	Zie tabel 2	
Chamomile oil Roman (Romeinse kamille)	<i>Anthemis nobilis</i> flower oil	Zie tabel 2	14
Cherry pit oil (kersenpit)	<i>Prunus avium</i> seed oil	2% pet	
Citronella oil (citronella)	<i>Cymbopogon nardus</i> herb oil	1-2% pet	
Clary sage oil (scharlei)	<i>Salvia sclarea</i> (flower) oil	2% pet	
Clove oil (kruidnagel)	<i>Eugenia caryophyllus</i> bud oil	Zie tabel 2	
Coriander oil (koriander)	<i>Coriandrum sativum</i> fruit/herb/seed oil	2% pet	
Costus oil (costus)	Costus root oil ( <i>Saussurea lappa</i> )	0,1-0,5% pet	
Cypress oil (cypres)	<i>Cupressus sempervirens</i> leaf oil	5% pet	
Elemi oil (elemi)	<i>Canarium luzonicum</i> gum oil	2% pet	20
Eucalyptus oil (eucalyptus)	Eucalyptusspecies ( <i>citriodorata</i> , <i>globulus</i> , <i>radiata</i> ) (flower/leaf/stem) oil	Zie tabel 2	
French marigold oil <sup>c</sup> (afrikaantjes)	Tagetesspecies ( <i>erecta</i> , <i>patula</i> ) flower oil	2% pet	
Geranium oil <sup>d</sup> (geranium)	<i>Pelargonium roseum</i> leaf oil	Zie tabel 2	
Ginger oil (gember)	<i>Zingiber officinale</i> root oil	2% pet	20
Grapefruit oil (grapefruit)	Citruspecies ( <i>grandis</i> , <i>paradisi</i> ) peel/seed oil (expressed)	2% pet	20
Grapeseed oil (druivenpit)	<i>Vitis vinifera</i> seed oil	2% pet	22
Green grass oil	Andropogon species	10% oo	
Guaiac wood oil (pokhout)	<i>Guaiacum sanctum</i> gum extract	2% pet	
Hyssop oil (hysop, hyssop)	<i>Hyssopus officinalis</i> herb/leaf oil	2% pet	20
Jasmine oil (jasmijn)	<i>Jasminum officinale</i> (flower) oil	Zie tabel 2	5
Juniper berries oil (jeneverbes)	<i>Juniperus communis</i> fruit oil <i>Juniperus oxycedrus</i> fruit oil	2% pet	
Juniper oil (juniper)	Juniperusspecies ( <i>communis</i> , <i>Mexicana</i> , <i>oxycedrus</i> , <i>phoenicea</i> , <i>scopulorum</i> , <i>virginiana</i> ) (wood) oil	1% pet	
Laurel oil (laurier)	<i>Laurus nobilis</i> oil	Zie tabel 2	11
Lavandin oil (lavandin)	<i>Lavandula hybrida</i> herb oil	2% pet	
Lavender oil <sup>c,d</sup> (lavendel)	<i>Lavandula officinalis</i> flower oil	Zie tabel 2	15
Lemongrass oil (kameelgras, citroengras)	<i>Cymbopogon Schoenanthus</i> oil	Zie tabel 2	5
Lemon oil <sup>c</sup> (citroen)	<i>Citrus limonum</i> peel oil expressed	Zie tabel 2	
Litsea cubeba oil (tropische verbena)	<i>Litsea cubeba</i> fruit oil	2% pet	
Lovage oil (lavas)	<i>Levisticum officinale</i> (leaf/root) oil	2% pet	
Mandarin oil (mandarijn)	Citruspecies ( <i>nobilis</i> , <i>reticulata</i> , <i>unshiu</i> ) leaf/peel/fruit oil (expressed)	2% pet	20
Marjoram oil (echte marjolein, majoraan)	Origanumspecies ( <i>cretium</i> , <i>majorana</i> , <i>vulgare</i> ) (herb/flower/leaf) oil	2-5% pet	
Melissa oil (melisse)	<i>Cymbopogon citrates</i> leaf oil	2% pet	20

Veelgebruikte naam	INCI-naam <sup>a</sup>	Testconcentratie en vehiculum <sup>b</sup>	Aanvullende literatuur
Mint oil (munt)	<i>Mentha spicata</i> herb oil	2% pet	2I
Myrrh oil (mirre)	Commiphoraspecies ( <i>abyssinica</i> , <i>myrrha</i> , <i>schimperi</i> ) gum oil	2% pet	
Narcissus oil (narcis)	<i>Narcissus jonquilla</i> flower oil	Zie tabel 2	5
Neem oil (oil of margosa) (neemboom)	<i>Melia azadirachta</i> seed oil	pure	30
Neroli oil <sup>c</sup> (zure sinaasappel)	<i>Citrus aurantium</i> flower oil	Zie tabel 2	
Niaouli oil (niaouliboom)	<i>Melaleuca quinquenervia</i> oil	1% alc.	
Nutmeg oil (myristica oil) (nootmuskaat)	<i>Myristica fragrans</i> kernel oil		3I
Olibanum oil (frankincense oil) (wierook)	<i>Boswellia Carterii</i> gum oil	2% MEK	20
Orange oil <sup>c</sup> (sinaasappel)	Citruspecies ( <i>aurantium [dulcis]</i> , <i>bergamia</i> , <i>sinensis</i> ) peel oil expressed	Zie tabel 2	
Origanum oil (oregano, wilde marjolein)	<i>Origanum vulgare</i> oil	2% pet	3I
Patchouli oil <sup>d</sup> (patchouli)	<i>Pogostemon cablin</i> leaf oil	Zie tabel 2	5
Peppermint oil <sup>e</sup> (pepermunt)	<i>Mentha piperita</i> oil	Zie tabel 2	5
Petitgrain bigarade oil <sup>c</sup> (petitgrain)	<i>Citrus nobilis</i> seed oil	2% pet	
Pine needle oil <sup>e</sup> (pine oil) (grove den)	Pinusspecies needle oil	2% pet	5
<i>Pinus pumilio</i> oil (bergpijnboom)	<i>Pinus mugo pumilio</i> twig leaf oil	2% pet	
<i>Pinus sylvestris</i> oil (grove den)	<i>Pinus sylvestris</i> (twig leaf) oil	2% pet	
Ravensara oil (ravensaraboom)	<i>Ravensara aromatica</i> leaf/twig oil	2% pet	20
Rosemary oil (rozemarijn)	<i>Rosmarinus officinalis</i> flower oil	Zie tabel 2	
Rose oil (Bulgarian) (roos)	Rosaspecies (many) flower oil	Zie tabel 2	
Rosewood oil (rozenhout)	<i>Aniba rosaeodora</i>	5% pet	
Sage oil (salie)	Salviaspecies (e.g. <i>officinalis</i> , <i>sclarea</i> , <i>hispanica</i> , <i>lavandulifolia</i> ) (herb/seed/flower) oil	2% pet	
Sandalwood oil <sup>c,d</sup> (sandelhout)	<i>Santalum album</i> (wood/seed) oil	Zie tabel 2	5
Spearmint oil (groene munt, aarmunt)	<i>Mentha spicata</i> herb oil	1-2% pet	5,32
Spike oil (spijk, spijklavendel)	Lavandulaspecies ( <i>latifolia</i> , <i>spica</i> ) herb oil	2% pet	
Star anise oil (steranijs)	<i>Illicium verum</i> fruit/seed oil	0,5% pet	
Suxiaoye-baojianxiang-jin oil		Gebruikstest met de pure olie	
Sweet orange oil (zoete sinaasappel)	Citruspecies ( <i>aurantium</i> , <i>sinensis</i> ) flower/peel/seed oil (expressed)	2% pet	
Tamanu oil (calophyllum, bintangor)	<i>Calophyllum inophyllum</i> (INCI Europe) <i>Calophyllum tacamahaca</i> (INCI USA)	1% oo and pure	13
Tangerine oil (tangerijn)	<i>Citrus tangerina</i>	2% en 10%	10
Tea tree oil (theeboom)	<i>Melaleuca alternifolia</i> leaf oil	Zie tabel 2	6,8,9
Thuja oil (levensboom)	Thujaspecies ( <i>occidentalis</i> , <i>plicata</i> ) leaf/stem oil	2% pet	
Thyme oil (thijm)	<i>Thymus</i> species ( <i>vulgaris</i> , <i>zygis</i> ) herb oil	2% pet	
Valerian oil (valeriaan)	<i>Valeriana officinalis</i> root oil	2% pet	20
Vetiver oil (vetiver)	<i>Vetiveria zizanioides</i> root oil	2-5% pet	
Violet leaves absolute (maarts viooltje)	<i>Viola odorata</i> oil	2% pet	33
Ylang-ylang oil <sup>d</sup> (cananga)	<i>Cananga odorata macrophylla</i> flower oil	Zie tabel 2	5
Zdravetz oil (ooievaarsbek)	<i>Geranium macrorrhizum</i>	2% pet	
Zhenghonghua oil		puur	

Tabel 1 Etherische oliën waarvan contactallergie is beschreven.<sup>25,26</sup>

INCI: International Nomenclature Cosmetic Ingredient

Alc: alcohol; MEK: methylethylketon; oo: olive oil; pet: petrolatum.

- a Veel namen zijn geen INCI-namen, maar parfumnamen volgens de Europese CosIng database (<http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/cosing>). In de linker kolom zijn de Engelse namen gegeven voor de etherische oliën (met Nederlandse synoniemen) om de aansluiting met de internationale literatuur te vergemakkelijken.
- b Gebaseerd op De Groot<sup>27</sup> en de oorspronkelijke publicaties.
- c Heeft fototoxische en/of fotoallergische reacties veroorzaakt (of kan dat doen volgens de International Fragrance Association (IFRA)).
- d Heeft gepigmenteerde contactallergie / cosmeticumallergie veroorzaakt.
- e Heeft directe contactreacties (contacturticaria) veroorzaakt.

Testsubstantie	Leveranciers		
	Almirall	Chemo	Brial
Bergamot oil ( <i>Citrus bergamia</i> )			2%
Cananga oil ( <i>Cananga genuina</i> )		2%	
Cedarwood oil ( <i>Cedrus atlantica</i> )	10%		10%
Chamomile oil ( <i>Anthemis nobilis</i> )		1%	
Cinnamon oil ( <i>Cinnamomum cassia</i> )			0,5%
Clove oil ( <i>Eugenia caryophyllus</i> )	2%		2%
Eucalyptus oil ( <i>Eucalyptus globulus</i> )	2%		2%
Geranium oil, Bourbon ( <i>Pelargonium roseum</i> )		2%	
Hypericum oil ( <i>Hypericum perforatum</i> )			0,5%
Jasmine absolute, synthetic ( <i>Jasminum officinale</i> )	5%	2%	2%
Laurel oil ( <i>Laurus nobilis</i> )	2%		2%
Lavender, absolute ( <i>Lavandula angustifolia</i> )		2%	2%
Lemongrass oil ( <i>Cymbopogon Schoenanthus</i> )	2%		2%
Lemon oil ( <i>Citrus limonum</i> )	2%		2%
Narcissus absolute ( <i>Narcissus jonquilla</i> )	2%	2%	
Neroli oil ( <i>Citrus aurantium dulcis</i> )	2%		2%
Orange oil ( <i>Citrus dulcis</i> )	2%		
Patchouli oil ( <i>Pogostemon cablin</i> )	10%		
Peppermint oil ( <i>Mentha piperita</i> )	2%		2%
Rose oil ( <i>Rosa</i> )			0,5%
Rose oil, Bulgarian ( <i>Rosa centifolia</i> )		2%	
Rosemary oil ( <i>Rosmarinus officinalis</i> )			0,5%
Sandalwood oil ( <i>Santalum album</i> )	10%	2%	
Tea tree oil ( <i>Melaleuca alternifolia</i> )		5%	5%
Ylang-ylang oil ( <i>Cananga odorata</i> )	10%	2%	2%

Tabel 2 Etherische oliën die commercieel verkrijgbaar zijn voor plakproeven.

Almirall: [www.almirall.de](http://www.almirall.de); Chemotechnique: [www.chemotechnique.se](http://www.chemotechnique.se); Brial: [www.brial.com](http://www.brial.com)

Alle testsubstanties in petrolatum.

gevonden, zonder dat de relevantie werd onderzocht, met andere woorden: er was sprake van contactallergie, maar niet noodzakelijkerwijs van een allergisch contacteczeem. Bij het routinematig testen van etherische oliën worden voor een aantal daarvan frequenties van positieve plakproeven van > 1% gevonden, bijvoorbeeld voor lavendelolie, geraniumolie, canangaolie, *tea tree*-olie, citroengrasolie, narcissus absoluut en jasmijnolie.<sup>4,7</sup> Vooral van *tea tree*-olie (*Melaleuca alternifolia*) zijn de laatste vijftien jaar vele gevallen van contactallergie beschreven.<sup>6,8,9</sup> De belangrijkste allergenen daarin zijn terpinoleen, ascaridol,  $\alpha$ -terpineen, 1,2,4-trihydroxymenthaan,  $\alpha$ -felandreen, limoneen en myrceen.<sup>6</sup>

Patiënten kunnen gesensibiliseerd worden door oliën in parfums,<sup>10</sup> cosmetica,<sup>6</sup> aromatherapie,<sup>11</sup> aromatherapie zelfbehandeling,<sup>12,13</sup> gedroogde bloemen, (lavender<sup>4</sup>), en olie in homeopathische preparaten.<sup>14</sup> Etherische oliën in tandpasta, mondspoelvloeistoffen, voedingsmiddelen en dranken kunnen allergisch contacteczeem van de lippen (cheilitis) of stomatitis veroorzaken (anijsolie, pepermuntolie). Systemische toediening bij gesensibiliseerde individuen (zoals het drinken van kamillethee) kan resulteren in uitgebreid eczeem (systemic contact dermatitis).<sup>14</sup> Omdat de bestanddelen van de oliën vluchtig zijn, komt ook contacteczeem door verspreiding

door de lucht voor (aerogeen contacteczeem, air-borne contact dermatitis), vooral op het gezicht en de oogleden.<sup>6,12</sup>

Alle oliën hebben een groot aantal bestanddelen die bepaald worden door hun herkomst, tijd van oogsten, productieproces, leeftijd en het gebruik – door volatilititeit verdwijnen eerst de meest vluchtige bestanddelen. Sommige oliën worden pas allergeen na foto-oxidatie door licht, zuurstof, warmte en vocht, waarbij degradatieproducten gevormd worden die matig sterk of sterk sensibiliseren, zoals in het geval van *tea tree*-olie en van lavendelolie.<sup>6,15</sup>

## ALLERGIE DOOR BEROEPSMATIG CONTACT MET ETHERISCHE OLIËN

Aromatherapeuten gebruiken vaak hun blote handen voor het masseren met etherische oliën, waardoor veelvuldig en intensief huidcontact optreedt. Het is dan ook niet verwonderlijk dat er bij hen in toenemende frequentie beroepscontacteczeem wordt gediagnosticeerd, evenals bij anderen die masseren met producten die etherische oliën bevatten, zoals fysiotherapeuten.<sup>16-22</sup> Onder massagetherapeuten is een eenjaarsprevalentie van eczeem van 15-22% gevonden. Risicofactoren zijn een positieve anamnese op constitutioneel eczeem en het frequente gebruik van aromatherapieproducten.<sup>23</sup>



Allergisch contacteczeem door etherische oliën is ook gezien bij barpersoneel, plukkers van citrusvruchten, kappers en schoonheidsspecialisten.<sup>23</sup> Beroepscontacteczeem door kaneelolie is gediagnosticeerd bij bakkers, bij mensen die snoepgoed maken, koks, kruideniers en huisvrouwen<sup>18</sup> en door canangaolie bij een vrouw door het inpakken van cosmetica.<sup>24</sup>

### EPICUTAAN ALLERGOLOGISCH ONDERZOEK

Patiënten bij wie contactallergie voor etherische oliën vermoed wordt, worden getest met de Europese basisserie en hun eigen contactstoffen die de oliën bevatten. De verdunde producten kunnen vaak puur getest worden. In het geval van onverdunde olie is het verstandig om te verdunnen tot 5-10% in olijfolie om te voorkomen dat patiënten door de plakproef zelf gesensibiliseerd worden (actieve sensibilisatie, *patch test sensitization*). Het komt regelmatig voor dat allergische patiënten op een (groot) aantal oliën reageren, hetzij door gemeenschappelijke bestanddelen, kruisreacties of door gelijktijdige allergie voor meerdere stoffen. Vaak zijn er ook positieve plakproeven op de parfummix I (er is nog weinig ervaring met de PM II), *Myroxylon pereirae* (perubalsem) of colofonium, als gevolg van de aanwezigheid van gemeenschappelijke bestanddelen. Het identificeren van specifieke allergenen is vaak erg moeilijk, maar bij een gelijktijdig positieve reactie op één of beide parfummengsels moet de patiënt daarna nog getest worden met de bestanddelen daarvan.<sup>2</sup> Er zijn op dit moment 25 etherische oliën commercieel verkrijgbaar voor epicutaan allergologisch onderzoek (tabel 2).

### ANDERE BIJWERKINGEN

Andere gerapporteerde bijwerkingen van (individuele) etherische oliën zijn onder meer: irritatie eczeem (zwarte komijnolie) en directe contactreacties (karwijzaadolie, kaneelolie, kruidnagelolie, pepermuntolie; zie de oliën in tabel 1 met het symbool <sup>o</sup>). Fotosensibiliteitreacties (tabel 1, aangegeven met symbool <sup>o</sup>) zijn meestal fototoxisch, soms fotoallergisch (sandelhoutolie). Aromatherapie met bergamotolie kan bulleuze fototoxische reacties veroorzaken in combinatie met UV-A-bestraling (zon, zonnebank) door de furocoumarines in de olie, vooral 5-methoxypsoralen.<sup>34</sup> Blootstelling aan lavendelolie en *tea tree*-olie is verantwoordelijk gehouden voor prepuberale gynaecomastie.<sup>35</sup>

### LITERATUUR

- Groot AC de. Contactallergie voor parfumgrondstoffen 1. Een overzicht. *Ned Tijdschr Derm Venereol.* 2010;20:335-44.
- Groot AC de. Contactallergie voor parfumgrondstoffen 2. Nieuwe ontwikkelingen. *Ned Tijdschr Derm Venereol.* 2010;20:382-7.
- Stevensen CJ. Aromatherapy in dermatology. *Clin Dermatol.* 1998;16:689-94.
- Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, Sugiura K, Hashimoto R. Results of patch testing with lavender oil in Japan. *Contact Dermatitis.* 2000;43:157-60.
- Frosch PJ, Johansen JD, Menné T, et al. Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. I. Reactivity to frequently used chemicals. *Contact Dermatitis.* 2002;47:78-85.
- Hausen B. Evaluation of the main contact allergens in tea tree oil. *Dermatitis.* 2004;15:213-5.
- Zug KA, Warshaw EM, Fowler JF Jr et al. Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006. *Dermatitis.* 2009;20:149-60.
- Carson CF, Riley TV. Safety, efficacy and provenance of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil. *Contact Dermatitis.* 2001;45:65-7.
- Crawford GH, Sciacca JR, James WD. Tea tree oil: Cutaneous effects of the extracted oil of *Melaleuca alternifolia*. *Dermatitis.* 2004;15:59-66.
- Vilaplana J, Romaguera C. Contact dermatitis from the essential oil of tangerine in fragrance. *Contact Dermatitis.* 2002;46:108.
- Adişen E, Önder M. Allergic contact dermatitis from *Laurus nobilis* oil induced by massage. *Contact Dermatitis.* 2007;56:360-1.
- Schaller M, Korting HC. Allergic airborne contact dermatitis from essential oils used in aromatherapy. *Clin Exp Dermatol.* 1995;20:143-5.
- Le Coz C-J. Allergic contact dermatitis from tamanu oil (*Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum tacamahaca*). *Contact Dermatitis.* 2004;51:216-7.
- Giordano-Labadie F, Schwarze HP, Bazex J. Allergic contact dermatitis from chamomile used in phytotherapy. *Contact Dermatitis.* 2000;42:247.
- Hagvall L, Sköld M, Bråred-Christensson J, Börje A, Karlberg A-T. Lavender oil lacks natural protection against autoxidation, forming strong contact allergens on air exposure. *Contact Dermatitis.* 2008;59:143-50.
- Rademaker M. Allergic contact dermatitis from lavender fragrance in Difflam gel. *Contact Dermatitis.* 1994;31:58-9.
- Selvaag E, Holm J, Thune P. Allergic contact dermatitis in an aromatherapist with multiple sensitization to essential oils. *Contact Dermatitis.* 1995;33:354-5.
- Sánchez-Pérez J, García-Díez A. Occupational allergic contact dermatitis from eugenol, oil of cinnamon and oil of cloves in a physiotherapist. *Contact Dermatitis.* 1999;41:346-7.
- Keane FM, Smith HR, White IR, Rycroft RJG. Occupational allergic contact dermatitis in two aromatherapists. *Contact Dermatitis.* 2000;43:49-51.
- Dharmagunawardena B, Takwale A, Sanders KJ, et al. Gas chromatography: an investigative tool in multiple allergies to essential oils. *Contact Dermatitis.* 2002;47:288-92.
- Boonchai W, Iamtharachai P, Sunthonpalin P. Occupational allergic contact dermatitis from essential oils in aromatherapists. *Contact Dermatitis.* 2007;56:181-2.
- Trattner A, David M, Lazarov A. Occupational contact dermatitis due to essential oils. *Contact Dermatitis.* 2008;58:282-4.
- Crawford GH, Katz KA, Ellis E, James WD. Use of aromatherapy products and increased risk of hand

- dermatitis in massage therapists. *Arch Dermatol.* 2004;140:991-6.
24. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis caused by ylang-ylang oil. *Contact Dermatitis.* 1995;33:198-9.
  25. Groot AC de, Weyland JW, Nater JP. Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 1994.
  26. Groot AC de, Frosch PJ. Adverse reactions to fragrances. A clinical review. *Contact Dermatitis.* 1997;36:57-86.
  27. Groot AC de. Patch testing. 3rd ed. Wapserveen: acdegroot publishing, 2008.
  28. Zedlitz S, Kaufman R, Boehncke W-H. Allergic contact dermatitis from black cumin (*Nigella sativa*) oil-containing ointment. *Contact Dermatitis.* 2002;46:188.
  29. Cockayne SE, Gawkrödger DJ. Occupational contact dermatitis in an aromatherapist. *Contact Dermatitis.* 1997;37:306-7.
  30. Reutemann P, Ehrlich A. *Neem Oil: An herbal therapy for alopecia causes dermatitis. Dermatitis.* 2008;19:12-5.
  31. Nardelli A, D'Hooge E, Drieghe J, Dooms M, Goossens A. Allergic contact dermatitis from fragrance components in specific topical pharmaceutical products in Belgium. *Contact Dermatitis.* 2009;60:303-13.
  32. An S, Lee A-Y, Lee CH et al. Fragrance contact dermatitis in Korea: a joint study. *Contact Dermatitis.* 2005;53:320-3.
  33. Callejo A, Martínez JC, Martín G, Martín C, Armentia A. Contact dermatitis from a violet fragrance in a florist. *Contact Dermatitis.* 2007;57:191.
  34. Kaddu S, Kerl H, Wolf P. Accidental bullous phototoxic reactions to bergamot aromatherapy oil. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:458-61.
  35. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *New Engl J Med.* 2007;356:479-85.

### SAMENVATTING

In dit artikel wordt contactallergie voor etherische oliën besproken. Dit zijn oliën met vluchtige geurende organische stoffen die uit planten verkregen zijn. Ze worden op grote schaal gebruikt als geur- en smaakstoffen in voeding en dranken en als parfumgrondstoffen in cosmetica en parfums. In de laatste jaren zijn deze stoffen populair geworden in de zogenaamde aromatherapie, de therapeutische toepassing van etherische oliën. Contactallergie is beschreven voor meer dan tachtig etherische oliën. Bij het routinematig testen worden voor een aantal daarvan frequenties van positieve plakproeven van >1% gevonden, bijvoorbeeld voor lavendelolie, geraniumolie, canangaolie, *tea tree*-olie, citroengrasolie, narcissus absoluut en jasmijnolie. Vooral van *tea tree*-olie (*Melaleuca alternifolia*) zijn de laatste vijftien jaar vele gevallen van contactallergie beschreven. Patiënten kunnen gesensibiliseerd worden door oliën in parfums, in cosmetica, door aromatherapie (vooral een beroepsrisico voor aromatherapeuten), door zelfbehandeling met aromatherapie, door gedroogde bloemen en door etherische oliën in homeopathische preparaten. In tandpasta, mondspoelvloeistoffen, voedingsmiddelen en dranken kunnen ze allergisch contacteczem van de lippen (cheilitis) of stomatitis veroorzaken. Bij patiënten met een vermoeden van contactallergie voor etherische oliën worden de Europese basisserie en de eigen contactstoffen getest (pure oliën verdunnen tot 5-10% in olijfolie). Vaak reageren patiënten gelijktijdig op verschillende oliën en ook op de parfummix *Myroxylon pereirae* (perubalsem) of colofonium als gevolg van de aanwezigheid van gemeenschappelijke bestanddelen.

### TREFWOORDEN

etherische olie – contactallergie – allergisch contacteczem - essentiële olie – *tea tree*-olie

### SUMMARY

In this article, contact allergy to essential oils is discussed. Essential oils are volatile fragrant organic constituents obtained from plants. They are used in the food, cosmetic and perfume industry, who are presently the largest users of essential oils in the world. As essential oils are used extensively in perfumes, their applications parallel those of fragrances. Contact allergy has been reported to over 80 essential oils. Rates of >1% positive reactions in patients routinely tested for suspected contact dermatitis have been observed with several oils including lavender oil, geranium oil, ylang-ylang oil, tea tree oil, lemongrass oil, narcissus absolute, and jasmine oil. Recently, especially tea tree oil has caused many cases of sensitization. Patients have been sensitized to essential oils from many sources, including perfumes, cosmetics, occupational aromatherapy, self treatment aromatherapie, dried flowers, and from homeopathic preparations. Essential oils in toothpastes, mouthwashes and foods and drinks may cause allergic contact cheilitis and stomatitis. Patients suspected of contact allergy to essential oils are patch tested with the European baseline series and their own contact materials (pure oils are diluted to 5-10% in olive oil). Often patients react to many essential oils and also co-react to the fragrance mix and/or *Myroxylon pereirae* (Balsam of Peru) and/or colophonium because of the presence of common ingredients.

### KEYWORDS

essential oil – contact allergy – allergic contact dermatitis – *tea tree* oil

# Erytropoëtische protoporfyrie

I.S. Ferket<sup>1</sup>, W. Bos<sup>1</sup>, M. Williams<sup>2</sup>, M.C.G. van Praag<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Arts-assistent i.o. dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>2</sup> Kinderarts, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>3</sup> Dermatoloog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. M.C.G. van Praag

Afdeling Dermatologie

Sint Franciscus Gasthuis

Kleweg 500

3045 PM Rotterdam

E-mail: m.vanpraag@sfg.nl

## INLEIDING

Erytropoëtische protoporfyrie (EPP) is een zeldzame metabole stoornis, die zich presenteert met pijnlijke huidafwijkingen bij zonexpositie doordat protoporfyryne zich ophoopt in de huid. Dit protoporfyryne hoopt op doordat er een enzymdefect bestaat in de laatste stap van de heemsynthese, waarbij Fe niet in het porfyryneskelet ingebouwd kan worden.

Protoporfyryne kan zich onder andere ophopen in erythrocyten in de galblaas en in de lever. Wij beschrijven hier twee zusjes met EPP.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Het eerste patiëntje is een 6-jarig meisje. Zij presenteerde zich met een sinds 2,5 jaar bestaand, pijnlijk en branderig gevoel van het voorhoofd, jukbeenderen, neusrug, voeten en handruggen na zonexpositie, gevolgd door erytheem, zwelling en blaren (figuur 1). De voorgeschiedenis is blanco en zij gebruikt geen medicatie.

De tweede patiënte is haar 9-jarige zus. Zij heeft al jarenlang na zonlichtexpositie prikkelende sensaties



Figuur 1. Bullae aan het voetje (foto door vader van patiënte genomen).



Figuur 2. Geringe wasachtige verandering van de neusrug.

van de neus, de strekzijde van de armen en de voeten. Haar huidproblemen ontstaan meestal enkele uren na zonexpositie. Haar voorgeschiedenis is eveneens blanco en zij gebruikt ook geen medicatie. De overige familieleden hebben geen klachten.

### Dermatologisch onderzoek

Eerste patiënte: geen duidelijke afwijkingen, behalve geringe wasachtige veranderingen van de neusrug (figuur 2).

Tweede patiënte: geen evidente huidafwijkingen.

### Differentiële diagnose

- Erytropoëtische protoporfyrie
- Chronische polymorfe lichterruptie
- Chronische discoïde lupus erythematosus
- Solaire urticaria

### Aanvullend onderzoek

Patiënte 1: Laboratoriumonderzoek toont een normaal bloedbeeld, lever- en nierfunctie en een negatieve ANA. Het protoporfyrynegehalte totaal is 29,4  $\mu\text{mol/l}$  erythrocyten (normaalwaarde < 1,5  $\mu\text{mol/l}$  erythrocyten).

Patiënte 2: Laboratoriumonderzoek toont een normaal bloedbeeld, lever- en nierfunctie en een negatieve ANA. Het protoporfyrynegehalte is 29,1  $\mu\text{mol/l}$  erythrocyten.

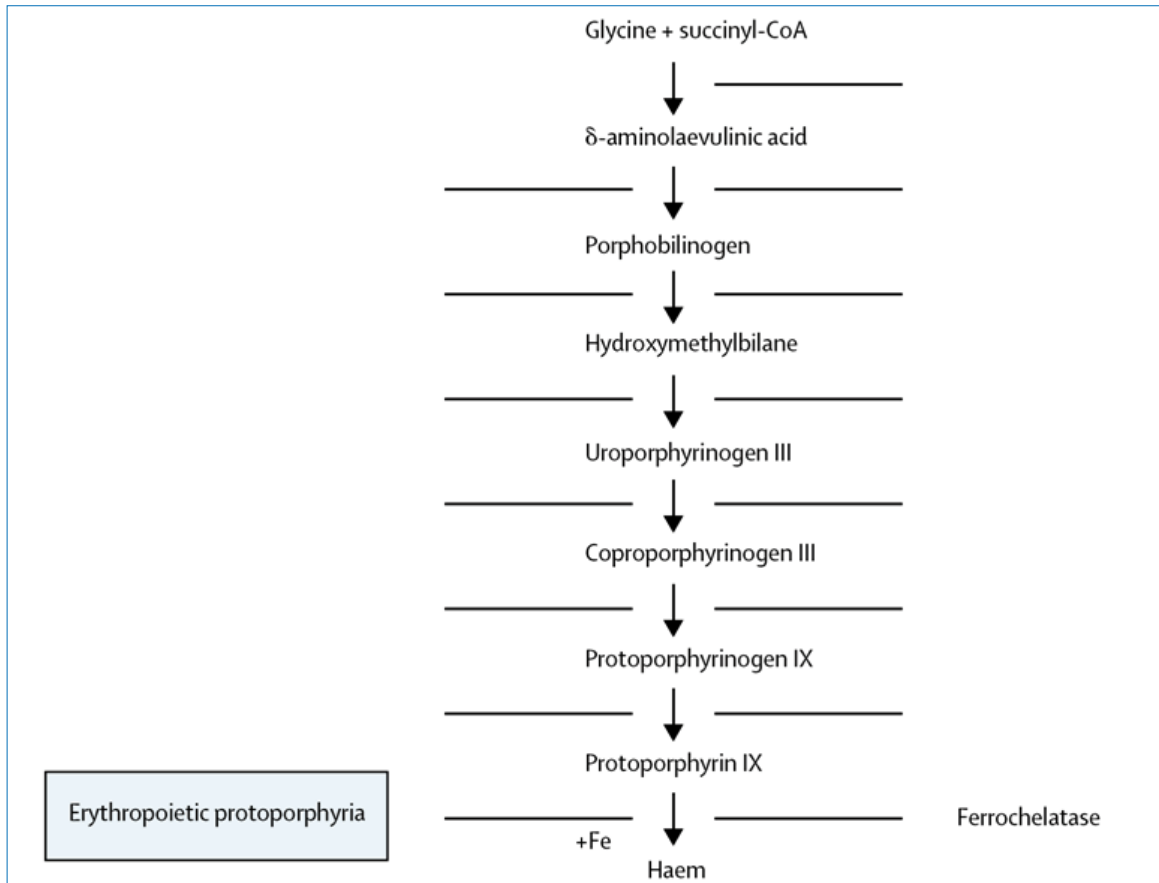
### Diagnose

Erytropoëtische protoporfyrie

### Beleid

Bij beide patiëntjes was het advies om zon te mijden en om de 2 à 3 uur titaniumdioxide bevattend breedspectrumantizonnebrandmiddel met zombeschermingsfactor 55 te gebruiken.

Beide patiënten werden verwezen naar een kinder-



Figuur 3. Pathofysiologie van EPP. Tekort aan ferrochelatase.

arts in het Erasmus Medisch Centrum, gespecialiseerd in metabole stoornissen. Er werd genetisch onderzoek verricht.

Het beloop van de aandoening van de twee zusjes zal afhankelijk zijn van de soort mutatie.

In DNA van de 6-jarige patiënte en de 9-jarige patiënte werd de missense verandering S264P, 790T>C (FECH ex 7) en de *splice modulator* IVS3-48T>C (FECH ex 4) in het FECH-gen dat codeert voor ferrochelatase bevestigd. Bij hun vader werd heterozygotie voor S264P, 790T>C (FECH ex 7) gevonden; bij hun moeder werd heterozygotie voor IVS3-48T>C (FECH ex 4) gevonden. Beide ouderlijke allelen van de indexpatiënten zijn dus gedefinieerd door een pathogene verandering. Dit bevestigt de diagnose EPP.

## BESPREKING

Erythropoëtische protoporfyrie (EPP) wordt gekenmerkt door het ontstaan van erytheem, oedeem, purpura, vesikels en soms bullae, gepaard gaande met branderige pijn van de aan zonlicht blootgestelde huidgebieden. De pijn kan enkele dagen aanhouden. Bij herhaaldelijke zonexpositie kan de huid gele wasachtige veranderingen ondergaan. Karakteristiek zijn diepe littekens aan nasolabiale plooien, onder de oogleden en rond de mond. Multiple varioliforme littekens zijn vaak zichtbaar op de wangen, neus en het voorhoofd, vooral bij de vesiculeuze vorm van EPP. Op de handruggen en de

metacarpale gewrichten is de huid verdikt en wasachtig veranderd met diepe plooien.<sup>1,2</sup>

Deze zeldzame ziekte begint meestal voor het zesde levensjaar.<sup>3</sup> In Nederland komt EPP bij ± 200 mensen voor en is de prevalentie 1:100.000 mensen.<sup>4</sup>

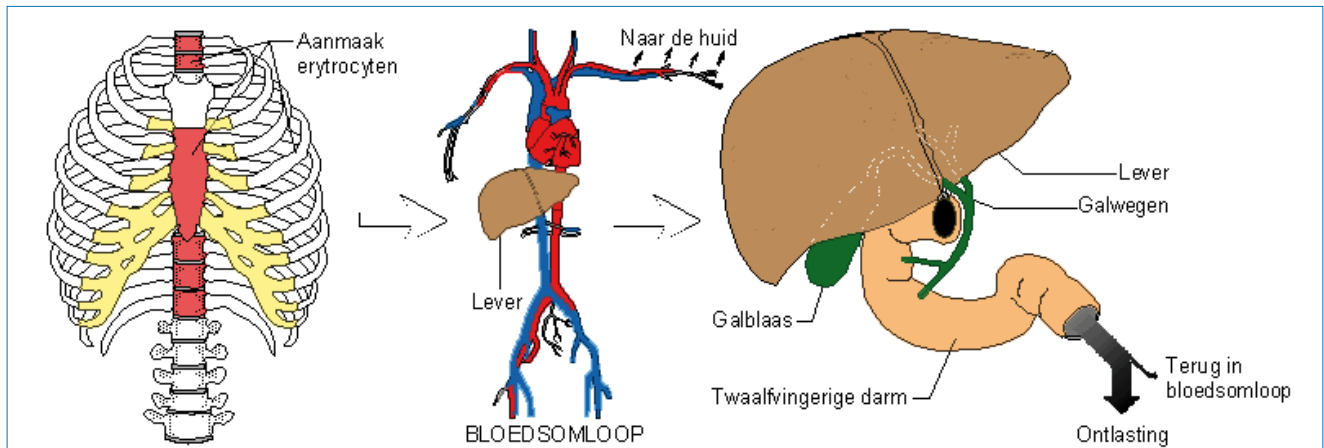
De pathofysiologie van EPP is toe te schrijven aan een defect in de laatste stap van de heemsynthese.<sup>5</sup>

Bij deze stap hecht protoporfyrine zich met behulp van het enzym ferrochelatase aan ijzer waardoor heem wordt gevormd (figuur 3). Door vermindering van de ferrochelataseactiviteit ontstaat er een ophoping van protoporfyrinen.<sup>1,6</sup> De heemsynthese vindt voor 90% plaats in het beenmerg, waardoor het protoporfyrine ophoopt in de erythrocyten.

Protoporfyrine gaat via de grote vaten naar de kleine haarvaatjes in de huid. Naast heemsynthese in het beenmerg, vindt 10% van de heemsynthese plaats in de lever. Een deel van dit protoporfyrine wordt door de lever zelf afgebroken en wordt via de galblaas naar de darm afgevoerd en met de feces uitgescheiden. Bij te veel protoporfyrine kan de lever het niet meer afbreken, waardoor het protoporfyrine zich ophoopt in de lever (figuur 4).

Protoporfyrine is slecht oplosbaar in water, zodat het niet met de urine kan worden uitgescheiden. Het protoporfyrineniveau in de urine is bij EPP-patiënten dan ook normaal. Protoporfyrine is een fotoactieve stof, waardoor fotosensitiviteit van de huid ontstaat. Klachten ontstaan na absorptie van onder andere zichtbaar licht, dat deel uitmaakt van het zonlicht, maar ook deel uitmaakt van het emissiespectrum van licht uit





Figuur 4. Aanmaak en afbraak van protoporfyrine.

TL-lampen. Dit zichtbare licht heeft een golflengte van 400 nm tot 780 nm. De hoogste absorptiepiek ligt bij 405 nm (paars), maar ook andere golflengten worden geabsorbeerd, alleen is de absorptie dan minder sterk. De huid bij EPP is het meest gevoelig bij 405 en 546 nm.

Sommige patiënten worden fotosensitief de dag na relatief lange zonblootstelling, terwijl andere patiënten al na minuten van zonexpositie klachten krijgen overeenkomstig het zogenaamde primingfenomeen van Poh-Fitzpatrick.<sup>7</sup>

De diagnose van een specifiek type porfyrie vindt plaats op basis van familieanamnese, lichamelijk onderzoek en porfyrienscreening in urine, feces, bloed en/of plasma.<sup>4</sup> Echter bij EPP is protoporfyrinescreening in de urine niet zinvol, omdat protoporfyrine slecht wateroplosbaar is. Bij verdenking op EPP wordt de diagnose gesteld met behulp van protoporfyrinescreening in de erythrocyten.

EPP is een autosomaal dominant erfelijke ziekte met een wisselende penetratie van het ferrochelatasegen.<sup>5</sup> Het gendefect dat verantwoordelijk is voor een verminderde activiteit van het enzym ferrochelataze is gelokaliseerd op de korte arm van chromosoom 18q21.3. Mutaties in het ferrochelatasegen (FECH-gen) zijn de primaire oorzaak van EPP.<sup>8,9</sup>

Patiënten met dit gendefect hoeven geen leverafwijking te hebben en patiënten met een leverafwijking hoeven dit gendefect niet te hebben.

Bij ongeveer 2% van de EPP-patiënten kunnen hepatobiliaire complicaties optreden, zoals cholelithiasis, levercirrose en leverfalen.<sup>5,8</sup> Patiënten met EPP die een leveraandoening ontwikkelen, hebben meestal een mutatie in het ferrochelatasegen. Er is een onderzoek gedaan naar moleculaire determinanten van leverafwijkingen bij EPP. Uit dit onderzoek van Bloomer et al.<sup>10</sup> werden bij 25 families met EPP 43 individuen met ferrochelatasegenmutaties gevonden. Bij 94% van de symptomatische patiënten werd naast een mutatie in het FECH-allel, een polymorfisme in het niet-gemuteerde allel gevonden.

In de studie van Schoenfeld et al.<sup>11</sup> werden de sequenties bepaald van het FECH-gen bij een EPP-patiënt met levercomplicaties. Een splitsingdefect werd gevonden, namelijk: IVS10+1, g→t, waarvan bekend is dat het verlies van exon 10 veroorzaakt

en geassocieerd is met levercomplicaties. Opvallend hierbij was dat de zus van de beschreven EPP-patiënt, bekend met EPP en een identiek genotype, echter geen leverafwijkingen had. Mogelijk zijn er nog andere dan genetische factoren die bijdragen aan het ontstaan van leverafwijkingen, zoals radicaalreacties in de lever door protoporfyrineradicalen.<sup>12</sup> De symptomatische behandeling van de huidverschijnselen van EPP bestaat uit het verminderen van zonexpositie door middel van titaniumdioxide bevattende breedspectrumantizonnebrandmiddel met zonbeschermingsfactor 55, het aanbrengen van folie op de ramen van het woonhuis en de auto, hetgeen met name groen en paars absorbeert en bètacaroteen oraal. Bètacaroteen is een pro-vitamine A. Tevens is bètacaroteen een antioxidant, waardoor het beschermt tegen vrije radicalen. Dit is relevant, omdat de vrije radicalen (*singlet oxygen*) een relatie hebben met de pijnklachten bij EPP. Bij een hoge dosering van bètacaroteen kan er een oranje verkleuring van de huid optreden. Toch is de beschermende werking van bètacaroteen zeer beperkt, zodat het al jaren niet meer wordt geadviseerd bij EPP.<sup>13</sup> Titaniumdioxide bevattende breedspectrumantizonnebrandmiddelen geven enige bescherming, maar zijn cosmetisch niet erg aantrekkelijk.

Een voor de hand liggende vraag is of er speciale

<b>Symptomatische behandeling van de huidverschijnselen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zonnebrandcrème met factor 55</li> <li>• Folie op ramen die groen en paars licht wegfilteren</li> </ul>
<b>Voorkomen hepatobiliaire complicaties</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ferrofumaraat, 3 dd 200 mg (Volwassenen: 200 mg driemaal per dag. Kinderen: 9 mg/kg (= 3 mg Fe/kg) per dag in 3 giften). (cave negatieve effecten)</li> <li>• Heem/bloed</li> <li>• Colestyramine, poeder voor orale suspensie in sachet</li> </ul>
<b>Behandeling bij ernstige vorm EPP met eindstadium leverfalen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allogene beenmergtransplantatie met levertransplantatie</li> </ul>
<b>Mogelijke behandeling van de toekomst</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Getherapie?</li> </ul>

Tabel 1. Behandeling EPP.



maatregelen moeten worden genomen bij operaties van EEP-patiënten. Vroeger werd folie geadviseerd bij operaties bij EEP-patiënten. Dat zou dan een geel filter moeten zijn om zowel paars als groen licht uit te filteren. Helaas geeft dat ook vermindering van de zichtbaarheid tijdens de operatie. Bij doormeten van meerdere operatielampen is de emissie van paars licht (belangrijkste golflengte) beperkt. Momenteel is het advies dan ook de patiënt optimaal af te dekken zodat alleen het operatiegebied wordt belicht en dan de beperkte fototoxische reactie te accepteren. Een geslaagde operatie zonder complicaties heeft uiteraard de voorkeur.

De behandeling van EPP is tweeledig: symptoombestrijding van de huidverschijnselen en het voorkomen van eventuele hepatobiliaire complicaties. Dit laatste is echter zeer moeizaam.

Het aandachtspunt hierbij richt zich op het beïnvloeden van het protoporfyrineniveau. Dit kan door remming van de productie van porfyrine (ferrofumarate, waarvan ook negatieve effecten gemeld zijn, zodat gebruik van het eindproduct heem of bloed gunstiger lijkt).<sup>14,15</sup> Aan de andere kant kan dit door de uitscheiding van porfyrine via gal te stimuleren en door de reabsorptie via de darmen te remmen (colestyramine). In geval van het eindstadium van leverfalen kan een levertransplantatie geïndiceerd zijn.

Sommige patiënten met een uitgebreide vorm van EPP ondergaan een allogene beenmergtransplantatie. Dit leidt echter niet tot genezing aangezien de protoporfyrineophoping in de lever doorgaat, maar tot een sterk verminderde stapeling. De laatste ontwikkelingen zijn dan ook dat een allogene beenmergtransplantatie wordt verricht in combinatie met een levertransplantatie.<sup>16-18</sup> Dit is uiteraard gereserveerd voor ernstige gevallen. In de toekomst zou gentherapie voor EPP een optie kunnen zijn.<sup>5</sup>

Bekendheid met dit ziektebeeld is essentieel, omdat door een vroege herkenning meteen gestart kan worden met symptoombestrijding en preventie van de late complicaties.

## DANKBETUIGING

Dank aan Huib van Weelden, lichtfysicus in het UMC te Utrecht voor zijn bijdrage.

## LITERATUUR

- Oranje AP, Waard-van der Spek F de. *Handboek kinderdermatologie*. 3e ed. Maarssen: Reed Business, 2009.
- Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN. *Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life*. *Br J Dermatol*. 2006;155:574-81.
- Lecha M, Puy H, Deybach JC. *Erythropoietic protoporphyria*. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;10:4-19.
- Poblete-Gutierrez P, Wiederholt T, Merk HF, Frank J. *The Porphyrrias: clinical presentation, diagnosis and treatment*. *Eur J Dermatol*. 2006;16:230-43.
- Rooij FWM de, Edixhoven A, Wilson JHP. *Porphyria: a diagnostic approach*. *The Porphyrin Handbook* 2003;93:211-45.
- Lim HW. *Pathogenesis of photosensitivity in the cutaneous porphyrias*. *J Invest Dermatol*. 2005;124:xvi-xvii.
- Poh-Fitzpatrick MB. *The 'priming phenomenon' in the acute phototoxicity of erythropoietic protoporphyria*. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:311.
- Harper J, Oranje AP, Prose NS. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 2e ed. Blackwell Publishing, 2006:905-20.
- Elder GH, Gouya L, Whatley SD, Puy H, Badminton MN, Deybach JC. *The molecular genetics of erythropoietic protoporphyria*. *Cell Mol Biol*. 2009;55:118-26.
- Bloomer J, Wang Y, Singhal A, Risheg H. *Molecular studies of liver disease in erythropoietic protoporphyria*. *Clin Gastroenterol*. 2005;39:167-75.
- Schoenfeld N, Mamet R, Minder EI, Schneider-Yin X. *A 'null allele' mutation is responsible for EPP*. *Blood Cells Mol Dis*. 2003;30:298-301.
- Williams M, van der Zee J, van Steveninck J. *Toxic dark effects of protoporphyrin on the cytochrome P-450 system in rat liver microsomes*. *Biochem J*. 1992; 288:155-59.
- Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Tronnier H, Sies H. *Carotenoids in human skin: noninvasive measurement and identification of dermal carotenoids and carotenol esters*. *Methods Enzymol*. 2000;319:494-502.
- McClements BM, Bingham A, Callender ME, Trimble ER. *Erythropoietic protoporphyria and iron therapy*. *Br J Dermatol*. 1990;122:423-24.
- Komatsu H, Ishii K, Imamura K, et al. *A case of erythropoietic protoporphyria with liver cirrhosis suggesting a therapeutic value of supplementation with alpha-tocopherol*. *Hepatol Res*. 2000;18:298-309.
- upToDate. *Erythropoietic protoporphyria*.
- Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2e ed. London: Mosby, 2008:645-47.
- Poh-Fitzpatrick MB. *Porphyrias: photosensitivity and phototherapy*. *Methods Enzymol*. 2000;319:485-93.

**SAMENVATTING**

Erythroïetische protoporfyrie is een zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte, die gekenmerkt wordt door pijnlijke huidafwijkingen op de aan zonlicht blootgestelde huidgebieden. De overerving is meestal autosomaal dominant; de penetrantie kan wisselend zijn. Er komen ook autosomaal recessieve vormen voor. Het onderliggende gendefect is bekend en bevindt zich op de korte arm van chromosoom 18q21.3. De aanwezigheid van een bepaalde mutatie of polymorfisme in het ferrochelatasegen kan een grotere kans geven op hepatobiliaire complicaties.

De aanwezigheid van een verhoogd protoporfyriene in de erythrocyten is pathognomonisch voor dit ziektebeeld. De therapiemogelijkheden zijn summier, maar zijn zowel gericht op symptomatische behandeling (antizonnebrandmiddel en folie op de ramen) als op preventie van hepatobiliaire complicaties.

**TREFWOORDEN**

erythroïetische protoporfyrie – behandeling

**SUMMARY**

Erythropoietic protoporphyria is a rare, autosomal dominant hereditary metabolic disease. Recessive inheritance with two mutated ferrochelatase alleles has also been described.

Characteristic are the burning skin lesions on sun exposed areas. Detecting an elevated level of protoporphyrin in the erythrocytes is indicative for EPP. The treatment is preventative (for example sunscreen and blinds on the windows), symptomatic and the prevention of hepatobiliary complications.

The underlying gendefect is known, and is located in the short arm of chromosome 18q21.3. The presence of the a mutation or polymorfisme in the ferrochelatase gene would increase the incidence of hepatobiliary complications.

**KEYWORDS**

erythropoietic protoporphyria – treatment

**GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING**

Geen

# Diakonessenhuis

Utrecht | Zeist | Doorn

## Collegiaal en ondernemend?

# 2 DERMATOLOGEN

1.2 - 2.0 FTE

[www.diakonessenhuis.nl/vacatures](http://www.diakonessenhuis.nl/vacatures)

Met meer dan 170 medisch specialisten en locaties in Utrecht, Zeist en Doorn biedt het Diakonessenhuis kwalitatief hoogwaardige en toegankelijke zorg. Met succes. Want wij staan elk jaar weer hoog genoteerd in de AD TOP 100 van beste ziekenhuizen. Daar zijn wij als ambitieuze zorgorganisatie trots op.

## QUIZ

# Dermatoscopie

E.A. Hamminga<sup>1</sup>, N.A. Kukutsch<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aio, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N. Kukutsch

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

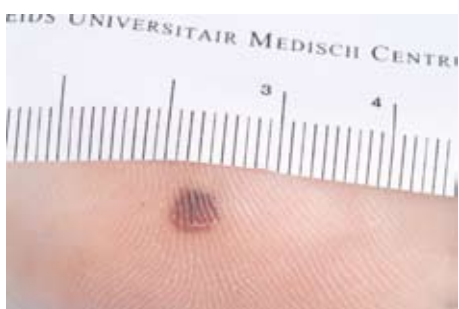
2300 RC Leiden

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

## CASUS 5

Vrouw, 32 jaar, met een sinds onbekende tijd bestaande laesie op de linker voetzool. De voorgeschiedenis vermeldt klinisch atypische naevi. Binnen de familie komen geen melanomen voor.

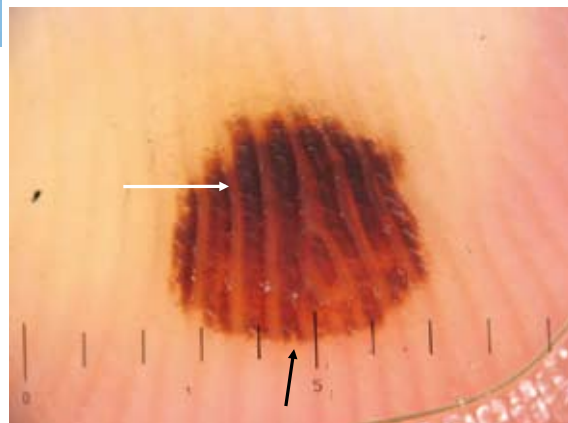
1. Er is een parallel patroon zichtbaar.
  - a. juist
  - b. onjuist
2. De heldere verkleuring in de groeven (zie witte pijl) wordt vaak gezien bij benigne melanocytaire laesies.
  - a. juist
  - b. onjuist



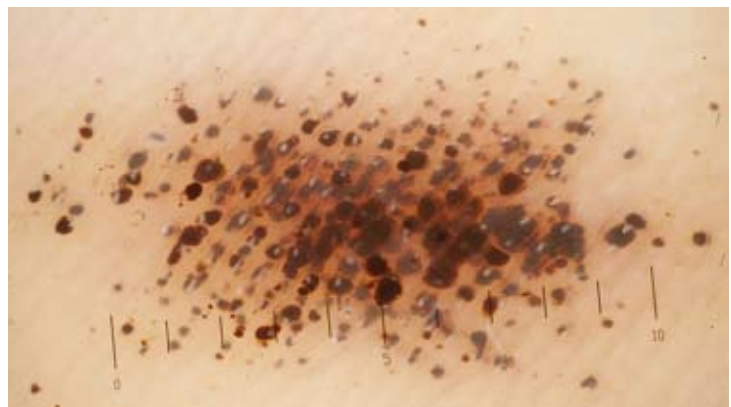
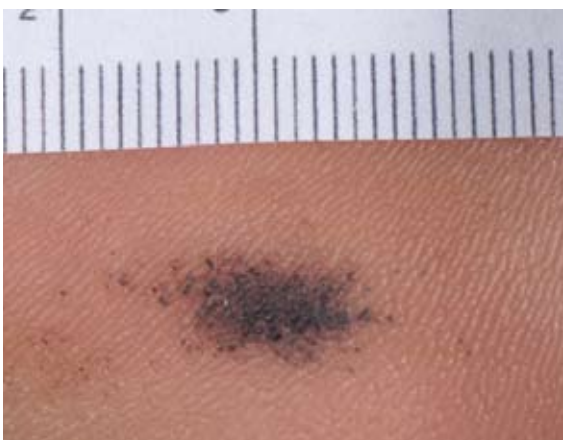
## INLEIDING

Met deze tweede serie van 10 x 2 casus, verpakt in een quiz, laten wij nu de dermatoscopie van bijzondere lokalisaties (onder andere nagels, handpalmen, voeten, gelaat, slijmvliezen) aan bod komen. De antwoorden op deze casus zijn in consensus gevonden.

3. Aan de rand van de laesie worden satellieten gezien.
  - a. juist
  - b. onjuist
4. De scherpe begrenzing (zie zwarte pijl) van deze laesie kan een maligne kenmerk zijn.
  - a. juist
  - b. onjuist
5. De meest waarschijnlijke diagnose is:
  - a. naevus naevocellularis
  - b. dysplastische naevus
  - c. Spitz / Reednaevus
  - d. acrolentigineus melanoom
  - e. verruca vulgaris
  - f. plaveiselcelcarcinoom
  - g. hemorragie/hematoom
  - h. angioom



CASUS 6



Man, 17 jaar, met een sinds enkele maanden bestaande bruine verkleuring op de linkerhiel. Binnen de familie komen geen melanomen voor.

1. Er is een parallel patroon zichtbaar.
  - a. juist
  - b. onjuist
2. Histologisch gezien ligt de verkleuring ook in de dermale papillen.
  - a. juist
  - b. onjuist
3. De satellieten aan de rand van de laesie zijn een benigne kenmerk.
  - a. juist
  - b. onjuist

4. Een dergelijk patroon kan gezien worden ten gevolge van frictie.

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. naevus naevocellularis
- b. dysplastische naevus
- c. Spitz / Reednaevus
- d. acrolentigineus melanoom
- e. verruca vulgairs
- f. plaveiselcelcarcinoom
- g. hemorragie/hematoom
- h. angioom

De antwoorden vindt u op pagina 40



## LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

## Neutrofiele eccriene hidradenitis

M.M. Kleinpenning, M.E.J. Zeeuwen-Franssen, M.J.P. Gerritsen

Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

M.M. Kleinpenning

Afdeling Dermatologie

Rene Descartesdreef 1

6525 GL Nijmegen

Telefoon: 024 3613724

Fax: 024 3541184

E-mail: M.Kleinpenning@derma.umcn.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

## Anamnese

Patiënte, een 62-jarige vrouw, was opgenomen op de afdeling hematologie in verband met acute myeloïde leukemie (AML), waarvoor zij haar eerste chemokuur kreeg. Patiënte werd gedurende een week behandeld met cytarabine, mitoxantron en etoposide tot enkele dagen voor ons consult. In verband met onbegrepen koorts werd tijdens de chemokuur gestart met fluconazol en daags na het staken van de chemotherapie met ceftazidim. Aan het einde van de chemokuur ontstonden jeukende plekjes op de kin, rondom de ogen en op de bovenbenen. Binnen enkele dagen waren de huidafwijkingen al enigszins spontaan verminderd.

## Dermatologisch onderzoek

Op de kin en bovenbenen beiderzijds werden lenticulaire tot nummulaire erythemateuze urticariële papels en plaques gezien.

## Aanvullend onderzoek

Naslag in de literatuur leverde op dat zowel cytarabine, mytoxantron, etoposide, ceftazidim als fluconazol erytheem en urticaria kunnen geven.

## Differentiële diagnose

Urticariële geneesmiddelenreactie.

## Vervolg

De meest waarschijnlijke tijdsrelatie tussen het starten van de diverse medicamenten en het optreden van het exantheem en de urticariële huidafwijkingen ligt tussen de vier en veertien dagen na het starten van het veroorzakende medicijn. Hierdoor was het niet aannemelijk dat de huidafwijkingen door ceftazidim zouden worden veroorzaakt. In overleg met de behandelend hematoloog en patiënte werd besloten een expectatief beleid te voeren. Echter, vier dagen later breidden de huidafwijkingen zich fors uit. Ceftazidim was inmiddels gestaakt. Periorbitaal werd een onscherp erytheem met evident oedeem gezien, in de linker gelaatshelft meer uitgesproken dan rechts. Ook elders in het gelaat en de hals waren erythemateuze maculae zichtbaar (figuur 1B). Tevens werden matig scherp begrensde, deels wegdrukkbare, deels niet-wegdrukkbare erythemateuze tot livide annulaire plaques op dorsum van de handen (figuur 1A) en beide bovenbenen gezien (figuur 1C).



Figuur 1: Klinisch beeld in progressieve fase. Periorbitaal werd een onscherp erytheem met evident oedeem gezien, in de linker gelaatshelft meer uitgesproken dan rechts. Ook elders in het gelaat en de hals waren erythemateuze maculae zichtbaar (B). Tevens werden matig scherp begrensde, deels wegdrukkbare, deels niet-wegdrukkbare erythemateuze tot livide annulaire plaques op dorsum van de handen (A) en beide bovenbenen gezien (C).





Figuur 2. Klinisch beeld na 1 week. Voornamelijk nog resterende postinflammatoire hyperpigmentaties naast afname van oedeem en erytheem.

*Histopathologisch onderzoek*

Onder de differentiële diagnose van het syndroom van Sweet, erythema exsudativum multiforme en (urticariële) vasculitis werden bipten afgenomen. In de diepe dermis en in de basis van het biopt werd rondom de zweetklieren een fors infiltraat gezien van neutrofiële granulocyten, passend bij neutrofiële eccriene hidradenitis.

*Diagnose*

Neutrofiële eccriene hidradenitis tijdens het gebruik van chemotherapeutica bij AML.

*Beloop*

Aangezien patiënte geen last had van de huidafwijkingen werd besloten om het expectatieve beleid te handhaven. Binnen enkele dagen klaarde het huidbeeld evident op (figuur 2) zonder tekenen van recidief bij de vervolgcuren.

**BESPREKING**

Neutrofiële eccriene hidradenitis (NEH) is een acute inflammatoire huidandoening, welke voornamelijk wordt gezien bij patiënten met AML die behandeld worden met chemotherapeutica (meestal cytarabine). In 1982 werd NEH voor het eerst in de literatuur beschreven door Harrist.<sup>1</sup> Sindsdien zijn er verscheidene casereports en enkele reviews gepubliceerd over dit onderwerp. De pathogenese van NEH is nog steeds onbekend. Er wordt gedacht dat NEH een reactief huidbeeld is na gebruik van cytostatica, die uitgescheiden worden via de zweetklieren. Ongeveer 84% van de NEH-patiënten werd voorafgaand aan de huidafwijkingen met chemotherapeutica behandeld (tabel 1). Aangezien NEH verwant is aan het syndroom van Sweet, wordt deze huidandoening ook vaak geplaatst in het spectrum van de neutrofiële dermatosen welke kunnen voorkomen in het kader van onderliggende maligniteiten.<sup>2,3</sup> Ondanks dat er geen man-vrouwverschillen zijn in de presentatie van de onderliggende hematologische maligniteit, wordt NEH vaker gezien

bij mannen. De meeste patiënten zijn ouder dan 65 jaar. Initieel werd NEH alleen beschreven bij AML. Echter, andere hematologische maligniteiten (chronische lymfatische leukemie, non-hodgkinlymfoom, hodgkinlymfoom) en zelden solide tumoren (testiscarcinoom, wilmstumor, osteosarcoom, mammacarcinoom en longcarcinoom) kunnen ook resulteren in NEH.<sup>4,5</sup> Naast maligniteiten zijn er enkele casereports over NEH bij patiënten die zijn geïnfecteerd met humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of zijn behandeld met *granulocyte colony stimulating factor* in geval van neutropenie na chemotherapie.

Bij de meeste patiënten, zoals bij onze patiënte, ontstaat NEH binnen één of twee weken na het starten van de chemotherapie, waarbij de huidafwijkingen meestal binnen tien dagen spontaan verbeteren. De plekken kunnen recidiveren bij het herhalen van de chemokuren. De klinische symptomen zijn heterogeen, variërend van oedemateuze (livide) erythematuze nodi tot plaques met pustels of purpura van

Chemotherapeuticum	Aantal cases (%)
Cytarabine	31 (72)
Daunorubicine	23 (53)
Vincristine	7 (16)
Mitoxantron	7 (16)
Bleomycine	5 (12)
Cisplatine	4 (9)
Cyclofosfamide	4 (9)
Etoposide	4 (9)
Tioguanine	2 (5)
Dactinomycine	2 (5)
Methotrexaat	2 (5)
Dacarbazine	1 (2)
Vinblastine	1 (2)
Chloorambucil	1 (2)
5-Fluorouracil	1 (2)
Lomustine	1 (2)

Tabel 1. Chemotherapeutica toegediend voorafgaande aan NEH (43 cases).<sup>2</sup>

verschillende grootte, welke asymptomatisch of pijnlijk zijn. De huidafwijkingen kunnen zich over het gehele lichaam presenteren, maar veelal niet symmetrisch. Meestal zijn de huidafwijkingen proximaal gelokaliseerd: op het bovenste deel van de romp, bovenarmen, bovenbenen en in het gelaat voornamelijk periorbitaal. De kliniek is (grotendeels) vergelijkbaar met die bij het syndroom van Sweet, maar vele andere misleidende presentaties worden ook in de literatuur beschreven (lineair, annulair, erythema-multiformeachtig). Vaak gaan de cutane afwijkingen gepaard met neutropene koorts. De relatie met koorts is tot op heden niet opgehelderd. Omdat NEH vaak ontstaat tijdens chemokuren bij patiënten met een onderliggende hematologische maligniteit, wordt vaak (onterecht) aangenomen dat de koorts gebaseerd is op een infectieus proces en wordt meestal empirisch antibiotisch behandeld zonder het aantonen van een verwekker.<sup>5</sup> Daarnaast wordt de neutropenie meestal verklaard door gebruik van chemotherapeutica en niet gezien als een eerste manifestatie van NEH. Het pathergiefenomeen (ontstaan van huidafwijkingen ter plaatse van huidbeschadiging), een kenmerk dat vaker is beschreven bij neutrofiële dermatosen zoals pyoderma gangrenosum en ziekte van Behçet, kan ook gezien worden bij NEH.<sup>2,3</sup> De klinische differentiële diagnose bestaat uit acute febriele neutrofiële dermatose (syndroom van Sweet), erythema elevatum diutinum, cutane leukemische infiltraten, erythema exsudativum multiforme, vasculitis en een geneesmiddelenreactie. De diagnose wordt uiteindelijk gesteld op basis van de histologie. De belangrijkste histologische kenmerken zijn: degeneratie van zweetklieren en een inflammatoir infiltraat bestaande uit neutrofielen in de reticulair dermis rondom de zweetklieren.<sup>2,5</sup> Idiopathische plantaire hidradenitis of palmoplantaire eccriene hidradenitis (PEH) is een op zichzelf staande variant van NEH. PEH ontstaat zonder onderliggende systemische aandoening of medicatiegebruik voornamelijk bij kinderen aan de handpalmen en voetzolen. Sinds 1988 zijn er enkele casereports gepubliceerd over gezonde kinderen, die plotse pijnlijke rode papels en noduli voornamelijk op

de voetzolen kregen, vaak na fysieke inspanning met spontane genezing na bedrust. De histologie is vergelijkbaar met NEH, waardoor een overeenkomstig pathologisch proces wordt vermoed.<sup>2,6</sup> Aangezien bij NEH in de meerderheid van de gevallen spontane remissie binnen enkele dagen tot weken zonder littekenvorming wordt gezien en de meeste patiënten symptoomloze huidafwijkingen hebben, is aanvullende behandeling doorgaans niet noodzakelijk. De kans op een recidief is niet groot. Bij een recidief wordt vaak een vergelijkbaar klinisch beloop met spontane verbetering gezien. In geval van pijn, koorts of perioculaire afwijkingen kunnen systemische corticosteroiden overwogen worden.<sup>2</sup> In het kader van remming van de neutrofiële granulocytenchemotaxis zou dapson (diamino-difenylnsulfon) een goede alternatieve (profyactische) behandeloptie zijn voor NEH.<sup>5</sup> Ook non-steroidale anti-inflammatoire drugs (NSAID's) kunnen resulteren in snelle afname van pijn en koorts. Vanwege de diepdermale betrokkenheid tot op zweetklierniveau hebben topische corticosteroiden geen effect.<sup>2</sup>

## LITERATUUR

1. *Harrist TJ, Fine JD, Berman RS et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis. A distinctive type of neutrophilic dermatosis associated with myelogenous leukemia and chemotherapy. Arch Dermatol. 1982;118:263-6.*
2. *Bachmeyer C, Aractingi S. Neutrophilic eccrine hidradenitis. Clin Dermatol. 2000;18:319-30.*
3. *Ng ES, Aw DC, Tan KB, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis associated with decitabine. Leuk Res. 2010;34:e130-2. Epub 2009 Dec 21.*
4. *Lee SG, In SG, Shin JH, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis in non-small cell lung cancer. Int J Dermatol. 2007;46:59-60.*
5. *Shear NH, Knowles SR, Shapiro L, et al. Dapsone in prevention of recurrent neutrophilic eccrine hidradenitis. J Am Acad Dermatol. 1996;35:819-22.*
6. *Landau M, Metzker A, Gat A, et al. Palmoplantar eccrine hidradenitis: three new cases and review. Pediatr Dermatol. 1998;15:97-102.*

## SAMENVATTING

Tijdens haar eerste chemokuur ontwikkelde een 62-jarige patiënte met acute myeloïde leukemie erythemateuze tot livide annulaire plaques op armen en benen passend bij neutrofiële eccriene hidradenitis. Neutrofiële eccriene hidradenitis wordt vaker gezien bij hematologische maligniteiten en gebruik van chemotherapeutica. Histologisch worden een typerende degeneratie van de eccriene zweetklieren en een infiltraat met voornamelijk neutrofielen rondom de zweetklieren gezien. Vanwege de asymptomatische presentatie is behandeling niet noodzakelijk. Behandeling met systemische corticosteroiden kan wenselijk zijn in het geval van neutropene koorts of het voorkomen van recidieven.

## TREFWOORDEN

neutrofiële dermatosen – geneesmiddelenreactie – paraneoplastisch

## SUMMARY

A 62-year-old woman receiving chemotherapy for acute myelogenous leukemia presented with neutrophilic eccrine hidradenitis. Neutrophilic eccrine hidradenitis has been reported in patients with hematologic malignancies receiving chemotherapy. The presence of necrotic eccrine sweat glands and neutrophilic infiltrate around sweat glands are characteristic histological features. Because of the asymptomatic presentation, treatment is not necessary. However, systemic corticosteroids can be administered in case of neutropenic fever or to prevent relapses.

## KEYWORDS

neutrophilic dermatosis – adverse reaction – paraneoplastic

INTERVIEW

# Voor mij werkt de combinatie tussen onderzoek en kliniek het best

A. Houmes

*Wetenschapsjournaliste, DCHG, Haarlem*

*Correspondentieadres:*

*A. Houmes, MSc*

*DCHG Medische Communicatie*

*Hendrik Figeeweg 3G-20*

*2031 BJ Haarlem*

*E-mail: Antje.houmes@dchg.nl*

Dr. Elsemieke Plasmeijer startte begin april aan haar opleiding tot dermatoloog na eerst geneeskunde en een jaar biomedische wetenschappen gestudeerd te hebben. Plasmeijer, die promoveerde in de microbiologie dacht in het verleden kunsthistoricus of patholoog te willen worden maar koos voor de dermatologie.

*Wildeste je als kind ook al dokter worden?*

Nou, niet altijd hoor. Vanaf mijn twaalfde wist ik vrij zeker dat ik geneeskunde wilde studeren. Maar toen werd ik uitgeloot... en moest ik kiezen tussen

kunstgeschiedenis en biomedische wetenschappen. Het werd biomedische wetenschappen en ik vond het ontzettend leuk en heel interessant om diep op de stof in te gaan en veel te leren. Toch ben ik na een jaar overgestapt naar geneeskunde omdat ik benieuwd was hoe het is om arts te zijn. Onderzoeker worden kon altijd nog, maar van onderzoeker switchen naar arts is veel lastiger.

*Wanneer viel de beslissing voor dermatologie?*

Ik ben met het vak opgegroeid, mijn vader was namelijk ook dermatoloog. Daarom heb ik een tijdlang gedacht: dat wordt het niet. Het lag te veel voor de hand en ik vond zoveel andere specialismen leuk, zoals revalidatiegeneeskunde en pathologie. Maar er was altijd wel iets waardoor ik dacht 'dit wil ik niet mijn hele leven doen'. Uiteindelijk kwam ik – in het tweede jaar van mijn studie denk ik – bij de dermatologie uit omdat daar alle leuke en boeiende dingen van andere specialismen samenkomen. Bovendien ben ik erg visueel ingesteld, kijk ik graag en vind pathologie heel boeiend. Maar ook speelt mee dat ik het fijner vind om op een poli te werken dan op de zaal en ik een mix zie van chronische en kortdurende klachten die eenvoudiger op te lossen zijn. Grappig, zowel mijn eerste coschap als mijn laatste semi-artsstage liep ik bij de dermatologie. En aan het eind van mijn semi-artsstage wist ik het heel zeker, dit is het echt, en heb ik aangegeven dat ik graag in opleiding tot dermatoloog wilde in het LUMC.

*Maar eerst deed je promotieonderzoek naar betapapillomavirussen en het plaveiselcelcarcinoom...*

Ja. Er was geen opleidingsplek in Leiden beschikbaar toen ik afgestudeerd was en ik in opleiding wilde, en ik wilde eigenlijk ook wel meer onderzoek doen. De afdeling Medische Microbiologie in het LUMC had een vacature voor een promovendus voor onderzoek naar het betapapillomavirus bij huidkanker. Dat was een project in samenwerking met de afdeling Huidziekten en leek me een heel leuk project. Omdat er veel labwerk bij zou zitten

## CV ELSEMIEKE PLASMEIJER



- Geboren in 1979 te Almelo
- Studeerde een jaar biomedische wetenschappen
- Haalde in 2003 cum laude haar doctoraal geneeskunde en studeerde in 2005 af als basisarts
- Deed promotieonderzoek naar de associatie tussen betapapillomavirus en PCC (Medische Microbiologie, LUMC)
- Promoveerde in 2010 op het proefschrift *Exploring betapapillomavirus infections and their association with cutaneous squamous-cell carcinoma development*
- Is sinds april 2010 Aios Dermatologie in het LUMC
- Woont in Leiden en is getrouwd

wat ik graag deed, maar ook omdat er veel epidemiologie bij kwam kijken, waar ik erg benieuwd naar was. Er is al langer bekend dat het humaan papillomavirus een mogelijke rol speelt bij het ontstaan van huidkanker, maar gedegen en lange studies waren nog niet veel gedaan. Bovendien vergelijken wij data uit serum en DNA en keken we voor het eerst naar transmissie en persistentie. Door de komst van de nieuwe techniek Luminex konden we relatief snel veel sera screenen op meerdere virustypen, veel sneller dan met de ELISA zou kunnen.

*Welke inzichten bracht het onderzoek?*

Allereerst hebben we bevestigd dat de langdurige aanwezigheid van betapapillomavirussen geassocieerd is met de ontwikkeling van actinische keratosen in het gelaat. Daarnaast vonden we dat het virus overgedragen wordt bij nauw huidcontact en dat 30% van de virussen na 8 jaar nog steeds aanwezig is (persisteert). En een andere belangrijke bevinding is dat het aantal infecties in de perilesionale huid groter is dan in de normale huid. Daaruit ontstaat de suggestie dat plaveiselcelcarcinomen ontstaan in een beschadigd veld (*field cancerization*) waarbij HPV naast zonlicht mogelijk een rol speelt.

*Wat betekent dit voor de dermatologische praktijk?*

Ik denk dat het goed is dat dermatologen weten dat er meerdere factoren betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van huidkanker. Maar voor plaveiselcelcarcinoom is zonlicht de belangrijkste oorzaak en is op dit moment de relatie met HPV nog te onduidelijk. Er blijven nog vragen bestaan, bijvoorbeeld waarom maar een klein deel van de infecties potentieel pathogeen is. Maar misschien weten we hier over vijftien jaar veel meer over en kunnen we risicopopulaties definiëren. Op dit moment is dit onderwerp vooral van toegevoegde waarde voor de virologie omdat het informatie geeft hoe het virus zich gedraagt. Vervolgonderzoek zal als je het mij vraagt niet in de epidemiologische hoek moeten plaatsvinden, maar zich moeten richten op het achterliggende mechanisme. Dat missen we tot nu toe en is nodig om gericht epidemiologisch onderzoek te kunnen doen.

*Wat leerde je zelf van deze periode?*

Ik ging dit onderzoek doen omdat ik graag zelf in het lab wilde staan, en omdat ik nieuwsgierig was naar de epidemiologie. De combinatie labwerk, huidkanker en epidemiologie leek me erg leuk. Het was in het begin aanpoten om de epidemiologie onder de knie te krijgen. Ik merkte dat het lastig was de analyses te doen zonder gedegen ondersteuning en ben op uitnodiging van mijn Australische promotor professor Adele Green een paar maanden naar het Queensland Institute of Medical Research in Australië geweest om daar mijn analyses te doen. Helemaal geweldig vond ik dat, ik heb daar mijn niche van het onderzoek gevonden wat ik én leuk vind én wat me goed afgaat. Ik zal niet snel meer

voor labonderzoek kiezen denk ik, maar veel eerder voor epidemiologisch onderzoek en wil daarvoor mijn registratie als epidemioloog in orde maken. En in het algemeen heb ik tijdens mijn promotie geleerd te presenteren voor grote (internationale) groepen, vloeiend Engels te spreken en ben ik vaardig in het inschatten van vakliteratuur waardoor ik echt kritischer ben geworden.

*Nu word je patiëntendokter, kun je eigenlijk wel zonder onderzoek?*

Nee, voor mij werkt een combinatie van onderzoek en de kliniek het best. In het onderzoek mis ik het contact met de patiënten en in de kliniek mis ik weer de diepgang die je in het onderzoek vindt. Het leuke aan (promotie-)onderzoek doen is dat je expert wordt in iets, en dat vind ik heel bijzonder. Maar zonder patiënten zal ik ook niet kunnen, tijdens mijn promotie was ik blij dat ik weer eens patiënten zag tijdens mijn vrijwilligerswerk (bij de Kruispost in Amsterdam, red). Ik hoop heel erg dat ik in mijn opleiding nu en verdere carrière het onderzoek en dermatoloog-zijn kan combineren. Hoewel ik niet denk dat je per definitie een betere dermatoloog wordt door (promotie-)onderzoek te doen - ervaring binnen de interne geneeskunde of (plastische) chirurgie kan ook veel toevoegen - geldt dat voor mij wel. Ik kan een artikel beter op waarde schatten en ben kritischer geworden. Onderzoek houdt me alert en daagt me uit, dat is echt een aanvulling. Ik hoop dat mijn opleiders en latere collega's dat inzien en me die ruimte geven.

*Heb je concrete plannen?*

Op dit moment werk ik mee op de afdeling aan een groot internationaal onderzoek naar zonnebrandcrèmegebruik en actinische keratosen bij transplantatiepatiënten. Maar ook zijn er plannen voor een groter experimenteel onderzoek naar littekens en huidkanker. De vraag is of er bewijs is dat huidkanker vaker voorkomt in littekens. Onlangs heb ik met een aantal internationale collega's een review geschreven van de bestaande literatuur en met hen en een Nederlandse collega van de Pathologie heb ik een projectaanvraag geschreven voor een onderzoek waar ik, met twee collega's chief investigator van zal worden. Dat voorstel is ingediend bij een bedrijf in het buitenland dat geïnteresseerd is in deze onderzoeksvraag voor een mogelijke toepassing in de behandeling van littekens. Als dit goedgekeurd wordt, ga ik rond de tafel met mijn opleider om te kijken of en hoe mijn onderzoeksplannen in mijn opleidingsschema gepast kunnen worden. Het is een unieke kans die ik niet wil laten schieten. En daar heb ik heel veel voor over, ook vrije avonden en weekenden.

Elsemieke Plasmeijer houdt op de aanstaande NEVD-dagen in Lunteren een voordracht over het onderwerp van haar proefschrift.



DERMATOCHIRURGIE

# Dermatochirurgie: Hoe sluit ik dit defect?

## Deel II: A-T-plastiek

A.W.M. van Rengen,<sup>1</sup> J.V. Smit,<sup>2</sup> R.I.F. van der Waal<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog, Mohs klinieken, Dordrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Alysis Zorggroep, Arnhem/Velp/Zevenaar

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht

Correspondentieadres:

Drs. A. van Rengen

Mohs klinieken

Spuiboulevard 226

3311 GR Dordrecht

E-mail: a.vanrengen@mohsklinieken.nl



Hoewel de dermatochirurgie intussen een routine-onderdeel uitmaakt van het behandelrepertoire van de moderne dermatoloog, bestond de behoefte een serie beknopte artikelen te maken over de diverse mogelijkheden voor het sluiten van een huiddefect na excisie. Primair doel hierbij is een illustratie te geven van dermatochirurgie in de praktijk en het denkproces te beschrijven dat leidt tot de keuze voor een bepaalde sluitingstechniek, niet het etaleren of aanmoedigen van buitenissige plastieken.

Vertrekpunt van dit artikel is een tumor respectie-

velijk defect bij het laterale deel van de wenkbrauw (figuur 1 respectievelijk figuur 3). Er zijn meestal meerdere opties om een defect te sluiten. In het algemeen zoeken we een sluitingstechniek die het beste cosmetische resultaat combineert met een minimale belasting voor de patiënt onder inachtneming van anatomische structuren en strevend naar optimaal functioneel resultaat.

Bij het kiezen van een sluitingstechniek moeten we in de regio van de laterale wenkbrauw rekening houden met navolgende: 1. voorkomen van optrekken of verstoren van de vorm van de wenkbrauw;



Figuur 1. Defect 15 x 12mm na excisie van sprieterig basaalcelcarcinoom.



Figuur 2. Na uitvoering van de burrowsflap (single tangent advancement).



2. zo mogelijk behoud van de cosmetische unit en 3. eventueel haargroei van wenkbrauw.

### OPTIES, OVERWEGINGEN EN BESLISTRAJECT

Primaire sluiting (*side-to-side closure*, zogenaamde fusiforme sluiting): is in verticale richting een optie, doch een deel van het litteken zal daarbij in de wenkbrauw en in het bovenste ooglid komen te liggen; de cosmetische unit wordt hiermee verstoord. In horizontale richting zal te veel tractie op de wenkbrauw ontstaan en daarmee zowel vorm als functie van de wenkbrauw verstoren.

Huidtransplantaat: cosmetisch niet gewenst vanwege zogeheten postzegeleffect.

Plastiek: we hebben hier gekozen voor een burrowsflap (*single tangent advancement flap*) (figuren 1 en 2) en een A-T-plastiek (*bilateral single tangent advancement flap*) (figuren 3 en 4) om het huiddefect te sluiten.



Figuren 3 en 4. A-T-plastiek (*bilateral single tangent advancement*) voor en na.

### KEUZE, UITVOERING EN TOEPASSING

Bij voldoende mobiliteit van de huid in de temporale regio kan voor een eenzijdige *advancement* gekozen worden (*single tangent advancement flap*). Bij de A-T-plastiek wordt echter van beide zijden van het huiddefect een huidflap verplaatst, zodat ook grotere huiddefecten gesloten kunnen worden. Aan de basis van beide flaps moet meestal beiderzijds een burrowsdriehoekje worden geëxcideerd (zie figuren). Het fraaie cosmetische resultaat wordt verkregen omdat de incisielijnen verscholen liggen boven de wenkbrauw (grens van de cosmetische unit) en in de perioculaire en voorhoofdsrimpels. De vorm en positie van de wenkbrauw blijft hiermee behouden. Ruime ondermijning van elke op te schuiven huidflap is van eminent belang ter vermindering van tractie, en daarmee het veelal bereiken van een fraaier cosmetisch eindresultaat.

Andere lokalisaties waar deze techniek goed kan worden toegepast zijn: de kin, pre- en postauriculair, en het vermiljoen van de lippen.

**VERENIGING**

**BESTUUR**

# ‘Don’t ask what the NVDV can do for you, but what you can do for your NVDV’

**Tamar Nijsten**

*Namens het NVDV-bestuur*

In deze woelige tijden is er meer dan ooit nood aan betrokkenheid van de leden van de NVDV. Zelden is er zoveel tegelijk op ons afgekomen: de kortingen, het budgetteren van bepaalde behandelingen, het DOT-systeem, het toenemend aantal richtlijnen en de kwaliteitsindicatoren. Als ontwikkelingen mensen in hun portemonnee raken, reageren ze het felst: op de website stonden vele bezorgde collega's die zich afvroegen hoe wij als beroepsgroep dienen te reageren op de onrechtvaardige 22% 'gedifferentieerde' korting. Deze korting raakt elke dermatoloog: de vrijgevestigde collega ziet zijn inkomen dalen, de jonge en oude collega's zien hun 'goodwill' verdampen en de in dienst zijnde (academische) dermatologen zullen hetzelfde werk met minder fte moeten rooien. De beroepsgroep wordt dus in zijn geheel geraakt en de jonge collega's die zich net hebben ingekocht het meest. Het herintroduceren van budgettaire begrotingen is een andere ontwikkeling waarvan wij, maar vooral de patiënt, de dupe dreigt te worden. De hele hetze (met bijbehorende briefwisseling) omtrent de vergoeding van de thuisbelichting is een mooie illustratie hiervan. De zorgverzekeraar vindt dat thuis-UVB valt onder verrichting UV-therapie, daarom moet de leverancier van de UV-toestellen zijn factuur bij het ziekenhuis indienen en kan deze niet meer gedeclareerd worden bij de zorgverzekeraar. De dure TNF- $\alpha$ -blokkers zullen naar het zich nu laat aanzien volgend jaar volgen. Ook die 'verdwijnen' in het ziekenhuisbudget. Dit betekent dat je als dermatoloog de competitie aan zult gaan met andere specialisten om je psoriasispatiënt te mogen behandelen met TNF- $\alpha$ -blokkers. De vergoeding van de 'eenvoudige' indifferente zalven en crèmes ligt momenteel ook onder vuur. Deze bezuinigingen hebben vergaande gevolgen voor de beschikbaarheid van het behandelarsenaal voor

onze patiënten en ik vrees dat dit nog maar het topje van de ijsberg is.

Naast de financiële veranderingen die er momenteel plaatsvinden, is het menigeen ook vast opgevallen dat de politiek en de zorgverzekeraars hun uiterste best doen om 'de kwaliteit' van de dermatologische zorg 'te borgen en te toetsen'. De vraag is natuurlijk wie kwaliteit definieert en wat de achterliggende motivatie is. Als deze impulsen dienen om de medisch specialisten meer volgens hun eigen richtlijnen te laten werken en om hen hiervoor de ruimte te geven dan is hier niets mis mee, maar als die criteria dienen als marketingstunt van de zorgverzekeraar of om de kosten te reduceren, is dit een zorgelijke ontwikkeling. Het bevestigt in ieder geval dat het belangrijk is om richtlijnen te ontwikkelen waarnaar wij kunnen verwijzen in tijden van kwaliteitsdiscussies. Dit komt overeen met ons beleidsplan waarin we aangeven dat richtlijnontwikkeling de komende jaren prioriteit heeft. Recent zijn er veel richtlijnen bij gekomen (onder andere acne, actinische keratosis, plaveiselcelcarcinoom en vasculitis). Dit vraagt een grote inspanning van een relatief kleine groep dermatologen, maar door deze gelijkmatig te verdelen over een meer diverse groep collega's is de inzet overzichtelijk. Gelukkig worden deze nu bijgestaan door twee jonge arts-onderzoekers van de NVDV die veel praktische rompslomp op zich nemen en zichzelf bovendien terugverdienen vanuit de SKMS-kwaliteitsgelden die alle wetenschappelijke verenigingen onder de vlag van de Orde hebben verworven.

De hang naar standaardisatie van geneeskundig handelen vertaalt zich ook in de opleiding van dermatologen. Het opleidingsconsilium heeft zijn handen vol gehad aan het introduceren van het 'nieuwe COCOM-leren'. Alle collega's betrokken in de opleiding van onze aio's hebben zich een nieuw vocabulaire eigen gemaakt waarin KPB's en OSAT's de trend aangeven. Ook dit vraagt een enorme

inspanning van de dermatologen, waarbij ook de administratie met betrekking tot de opleiding zal toenemen.

Hopelijk tonen deze (financieel gedreven) emoties hoe belangrijk het is om een goed geoliede en professionele NVDV te hebben om onze belangen te verdedigen, alleen of in samenwerking met andere organisaties op het landelijke (politieke) vlak. Je vak beschermen vergt meer dan het op lokaal niveau onderhandelen met zorgverzekeraars, stoeien met het opzetten van een ZBC, robbertjes uitvechten met de financieel directeur van je ziekenhuis en landjepik spelen met chirurgen. Om de toekomst van de dermatologie boeiend en bloeiend te houden, zullen we creatief moeten zijn om de inkomsten en een betere ondersteuning veilig te stellen, maar het vraagt ook een grote betrokkenheid en inzet op vrijwillige basis van de dermatologen.

We komen handen te kort om onze eigen visie en belangen proactief uit te dragen in de politieke arena en die van de zorgverzekeraars. We hobbe-

len als het ware achter de feiten aan. Wij zoeken dan ook dermatologen die plaats willen nemen in een van de vele commissies of werkgroepen van de NVDV. Een ruwe schatting suggereert dat elke dermatoloog in zijn carrière gedurende vijf jaar een bijdrage zou moeten leveren om alle posities binnen de NVDV bemand te houden. Feit is dat nu een te kleine groep zich inzet voor de rest en dit gaat ten koste van de kwaliteit van de inzet en het plezier dat men eraan beleeft.

Binnenkort zal er weer een survey uitgaan van de NVDV die zal inventariseren wie graag een steentje bijdraagt en op welk vlak, zodat we een database hebben van geïnteresseerde collega's die we kunnen contacteren voor specifieke werkzaamheden. Laat in de tussentijd deze oproep bezinken om na te gaan hoe men kan bijdragen aan het samen sterk maken van de Nederlandse dermatologie. Om met de woorden van J.F. Kennedy niet alleen te beginnen maar ook te eindigen: "Don't ask what the NVDV can do for you, but what you can do for your NVDV".

## Verkorte productinformatie AERIUS

**Naam van het geneesmiddel:** Aeries 5 mg filmomhulde tabletten; Aeries 2,5 mg orodispergeerbare tabletten; Aeries 5 mg orodispergeerbare tabletten; Aeries 0,5 mg/ml drank. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Elke Aeries filmomhulde tablet bevat 5 mg desloratadine. Elke Aeries orodispergeerbare tablet bevat 2,5 mg of 5 mg desloratadine. Eén ml Aeries drank bevat 0,5 mg desloratadine. **Farmaceutische vorm:** Filmomhulde tablet; orodispergeerbare tablet; drank. **Klinische gegevens:** **Therapeutische indicaties** Aeries is geïndiceerd voor de verlichting van symptomen geassocieerd met: allergische rhinitis (zie rubriek 5.1); urticaria (zie rubriek 5.1). Aeries filmomhulde tabletten zijn geschikt voor adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. Aeries 2,5 mg orodispergeerbare tabletten zijn geschikt voor kinderen van 6 tot en met 11 jaar, adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. Aeries 5 mg orodispergeerbare tabletten zijn geschikt voor adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. Aeries drank is geschikt voor kinderen van 1 tot en met 11 jaar, adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor een van de hulpstoffen of voor loratadine. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Bij ernstige nierinsufficiëntie moet Aeries met omzichtigheid worden gebruikt. Aeries filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Aeries orodispergeerbare tabletten bevatten fenylnalanine. Fenylnalanine kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie. Aeries drank bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel daarom niet gebruiken. **Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen** Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat sommigen in zeer zeldzame gevallen duizeligheid ondervinden, hetgeen hun rijvaardigheid en hun vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden. **Bijwerkingen** In klinische onderzoeken met een pediatrische populatie werd Aeries stroop aan een totaal van 246 kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar toegediend. De totale incidentie van bijwerkingen bij kinderen van 2 tot 11 jaar was dezelfde voor de groepen die Aeries stroop of placebo kregen. Bij zuigelingen en peuters van 6 tot 23 maanden waren de meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan bij placebo: diarree (3,7 %), koorts (2,3 %) en slapeloosheid (2,3 %). In een bijkomende studie werden geen bijwerkingen waargenomen bij patiënten tussen 6 en 11 jaar na een enkelvoudige dosis van 2,5 mg Aeries drank. In klinische onderzoeken met volwassenen en adolescenten met een reeks indicaties waaronder allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria, werden er bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag bijwerkingen gemeld bij 3 % meer patiënten die behandeld werden met Aeries dan bij degenen behandeld met placebo. De meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan met placebo waren: vermoeidheid (1,2 %), droge mond (0,8 %) en hoofdpijn (0,6 %). In een klinisch onderzoek met 578 adolescenten patiënten van 12 tot 17 jaar was hoofdpijn de meest voorkomende bijwerking; dit kwam voor bij 5,9 % van de patiënten die met desloratadine behandeld werden en bij 6,9 % van de patiënten die placebo kregen. Andere bijwerkingen die zeer zelden gemeld werden na het in de handel brengen: **Psychische stoornissen:** hallucinaties. **Zenuwstelselaandoeningen:** duizeligheid, slapeloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, aanvallen. **Hartaandoeningen:** tachycardie, palpaties. **Maag-darmstelselaandoeningen:** abdominale pijn, nausea, braken, dyspepsie, diarree. **Lever- en galstelselaandoeningen:** verhoging van de leverenzymen, verhoogde bilirubine, hepatitis. **Skeletstelsel- en bindweefselstelselaandoeningen:** myalgie. **Algemene aandoeningen:** overgevoelighedsreacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem, dyspnoe, pruritus, rash en urticaria). **Afleveringswijze:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **Datum:** 31 maart 2008. Schering-Plough BV, Houten, 0800 9999 000, [Medicalinfo.nl@spcorp.com](mailto:Medicalinfo.nl@spcorp.com)

\* Raadpleeg voor volledige productinformatie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken (SPC).

## Referentie

1. IMS-MIDAS MAT, 2e kwartaal 2008.

**Schering-Plough**  
Postbus 329, 3990 GC Houten

**AERIUS®**  
desloratadine

## Stelara verkorte productinformatie

Productinformatie bij advertentie elders in dit blad



**Samenstelling:** STELARA oplossing voor injectie. Elke flacon voor eenmalig gebruik bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml. Geheel humaan IgG1κ-monoklonaal antilichaam tegen interleukine (IL)-12/23. **Indicaties:** Malige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexat en PUVA. **Dosering en wijze van toediening:** Aanvangsdosis van 45 mg subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 45 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Voor patiënten met een lichaamsgewicht < 100 kg is de dosis 90 mg, subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 90 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Bij deze patiënten is 45 mg ook effectief gebleken, maar resulterende 90 mg in grotere werkzaamheid. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Klinisch belangrijke, actieve infectie. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Infecties STELARA kan mogelijk het infectierisico vergroten en latente infecties reactiveren. In klinische studies zijn bij patiënten die STELARA kregen ernstige bacteriële, schimmel- en virusinfecties waargenomen. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen indien het gebruik van STELARA wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van reïdiverende infectie. Alvorens een behandeling met STELARA te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose heeft. STELARA mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose. Behandeling van latente tuberculose dient te worden begonnen vóórdat STELARA wordt toegediend. Tuberculostaticebehandeling dient ook te worden overwogen alvorens STELARA te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een adequate behandelkuur niet kan worden bevestigd. Patiënten die STELARA krijgen dienen tijdens en na de behandeling nauwgezet te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van actieve tuberculose. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om medische hulp te vragen als er verschijnselen of symptomen optreden die wijzen op een infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de patiënt nauwgezet te worden gecontroleerd en STELARA dient te worden gestaakt. STELARA onmiddellijk te worden beëindigd en dient een passende therapie te worden ingesteld. **Vaccinaties:** Het wordt aanbevolen levende virale of levende bacteriële vaccins (zoals Bacillus Calmette Guérin (BCG)) niet toegelijk te te dienen met STELARA. Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten die recentelijk levende virale of levende bacteriële vaccins hadden ontvangen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over secundaire transmissie van infectie door levende vaccins bij patiënten die STELARA krijgen. Voor een vaccinatie met levende virale of levende bacteriële vaccins dient de behandeling met STELARA na de laatste dosis ten minste 15 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat. Arsen dienen de Samenvatting van de productkenmerken voor het specifieke vaccin te raadplegen voor aanvullende informatie en advies over het bijkomend gebruik van immunosuppressiva na de vaccinatie. Patiënten die STELARA krijgen toegediend, mogen wel tegelijkertijd geïnactiveerd of niet-levende vaccinaties krijgen. **Gelijklijdige behandeling met immunosuppressiva** de veiligheid en werkzaamheid van STELARA in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen, of fototherapie, zijn niet onderzocht. Men dient voorzichtig te zijn wanneer gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva en STELARA wordt overwogen of bij het overschakelen van andere immunosuppressieve biologische geneesmiddelen. **Immunotherapie** STELARA is niet onderzocht bij patiënten die immunotherapie bij allergie kregen. Het is niet bekend of STELARA deze immunotherapie kan beïnvloeden. **Speciale populaties** **Ouderen (> 65 jaar)** Er zijn over het algemeen geen verschillen waargenomen in werkzaamheid of veiligheid bij patiënten van 65 jaar en ouder die STELARA ontvingen ten opzichte van jongere patiënten. Omdat er bij de oudere populatie in het algemeen een hogere incidentie van infecties is, dient men voorzichtig te zijn bij het behandelen van ouderen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak voorkomende bijwerkingen ( $\geq 1/10$ ) met STELARA bij psoriasis waren nasofaryngitis en infecties van de bovenste luchtwegen. De meeste werden beschouwd als mild en waren geen reden om de onderzoeksbehandeling te stoppen. Vaak voorkomende bijwerkingen waren ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ): Ontsteking van onderhuids bindweefsel (cellulitis), virusinfectie van de bovenste luchtwegen, overgevoelighedsreacties (waaronder huiduitslag, urticaria), depressie, duizeligheid, hoofdpijn, keelpijn, verstopte neus, diarree, pruritus, ruggijn, spierpijn, vermoeidheid, erythem op de injectieplaats. Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ): reacties op de injectieplaats. **Infecties** In gecontroleerde studies bij psoriasispatiënten waren de percentages infecties of ernstige infecties bij patiënten behandeld met STELARA en degenen behandeld met placebo vergelijkbaar. De gemelde ernstige infecties waren ontsteking van onderhuids bindweefsel (cellulitis), diverticulitis, osteomyelitis, virusinfecties, gastro-enteritis, pneumonie en urineweginfecties. In klinische studies ontwikkelden patiënten met latente tuberculose die tegelijkertijd werden behandeld met isoniazide geen tuberculose. **Maligniteiten** In de klinische studies bij psoriasis was de incidentie van maligniteiten gemeld bij patiënten behandeld met STELARA vergelijkbaar met de incidentie verwacht in de algemene populatie (gestandaardiseerde incidentieratio = 0,68 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,29, 1,34)). **Overgevoelighedsreacties** In klinische studies met STELARA zijn rash en urticaria elk waargenomen bij < 2% van de patiënten. **Registratiehouder:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse België. **Afleveringsstatus:** U.R. Datum: Augustus 2010. Voor de laatste beschikbare, volledige SPC tekst verwijzen we naar de website [www.janssen-cilag.nl](http://www.janssen-cilag.nl).

**REFERENTIES:** **Advertentie:** 1. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371:1675-84. 2. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665-74. 3. Griffiths et al. *N Engl J Med* 2010;362:118-28. **Stelara® SPC**, zie [www.janssen-cilag.nl](http://www.janssen-cilag.nl)

Internet: [www.janssen-cilag.nl](http://www.janssen-cilag.nl), E-mail: [janssen@jacnl.jnj.com](mailto:janssen@jacnl.jnj.com), Telefoon: 0800-242 42 42

Janssen-Cilag B.V.



# De Fagron Inventivity Award

Op 25 november is de Fagron Inventivity Award uitgereikt aan collega dr. Sjan Lavrijsen, dermatologe in het LUMC.

Fagron Nederland\* introduceerde eind 2009 voor Nederlandse dermatologen (i.o.) de Fagron Inventivity Award. Deze prijs werd ingesteld voor het meest inventieve idee binnen de dermatologie. De in te sturen ideeën konden producten, toepassingen of wijze van toediening ervan betreffen en vormen van samenwerking met of binnen de dermatologie. Het idee moest aantoonbaar bruikbaar zijn binnen de dermatologie, diende een waardevolle bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van de patiëntenzorg en moest een aantoonbare toegevoegde waarde hebben ten opzichte van eerder gelanceerde of vergelijkbare producten of diensten.

De jury, bestaande uit S. Smits en P. Janssen, apothekers, collega mw. mr. dr. E.R.M. de Haas, collega dr. J. Boer en ondergetekende, beloonde collega Lavrijsen voor haar inzet bij het project Regionale Afspraken Dermatologische Apotheekbereidingen regio Leiden, kortweg RADA\*\*. De jury prees haar inzet voor goede interdisciplinaire samenwerking in het belang van zorg op maat. In aanwezigheid van de jury en twee projectleden van RADA nam zij de prijs, die bestond uit een oorkonde en het bijbehorende geldbedrag, in ontvangst.

De doelstelling van het RADA-project is om een efficiëntere farmaceutische patiëntenzorg op het gebied van dermatologische apotheekbereidingen te bereiken. Het project heeft geleid tot een verbeterde communicatie, samenwerking en verhouding tussen apothekers, dermatologen en huisartsen op regionaal niveau. Om dit te bereiken is hard gewerkt aan de ontwikkeling van een regionaal formularium, een communicatieplan en regionale bereidingsvoor-schriften.

Zoals bekend lopen magistrale bereidingen vaak mee met de nieuwste medische behandelopties



*De winnaar van de Fagron Inventivity Award Sjan Lavrijsen (midden), Liesbeth Muller (RADA, links) en Annemieke Floor (RADA, rechts)*

en voorzien zij tevens in een belangrijke behoefte; medicatie is lang niet altijd in de juiste toedieningsvorm of dosering voor specifieke patiëntgroepen beschikbaar. Een op maat gemaakt geneesmiddel, bereid door een apotheker, is in dat geval dé passende oplossing voor een arts om zorg op maat te kunnen bieden.

Naast de Award werden drie inzendingen genomineerd. De genomineerden waren: collega dr. W.P. Arnold, collega dr. T. Smits en collega mw. dr. M.C.A. Polderman. Zij hebben inmiddels een aandenken ontvangen.

Namens de jury,  
*Dick de Hoop*

*\*Voor aanvullende informatie kunt u contact opnemen met mevr. Machteld Bongenaar, Manager Professional Affairs van Fagron, telefoon 0180 331133 of per e-mail [mbongenaar@fagron.nl](mailto:mbongenaar@fagron.nl)*

*\*\*Voor meer informatie over het RADA-project: zie [www.stevenshof.nl](http://www.stevenshof.nl).*



## CONGRESVERSLAG

# Terugblik op *the 2nd Surinam/ Dutch conference on tropical dermatology*,

gehouden van 20 tot 27 november 2010 te Paramaribo.

Voor de tweede keer heeft de Werkgroep Tropische Dermatologie een congres in Suriname georganiseerd.

Dezelfde locatie, Hotel Torarica bood gastvrijheid aan ruim vijftig Nederlandse dermatologen (deelnemers en sprekers), arts-onderzoekers, internisten, een historicus en enkele buitenlandse collega's, meest dermatologen uit Brazilië, Jamaica, de Verenigde Staten en natuurlijk ook uit Suriname zelf.

In de week van het congres viel ook de 35-jarige onafhankelijkheidsviering van de republiek Suriname, zodat we konden meemaken hoe men in Suriname feest viert. Het was heel apart om Desi Bouterse rustig te zien zitten, een sigaretje rokend, genietend van een gezellige drukte, swingende muziek en kleurrijke mensen.

In een week tijd kregen we een unieke combinatie gepresenteerd van interessante dermatologie, tropische verwenerij, exotisch landschap en leerzame geschiedenis van een land dat ooit een kolonie van Nederland was.

Zo leerden we van Cynthia Mc Leod (auteur en historicus), die ons begeleidde op een boottocht over onder andere de Surinamerivier, dat de Nederlanders in de 17<sup>e</sup> eeuw de kolonie Nieuw

Amsterdam (later New York) tegen Suriname hadden geruild. Cynthia had al met ons door Paramaribo gewandeld. Toen zagen we onder andere Fort Zeelandia, het Onafhankelijkheidsplein en als hoogtepunt de mooie houten kathedraal die nu net, na een jarenlange restauratie weer geopend was. Ze vertelde ons schokkende feiten en getallen over de slavernij. We begrepen nog beter dat de geschiedenis van Suriname onlosmakelijk met die van Nederland is verbonden. Een bezoek aan Frederiksdorp (een voormalige koffieplantage en later politiepost) illustreerde haar verhalen over het vroegere leven in de kolonie Suriname met al zijn plantages en gemengde bevolking.

De voordrachten gingen natuurlijk meest over dermatologische onderwerpen, maar ook sociaal-maatschappelijke aspecten kwamen aan bod.

In het themanummer van het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* van november 2010 kregen we al een voorproefje van het wetenschappelijk programma. Presentaties over lepra, zowel de klinische als therapeutische alsook historische kanten waren zeer leerzaam. Andere infectieziekten zoals leishmaniasis, hiv-infectie en andere soa's kwamen uitgebreid aan de orde. Relevante klinische onderwerpen waren ook: inflammatoire ziektes (zoals sarcoidosis, lupus erythematosus en constitutioneel eczeem), pigmentstoornissen bij mensen met een gepigmenteerde huid, nagelafwijkingen en de rol van vitamine D in het *innate immune system*. De meeste onderwerpen en presentaties zijn terug te vinden in genoemd themanummer van het *NTvDV*.

Wat deze week, qua inhoud van de lezingen vooral aan de deelnemers heeft geboden was een levendige combinatie van verdieping van kennis (hoe zat het nu ook alweer met verschillende vormen van lepra?), therapeutische tips (bijvoorbeeld welke adviezen te geven bij een veel voorkomende aandoening zoals pseudofolliculitis barbae) als inzicht in psychologische processen zoals *the bleaching syndrome among people of color*, een fenomeen dat berust op een overwaardering van de blanke huid waardoor





mensen pathologische pogingen gaan doen om een lichtere huid te krijgen.

Alle dagen werden we verwend met heerlijk eten. Dit begon al bij het ontbijt (hotel Torarica serveert een uitgebreid ontbijtbuffet) ging door met lekkere hapjes bij de koffie en de warme lunch en eindigde 's avonds met Javaans eten of Koreaans of Hindostaans enzovoort. Het was fantastisch georganiseerd, elke avond weer een andere keuken, een staaltje van het multiculturele karakter van Suriname.

Aan het einde van de week bezochten we een medische post in Brokopondo. Heel anders dan onze poliklinieken in Nederland. Daar zagen we zelfs patiënten, die zo aardig waren om hun huidziekte te laten zien.

Het congres werd afgesloten met een bezoek aan Brownsberg, in Berg en Dal. De volgende dag vertrokken we naar Amsterdam, waar het meer dan 30°C kouder was! We hadden een zeer leerzame en nuttige en aangename week gehad.

Een terugblik is meestal niet éénmalig. Op andere momenten zullen weer andere ervaringen en indrukken van deze reis opkomen. Daarom is deze terugblik verre van compleet. De bedoeling was een korte schets te geven van wat je zo al in één week tijd voor bijzondere dingen kunt meemaken.

Tot slot is een dankwoord op zijn plaats: in de eerste plaats aan prof. dr. R.F.M. Lai A Fat en dr. J.E. Zeegelaar, verder aan alle andere Nederlandse



en Surinaamse organisatoren, verder aan onze Surinaamse collega's die ons zo gastvrij ontvangen hebben, aan alle sprekers vanwege hun leerzame inbreng, en vooral ook aan de firma Abbott die dit alles, niet alleen financieel maar ook met hartelijke inzet van Abbotts medewerkers mede mogelijk heeft gemaakt.

Hopelijk kunnen we uitkijken naar een 3<sup>rd</sup> Surinam/ Dutch conference on tropical dermatology.

Amsterdam, december 2010

Mireille van der Linden

**Verkorte productinformatie Enbrel Samenstelling:** Enbrel is verkrijgbaar als: 1) 25mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, 2) 25mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor kinderen, 3) 25mg en 50mg oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit en 4) 50mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (MYCLIC). **Indicaties:** **Reumatoïde artritis:** Enbrel in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, waarbij de respons op disease-modifying antirheumatic drugs, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleven. Enbrel kan als monotherapie verstrekt worden wanneer er sprake is van een intolerantie ten opzichte van methotrexaat of wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren. Enbrel is tevens geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. **Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis:** Behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen vanaf 4 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of die intolerant zijn gebleven voor methotrexaat. Enbrel is niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 4 jaar. **Arthritis psoriatica:** Behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen, bij wie de respons op eerdere 'disease modifying antirheumatic drug' - therapie onvoldoende is gebleven. **Spondylitis ankylopoëtica:** Behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie onvoldoende was. **Plaque psoriasis:** Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. **Plaque psoriasis bij kinderen:** Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 8 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor andere systemische therapieën of fototherapieën. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties. **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Met Enbrel behandelde patiënten dient een 'Patiëntenkaart' te worden gegeven. Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd. Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenkaart' te noteren. Bij gebruik van Enbrel zijn ernstige infecties, sepsis, tuberculose en andere opportunistische infecties gemeld. Enkele van deze infecties zijn fataal geweest. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. Enbrel dient niet gestart te worden bij patiënten met een ernstige infectie, inclusief sepsis of patiënten met een risico op sepsis. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Enbrel overwegen bij patiënten met een medische geschiedenis die een predispositie kan vormen voor infecties Tuberculose: Er zijn gevallen van actieve tuberculose (incl. miliaire- en extrapulmonaire tuberculose) gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld. Patiënten dienen voordat met Enbrel gestart wordt, gecontroleerd te worden op actieve- als inactieve tuberculose. Hepatitis B virus-reactivering: Bij chronische dragers van dit virus is reactivering van het hepatitis B virus gemeld. Patiënten die het risico lopen op een HBV-infectie dienen gecontroleerd te worden voordat met Enbrel gestart wordt. Enbrel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij dragers van HBV. Verergering van hepatitis C: Er zijn meldingen van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Gelijktijdige behandeling met anakinra: Gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra wordt afgeraden omdat gelijktijdige toediening van deze middelen in verband is gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Gelijktijdige behandeling met abatacept wordt niet aanbevolen. Allergische reacties: Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de Enbrel-behandeling onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart. Immunosuppressie: Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, kan de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten worden aangetast, aangezien TNF ontstekingen medeert en de cellulaire immuunrespons moduleert. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel voor patiënten met immunosuppressie of chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen: Tijdens de post-marketing periode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfomen). Non-melanoma huidkanker is gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. Vaccinaties: Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Vorming van auto-antilichamen: Behandeling met Enbrel zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantilichamen. Hematologische reacties: Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie (sommige met een fatale afloop) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Enbrel. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van bloedstasis. Centraal zenuwstelsel: Er zijn zelden demyeliniserende aandoeningen van het CZS gemeld na behandeling met Enbrel. Congestief hartfalen: Er zijn postmarketing meldingen geweest van verergering van congestief hartfalen (CHF), met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Alcoholische hepatitis: Enbrel dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Enbrel gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben. Wegener-granulomatosis: Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatosis. Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes: Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na initiatie van Enbrel bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen met als gevolg daarvan een noodzakelijke vermindering van anti-diabetische medicatie bij enkelen van deze patiënten. **Bijwerkingen:** Naast bijwerkingen beschreven onder waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen zijn o.a. de volgende bijwerkingen gemeld: infecties (waaronder ernstige infecties zoals tuberculose), trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie, anafylactische reacties, auto-antilichaanvorming, macrofaagactivatiesyndroom, antineutrofiële cytoplasmatische antistof positieve vasculitis, epileptische aanvallen, demyelinisatie van het CZS, interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose), pruritus, angio-oedeem, psoriasisvormige huiduitslag, psoriasis (inclusief nieuwe uitbraken die met pyodermie gepaard gaan, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen), cutane vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis), Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, sub-acute cutane lupus erythematosus, discoidale lupus erythematosus, lupusachtig syndroom, maligniteiten, astma, hartfalen, myocard infarct, myocard ischemie, pijn in de borst, syncope, cerebrale ischemie, hypertensie, hypotensie, cholecystitis, pancreatitis, gastro-intestinale hemorrhagie, bursitis, depressie, dyspnoe, abnormale heling, nierinsufficiëntie, nierstenen, diepe veneuze trombose, longembolie, membraneuze glomerulonefropatie, polymyositis, tromboflebitis, leverschade, paresthesie, vertigo, allergische alveolitis, scleritis, botbreuken, lymfadenopathie, colitis ulcerosa en intestinale obstructie, reacties op de injectieplaats en koorts. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tot 17 jaar tevens varicella, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, groep A streptokokken, sepsische shock, diabetes mellitus type 1 en infectie van zacht weefsel en postoperatieve wonden gemeld. Verder werden bij deze groep patiënten hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en braken vaker gemeld dan bij volwassenen. **Registratiehouder:** Wyeth Europa Ltd., Verenigd Koninkrijk. **U.R.** Onder voorwaarden vergoed. **Datum:** november 2009

Voor de volledige IB-tekst zie [www.enbrel.nl](http://www.enbrel.nl). Wyeth is nu onderdeel van Pfizer Inc. Conform de gedragscode van de CGR is deze informatie alleen bestemd voor artsen en apothekers.

**Referenties:** 1. Data on File, Pfizer Pharmaceuticals, IMS MIDAS Q1/2010. 2. Data on file, Pfizer/Amgen, Verispan, SDI, IMS, Q2/2010.

Pfizer bv Postbus 37, 2900 AA Capelle aan den IJssel, [www.enbrel.nl](http://www.enbrel.nl), [www.pfizer.nl](http://www.pfizer.nl)



## QUIZ

### J. Toonstra

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht en  
Meander Medisch Centrum, Amersfoort*

*Correspondentieadres:  
Dr. J. Toonstra  
Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Heidelberlaan 100  
3584 CX Utrecht  
E-mail: [Johan.toonstra@gmail.com](mailto:Johan.toonstra@gmail.com)*

Een 80-jarige man komt op uw spreekuur met een progressief defect aan de linker neusvleugel sinds maanden. U ziet dat een groot deel van de neusvleugel verdwenen is. Patiënt ontkent ten stelligste eraan te zitten. Zijn begeleidster, die hem vergezeld in verband met een doorgemaakte hersenbloeding van een jaar geleden, geeft echter aan hem wel regelmatig aan zijn neus te zien friemelen. Bij het verder onderzoek ontdekt u dat de sensibiliteit in de linker gelaatshelft afwezig is.

Wat is uw diagnose?

Het antwoord vindt u op pagina 40



DERMATOLOGIE IN BEELD

# Een patiënte met tumoren in en naast de navel

I. Cairo<sup>1</sup>, E.W.P. Nijhuis<sup>2</sup>, R. Hoekzema<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

Correspondentieadres:  
Drs. I. Cairo  
Afdeling Dermatologie  
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis  
Postbus 95500  
1090 HM Amsterdam  
E-mail: i.cairo@olvg.nl

Een 83-jarige vrouw bezocht het spreekuur vanwege sinds drie weken bestaande bulten in en naast de navel. Zij had geen andere lichamelijke klachten, voelde zich vitaal en was recent niet afgevallen. De voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden.

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij in en links naast de navel een drietal nattende, erosieve tumoren alsook een glanzende, iets doorschinerende nodus (figuur 1).

Er werden bipten genomen uit de tumor in de navel en de naastgelegen nodus. Histopathologisch onderzoek van beide laesies toonde een vergelijkbaar beeld (figuur 2a, b) met een dermis grotendeels

in beslag genomen door velden van sterk atypisch epitheel met papillaire differentiatie. Er werden meerdere mitosen en apoptotische kernen gezien. Het beeld paste bij cutane metastasen van een papillair adenocarcinoom. Zes weken later overleed patiënte aan de gevolgen van een gemetastaseerd ovariumcarcinoom.

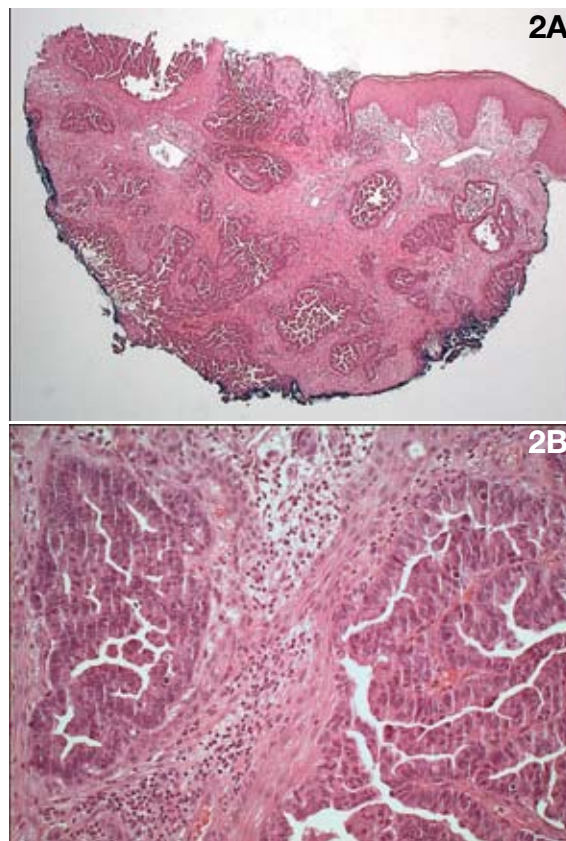
**Diagnose**

Sister Mary Joseph's nodules

Sister Mary Joseph's nodules zijn metastasen in en rond de navel, afkomstig van intra-abdominale maligniteiten, meestal adenocarcinoom. In ongeveer 50% betreft het gastro-intestinale tumoren (met name maag, colon, pancreas); 25% berust op gynaecol.



Figuur 1. Een viertal tumoren intra- en para-umbilicaal.



Figuur 2. Microscopisch beeld (H&E): a) overzicht (20x), b) detail (200x).



cologische tumoren (meestal de ovaria, soms de uterus of cervix). In 14-33% van de gevallen vormen de (peri-)umbilicale nodi het eerste symptoom van een nog niet ontdekte maligniteit, zoals bij onze patiënte. Over het mechanisme van deze metastasering bestaat geen consensus. Mogelijk is er sprake van directe verspreiding via het peritoneum, maar uitzaaiing via lymfevaten of doorgroei langs de ligamenten, die resteren na de obliteratie van umbilicale bloedvaten, urachus en ductus vitellinus (ductus omphaloentericus), of zelfs hematogene versleping zijn niet uitgesloten. De prognose is slecht; de gemiddelde overlevingsduur na stellen van de diagnose is tien maanden.

Sister Mary Joseph Dempsey (1856-1939) was van 1890 tot 1915 hoofdverpleegkundige en OK-assistente van chirurg Mayo in het St. Mary's Hospital in Rochester, Minnesota (figuur 3). Bij het preoperatief reinigen van de buik van patiënten was het haar opgevallen dat de aanwezigheid van gemetastaseerde kanker in de buikholte soms gepaard ging met knobbels in en rond de navel. Mayo publiceerde het fenomeen in 1928 als pants button umbilicus ('broeksknoopnavel'), maar de Engelse chirurg Bailey zorgde in 1949 voor gerechtigheid door de term Sister Mary Joseph's nodule te introduceren.



Figuur 3. Sister Mary Joseph Dempsey.

**EFRACEA**  
capsules met gereguleerde afgifte  
doxycycline 40 mg

**Efracea 40 mg**, capsules met gereguleerde afgifte, hard (40 mg doxycycline (als monohydraat)). **Therapeutische indicaties:** vermindering van papulo-pustulaire laesies bij volwassen patiënten met faciale rosacea. **Dosering en wijze van toediening:** *Volwassenen, inclusief ouderen:* 1 capsule per dag, 's ochtends in te nemen met voldoende water. Patiënten dienen na 6 weken te worden geëvalueerd en indien er geen effect wordt gezien dient staken van de behandeling te worden overwogen. Geen doseringsaanpassing is noodzakelijk bij patiënten met nierfalen. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Efracea aan patiënten met leverfalen of patiënten die potentieel hepatotxische geneesmiddelen krijgen toegediend. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere tetracyclines of voor een van de hulpstoffen. Zuigelingen en kinderen tot 12 jaar. Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6). Patiënten bij wie achloorhydratie bekend is of wordt vermoed, of die een chirurgische ingreep hebben ondergaan voor een bypass of exclusie van het duodenum. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Efracea mag niet worden gebruikt voor de behandeling van infecties veroorzaakt door organismen die gevoelig zijn voor doxycycline omdat plasmawaarden van doxycycline de antimicrobiële drempel niet bereiken. Ter voorkoming van oesofageale irritatie en ulceratie dient voldoende vloeistof (water) te worden gedronken met Efracea, en moet de capsule rechtop zittend of staand worden doorgeslikt. Tetracyclines kunnen bij hogere doses leiden tot wildgroei van niet-gevoelige micro-organismen incl. fungi, en toename van de incidentie van vaginale candidiasis. Ontwikkeling van resistentie in de normale microflora kan niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met masthenia gravis die kans lopen op verslechtering van de toestand van de aandoening. Excessief zonlicht of kunstmatig ultraviolet licht moet worden vermeden. Gebruik van een zonnefilter of sunblock moet worden overwogen. De behandeling moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van fotosensitiviteit. Er is een risico van ontwikkeling van pseudo-membraneuze colitis bij behandeling met doxycycline. Niet gebruiken bij patiënten met oculaire manifestaties van rosacea (zoals oculaire rosacea en/of blefaritis/meibomianitis). Gedurende de tandontwikkeling kunnen tetracyclines permanente verkleuring van de tanden (geel-grijs-bruin) veroorzaken. In het geval van een ernstige acute overgevoelheidsreactie (bijv. anafylaxie), moet de behandeling met Efracea onmiddellijk worden gestaakt en moeten de gebruikelijke spoedeisende maatregelen worden genomen. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet innemen. De drukinkt op de capsule bevat Allura Red AC aluminium lak (E129), welke allergische reacties kan veroorzaken. **Interacties:** De resorptie van doxycycline kan worden geremd door bi- of tri-valente ionen zoals aluminium, zink, calcium, magnesium of ijzerpreparaten, geactiveerde kool, colestyramine, bismutcheleten en sucralfaat, geneesmiddelen die de gastrische pH verhogen, en quinapril. Rifampicine, barbituraten, carbamazepine, difenylhydantoïne, primidon, fenytoïne en chronisch alcoholmisbruik kunnen de afbraak van doxycycline versnellen met subtherapeutische concentraties als gevolg. Gelijktijdig gebruik met cyclosporine verkort de halfwaardetijd van doxycycline. Gelijktijdig gebruik met isotretinoïne kan reverseibele verhoging van de intercraniële druk (pseudo-tumor cerebri) veroorzaken. Doxycycline kan interfereren met de bactericide werking van penicilline en beta-lactam-antibiotica. Combinatie van tetracyclines en methoxyfluraan kan leiden tot fatale niertoxiciteit. Doxycycline potentieert het hypoglykemische effect van sulfonylureum orale antidiabetica. Doxycycline vertraagt de plasma-protrombine activiteit en potentieert zo het effect van dicoumarol anticoagulantia. Combinatie van tetracyclines en orale contraceptiva kan resulteren in doorbraakbloeding of zwangerschap. **Bijwerkingen:** nasofaryngitis, sinusitis, fungale infectie, angstgevoelens, slushoofdpijn, hypertensie, pijn in het bovenste deel van de onderbuik, droge mond, rugg pijn, verhoogde ASAT, verhoogde bloeddruk, verhoogde LDH in het bloed, verhoogde bloedglucose, anogenitale candidiasis, trombocytopenie, neutropenie, eosinofilie, hemolytische anemie, overgevoelheidsreacties inclusief anafylaxie en anafylactische purpura, bruin-zwarte microscopische verkleuring van schildklierweefsel, goedaardige intracranieële hypertensie, uitpuilende fontanel bij zuigelingen, pericarditis, misselijkheid, braken, diarree, anorexie, glossitis, dysfagie, enterocolitis, hepatotoxiciteit, maculopapulaire en erythematueuze uitslag, fotosensitiviteit van de huid, urticaria, exfoliatieve dermatitis, angioneurotisch oedeem, exacerbatie van systemische lupus erythematosus, verhoogd bloed ureum. **Registratiehouder:** N.V. Galderma België, Rijksweg 14, B-2870 Puurs, België. **Afleverstatus:** UR. **RVG-nummer:** 33759. **Vergoedingsstatus:** gedeeltelijk vergoed. **Datum laatste herziening:** 9 oktober 2009

**GALDERMA**  
Avelingen West 3, 4202 MS Gorinchem  
Tel: +31 (0)183 69 19 19, Fax: +31 (0)183 69 19 18  
www.galderma.nl

**GALDERMA**  
Committed to the future  
of dermatology

## VERKORTE PRODUCTINFORMATIE

**Protopic®**  
tacrolimus 0,03% / 0,1% zalf

**Samenstelling:** Protopic 0,03% en 0,1% bevat respectievelijk 0,3 mg of 1 mg tacrolimus per gram zalf. **Indicatie:** Protopic 0,03% zalf is geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden, evenals voor onderhoudsbehandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) ter preventie van recidivering (flares) en ter verlenging van flarevrije perioden bij patiënten met een hoge frequentie van exacerbaties (d.w.z. het optreden van 4 of meer per jaar) die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daags behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetaast). Protopic 0,1% en 0,03% zalf is geregistreerd voor matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden, of deze behandelingen niet verdragen, evenals voor onderhoudsbehandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen ter preventie van recidivering (flares) en ter verlenging van flarevrije perioden bij patiënten met een hoge frequentie van exacerbaties (d.w.z. het optreden van 4 of meer per jaar) die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daags behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetaast). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor macroliden in het algemeen, voor tacrolimus of voor één van de hulpstoffen. **Dosering en wijze van toediening:** Protopic zalf dient in een dunne laag op de te behandelen delen van de huid te worden aangebracht (met uitzondering van de slijmvlies) tot volledige verdwijning van het eczeem waarna de behandeling stopgezet moet worden. Daarna wordt de patiënt geschikt geacht voor onderhoudsbehandeling. Protopic kan worden gebruikt voor behandeling op korte en intermitterende lange termijn. Bij de eerste tekenen van heroptreden (flare) van de ziektesymptomen dient behandeling te worden herstart. Niet onder occlusie aanbrengen, en niet continu gebruiken. Indien na twee weken behandeling geen verbetering kan worden vastgesteld, dienen verdere behandelingsopties overwogen te worden. **Kinderen (vanaf 2 jaar):** Gedurende maximaal 3 weken tweemaal daags aanbrengen, hierna frequentie verminderen tot éénmaal daags tot het letsel volledig genezen is. **Volwassenen (vanaf 16 jaar):** Tweemaal daags aanbrengen en de behandeling voortzetten tot de laesies geneeld zijn. Bij heroptreden de therapie hervatten. Indien de klinische toestand het toelaat de frequentie van aanbrengen verminderen of zalf met lagere sterkte (0,03%) gebruiken. **Kinderen (tot 2 jaar):** Protopic zalf is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan twee jaar totdat nadere gegevens beschikbaar zijn. **Onderhoudsbehandeling:** Tweemaal per week (bijvoorbeeld op maandag en donderdag) eenmaal daags aanbrengen op gebieden die vaak door atopische dermatitis worden aangetast. Tussen het aanbrengen van de zalf dienen 2-3 behandelingsvrije dagen te zitten. Als er tekenen van recidivering zijn dient de behandeling met Protopic zalf tweemaal daags te worden hervat totdat de klinische toestand het toelaat de onderhoudsbehandeling te herstarten. **Waarschuwingen:** Protopic dient niet te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of verworven immuundeficiënties of door patiënten die behandeld worden met middelen die immuunsuppressie kunnen veroorzaken. Het effect van de behandeling op de ontwikkeling van het immuunsysteem bij kinderen en in het bijzonder jonge kinderen is niet onderzocht. Blootstelling aan zonlicht tot een minimum beperken, evenals het gebruik van ultraviolet (UV) licht van een solarium, UVB-therapie of UVA-therapie in combinatie met psoralenen (PUVA) vermijden. Niet aanbrengen op mogelijke maligne of premaligne laesies. Binnen 2 uur vóór of na het aanbrengen Protopic zalf geen emollientia op dezelfde plek aanbrengen. Infecties op de te behandelen plaatsen dienen te zijn geneeld voor met behandeling wordt gestart. Patiënten met atopische dermatitis zijn vatbaar voor oppervlakkige huidinfecties. De behandeling met Protopic kan samengaan met een verhoogd risico op virale herpes infecties. Bij transplantatie patiënten is langdurige systemische blootstelling aan intensieve immuunsuppressie na systemische toediening van calcineurineremmers in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen en huidmaligniteiten. Bij patiënten die tacrolimus zalf hebben gebruikt, zijn gevallen van maligniteit, inclusief (huid)lymfomen en huidkanker gerapporteerd. Bij patiënten met atopische dermatitis behandeld met Protopic zijn geen significante systemische tacrolimus spiegels waargenomen. De kans op lokale immuunsuppressie op de lange termijn (d.w.z. over een periode van een aantal jaar), is niet bekend. Lymfadenopathie werd zeldzaam (0,8%) gerapporteerd in klinische studies. De meerderheid van deze gevallen had te maken met infecties en losten op met antibioticatherapie. Ontwikkeling van lymfadenopathie dient te worden gevolgd teneinde er zeker van te zijn dat deze verdwijnt. Lymfadenopathie aanwezig tijdens start van behandeling dient te worden onderzocht en onder controle te worden gehouden. Van hardnekkige lymfadenopathie moet de etiologie worden onderzocht. Hoewel bloedspiegels bij topische therapie laag zijn, dient de nodige voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met leverfalen. Gebruik van Protopic zalf wordt afgeraden bij patiënten met genetisch bepaalde epidermale barrière-defecten. Oplettenheid dient te worden betracht wanneer Protopic gedurende een langere periode wordt toegediend aan patiënten met een groot aangedaan huidoppervlak, vooral bij kinderen. Het gebruik van tacrolimuszalf bij zwangere vrouwen is niet onderzocht. **Interacties:** Er zijn geen formele op topische geneesmiddeleninteracties gerichte studies uitgevoerd. **Meest voorkomende bijwerkingen:** Brandend gevoel van de huid, pruritus en erythem op plaats van aanbrengen, huidirritatie, folliculitis, acne, herpes simplex, hyperesthesie van de huid, alcoholintolerantie (flushing of huidirritatie na alcoholgebruik). **Verpakingsvorm:** Tubes van 30 g en 60 g. **Vergoeding:** Protopic wordt volledig vergoed voor personen vanaf 2 jaar en ouder met matig tot ernstig constitutioneel eczeem die onvoldoende reageren op behandeling met andere lokale middelen, waaronder in ieder geval corticosteroiden. Vanwege wijziging van de zorgverzekering stelt bijlage 2 van de Regeling Zorgverzekering alleen indicatieve voorwaarden. Zorgverzekeraars Nederland heeft aanvullend Tacrolimus in groep 1 van bijlage 2 ingedeeld. Geen aanvullende voorwaarden, zoals 1e voorschift via dermatoloog, zijn van toepassing. **Afleveringsstatus:** UR. **Prijs:** zie G-standaard. Zie geregistreerde IB1-tekst voor de volledige productinformatie. Deze is op aanvraag verkrijgbaar. 10 augustus 2009. Astellas Pharma B.V., Elisabethhof 19, Postbus 108, 2350 AC Leiderdorp, telefoonnummer (071) 54 55 854

## HUID, SEKS EN CURIOSA

Dit is het tweede deel in een vierluik over de mannelijke en vrouwelijke geslachtsdelen, met als thema penisverkorting.

# ‘U moet er mee leren leven’

J.J.E. van Everdingen, F. Meulenberg

<sup>1</sup> Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris Regieraad Kwaliteit van Zorg.

<sup>2</sup> Publicist en in deeltijd als onderzoeker ‘ethiek en fictie’ verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentieadres:

E-mail: [jannesev@planet.nl](mailto:jannesev@planet.nl)

### DE ULTIEME PENISREDUCTIE

Enkele jaren geleden stonden de Amerikaanse kranten vol van John Bobbit die half in dronkenschap zijn echtgenote Leonora zijn lid had opgedrongen en vervolgens tijdens de postcoïtale slaap door haar met een vleesmes was ontmand. De zaak kreeg de nodige ophef in de media, mede omdat de weggegooide penis in een naburig plantsoentje werd teruggevonden en aangenaaid. Het resultaat was



### KORO

Er zijn in de wereld nogal wat culturele angsten aangaande het kleiner worden van de intieme geslachtsdelen. Zo staat het Indonesische woordje ‘Koro’ voor de panische angst dat de penis plotsklaps een stuk kleiner wordt. In onze contreien spreekt men van genitaal retractiesyndroom (GRS). Dit soort culturele uitwassen zijn lastig uit te bannen en lijken veel op een vorm van hysterie die mogelijk verbonden is met castratieangst. Volgens wikipedia, waar dit syndroom is terug te vinden, ontstaat het meestal bij mannen die in de kou urineren of gepreoccupeerd zijn met masturbatie, overspel, impotentie of ruzie met de partner. De angst kan overslaan op anderen in de omgeving en zelfs epidemische vormen aannemen (bijvoorbeeld in Singapore in 1967).

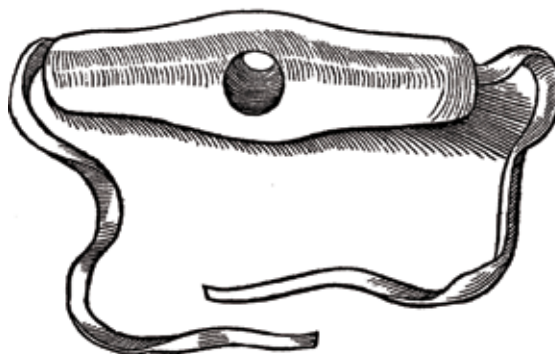
Penisplethysmografie in het medisch woordenboek van Pinkhof: onderzoeksmethode bij erectieproblemen die uitzetting (en soms de rigiditeit) van de penis tijdens erectie in de slaap registreert; in klinische setting gebruikt men elektronische apparatuur (meestal rigiscan) waarmee gedurende twee nachten de penisomtrek en de penisstijfheid worden gemeten; voorts wordt, vooral in research-settingen en minder in de klinische praktijk, voor onderscheid tussen psychogene en somatische erectiestoornissen de Waking Erectile Assessment uitgevoerd; hierbij wordt getracht een erectie op te wekken met behulp van erotische beelden en fysieke (vibrator)stimulatie; de man moet een kwalificatie van zijn veronderstelde erectie (in procenten) geven om de subjectieve beleving ervan te meten; die wordt vergeleken met de gemeten erectie; in 2010 leidde gebruik van een penisplethysmograaf in combinatie met pornografie door de Tsjechische immigratiedienst bij asiel aanvragende vluchtelingen om hun gemelde homoseksualiteit als ‘geobjectiverde’ vluchtgrond te bewijzen tot internationale verontwaardiging; synoniem: fallometrie

ernaar, het zaakje was niet alleen anatomisch maar ook functioneel hersteld. Een en ander werd plethysmografisch vastgesteld. Voor de buitenwereld was dat onvoldoende bewijs. Zo'n duwtje in de rug kon de verknipte Bobbit goed gebruiken. Hij nam kort daarna het heft in handen. Vol trots toonde hij zijn veerkracht in harde-pornofilms en werd een duur betaalde entertainer op feestjes en partijen, waar hij werd gevraagd het zichtbare bewijs te leveren van dit plastisch-chirurgisch hoogstandje. Mannen laten graag zien dat ze over een groot en veerkrachtig apparaat beschikken, maar kan het ook te groot zijn? Er zijn niet veel mannen die een grote penis als een probleem ervaren en bij degenen die er op internet over klagen, doemt meteen het vermoeden op dat men in werkelijkheid zit te hengen naar contact met vrouwen die daarvoor vallen. Op [www.patientenplein.nl](http://www.patientenplein.nl) vraagt ‘Jazzy’ (14-9-2004): ‘Wie kan mij zeggen hoe, waar en of je een penis operatief kunt laten verkleinen. Mijn lengte (in rust) is 25 cm! Dit zit behoorlijk in de weg. Wie



kan mij informatie geven?’ Zoals gezegd, Jazzy heeft weinig lotgenoten, want er reageerden geen mannen, wel een tweetal vrouwen die zo’n ding wel zagen zitten en Jazzy adviseerden het zo te laten. Laten we het erop houden dat het een zeldzaamheid is en geen weggestopt taboe. De website [www.zangtalent.be](http://www.zangtalent.be) meldt dat Justin Timberlake in de nieuwe film *The Love Guru* digitaal is bijgewerkt omdat zijn apparaat te groot was voor het gevoelige doek. De regisseur en co-speler, Mike Myers, verklapt dat medespelers en filmcrew met stomheid waren geslagen toen de 27-jarige Timberlake op de set kwam in een alles omvattende zwembroek. Timberlake reageerde desgevraagd met de opmerking: ‘Ik doe veel fitness. Ik heb tien dagen aan deze film gewerkt terwijl ik op tournee was. Als ik op tournee ben, verkeer ik altijd in topvorm’. De ‘grote penis’ en ‘topvorm’ hebben kennelijk een hoog synoniemgehalte. En dat mag je ook afleiden van berichten als ‘Roken nu ook funest voor de lengte van de penis in erectie’ (*De Volkskrant*) of ‘Size does matter’ – een grote penis maakt een grotere zaadverplaatsing bij vrouwen met meerdere bedpartners, een cruciale vaststelling ten opzichte van concurrerende zaadgenoten – ([www.mensworld.be](http://www.mensworld.be)). Een ander voordeel is dat man met een hamer tussen zijn benen zichzelf kan pijpen. Het blijkt dat 1 op 400 mannen daartoe in staat is. Het zal om een combinatie van lenigheid in de leden en stijfheid van het lid gaan. Al met al weinig redenen voor leuterverkleuterling.

Maar er is een keerzijde. Een grote penis kan echt ook veel last bezorgen. Behalve dat het risico op penisbreuk (een scheuring van de wand van één van de zwellichamen; zie hiervoor de anatomie van de penis in de vorige aflevering) verhoogd is, heeft de man in kwestie ook meer kans op erectiele dysfunctie. En wat te denken van de pijn die zo’n paal bij de partner veroorzaakt als deze diep in de vagina stoot en de eierstokken raakt. Volgens de Britse huisarts Josie Butcher (*British Medical*



Figuur 1. Penisverkorter, uitgevonden door Hildanus in 1593 (uit: Hildanus, *Centuriae*, 1656; ontleend aan Kees Moeliker, *De eendenman*. Nieuw Amsterdam Uitgevers, 2009).

*Journal*) is dat te vergelijken met een schop tegen de testikels.

#### OP ELK (KEULS) POTJE PAST EEN DEKSEL

Alle redenen dus om er wat aan te doen. Operatieve penisreductie is nog geen vast onderdeel van de plastische chirurgie. Op [www.netwellness.org](http://www.netwellness.org), een website over gezondheidszorg van de University of Cincinnati, werd de vraag gesteld: ‘Is there any non surgical way of reducing penis size?’ Het antwoord was kort en bondig: ‘No, there isn’t a non-surgical procedure available.’ Wij deden een literatuurschouw in Medline en Embase met de zoekwoorden penisreduction en surgery. Behalve wat artikelen over voorhuidchirurgie leverde dat geen noemenswaardige wetenschappelijk literatuur op. We hebben dus niet veel meer te bieden dan de boodschap ‘U moet er mee leren leven.’ Gelukkig zijn er nog andere methoden om bij peniele acromegalie het paren te bevorderen.

Een van de best gedocumenteerde oplossingen vonden wij in een casereport dat wij ontleen aan Kees

Biologen hebben tijdens een expeditie in de ongerepte Foja Mountains van Nieuw Guinea talloze nieuwe soorten ontdekt ([www.nieuws.be](http://www.nieuws.be)). Waaronder een wel heel bijzondere kikkersoort. De kikkersoort heeft nog geen wetenschappelijke naam maar biologen noemen de kikker voor het gemak voorlopig ‘Pik de Kikker’. Waarom de penis van het mannetje op zijn neus zit, is niet bekend. Wellicht is er verband met een oud sprookje:

Een man met een penis van 40 cm gaat naar de dokter en doet zijn beklag. ‘Dokter, wat moet ik doen? Alle vrouwen zijn bang van mij. Kunt u dat ding niet wat verkorten?’ De dokter kent zijn chirurgische vaardigheden en beperkingen. Hij geeft hem het adres van een wijze vrouw in het bos. De man doet ook bij haar zijn verhaal en de vrouw weet raad en zegt:

‘Ga naar de vijver aan het eind van het bos, daar woont een kikker. Vraag hem of hij met jou wil trouwen en als hij NEE zegt, zal jouw penis met 5 cm verkorten.’

Hij dus naar die vijver, vindt inderdaad die kikker en vraagt: ‘Wil jij met mij trouwen?’

‘NEE’, zegt de kikker.. en plof.... 35 cm.

‘Wil jij met mij trouwen’, vraagt hij nog eens.

‘NEE’, zegt de kikker.... en plof.... 30 cm.

Dat gaat goed denkt de man en vraagt nog eens : ‘Wil jij met mij trouwen?’

‘Maar NEE’, zegt de kikker.... en plof... 25 cm.

De man denkt : 25 cm dat gaat nogal, maar 20 cm dat zou ideaal zijn!

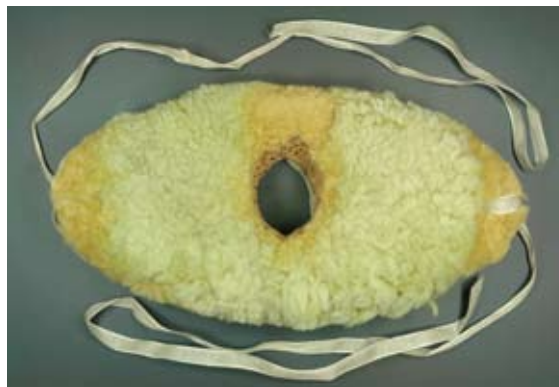
Dus probeert hij het nog één keer. ‘Kikker wil jij met mij trouwen?’

‘Ben jij doof of wat!?’ , vraagt de kikker, ik heb het toch gezegd NEE... NEE, NEE en nog eens NEE !’ .





Figuur 2. Foto: Erwin Kompanje.



Figuur 3. Foto: Kees Moeliker.

Moeliker, alias de Eendenman, in zijn gelijknamige boek over homoseksuele necrofilie en ander opmerkelijk diergedrag (Nieuw Amsterdam Uitgevers, 2009). De casus was oorspronkelijk afkomstig van de Duitse medicus Wilhelm Fabricius von Hilden, meer bekend onder de naam Fabricius Hildanus en aan de vergetelheid onttrokken door ethicus Erwin Kompanje in een artikel in de *Archives of Sexual Behavior*, later gebundeld in zijn boek *De penisverkorter*. In deel zes van *Observationum et Curationum Chirurgicarum Centuriae* (posthuum verschenen in 1641) beschrijft Von Hilden hoe hij in 1593 geconsulteerd werd door een jonge Keulse met een baarmoedermondontsteking. Zij deed haar beklag over de 'onmatige lengte van 's mans roede in omhelzinge'. Zij gevoelde de pijn niet alleen gedurende het gezelschap, maar ook nog geruime tijd na de 'verzameling' (haar schamele delen droegen daar tekenen van). Von Hilden adviseerde haar abstinentie. De ontsteking genas, maar zij voorzag dat zij het zwaar geschapen lid van haar echtgenoot niet veel langer kon buitensluiten. Zij deed opnieuw een beroep op de medicus die een opmerkelijk eenvoudig hulpmiddel fabriceerde: een schildje van kurk, bekleed met wol en linnen, met een gat in het midden voor de gestrekte en tevens gesterkte penis. De man werd aanbevolen de kurk op de hurk te binden (figuur 1). Indachtig 's mans lijfspreuk *Ars longa, vita brevis*, voelde zij geen pijn meer. Sterker nog: zij vond er smaak in, hetgeen uiteindelijk resulteerde in een gezonde dochter.

Om de penisverkorter in de praktijk te beproeven vervaardigde Erwin Kompanje een replica, eveneens door Moeliker beschreven, die als foto in zijn hoofdstuk over een al te lange roede werd afgedrukt

(figuur 2 en 3). Moeliker: 'Thuis, in zijn schuurtje, kerfde hij (Kompanje) een ovaal uit een kurkstuk, zorgde dat het prettig aanvoelde tegen de onderbuik en bekleedde het geheel aan de mannenkant met een stukje schapenvacht en een lapje linnen aan de vrouwenkant. De replica dient als prototype voor een eventueel uit kunststof te maken moderne versie'. Na de publicatie van Kompanje in de *Archives of Sexual Behavior*, noch na de verschijning van het boek *De Eendenman* van Moeliker meldden zich mannen die de penisverkorter wilden uitproberen. Quod erat demonstrandum: een lange penis is geen groot probleem.

Figuren 2 en 3 zijn ontvangen van Kees Moeliker.

#### LITERAIRE CASTRATIE



In de roman *De wereld volgens Garp* van John Irving is de hoofdpersoon T.S. Garp, een schrijver, getrouwd met Helen. Op een dag krijgt Helen een affaire met een van haar studenten, Michael Milton. Eerst weet Garp er niets van, maar als hij het te weten komt, eist hij van Helen dat ze de relatie verbreekt. Garp gaat met de kinderen naar de bioscoop en Michael komt naar Helen om het uit te praten. Als Helen Michael in zijn auto als afscheid pijpt, komt Garp thuis met de kinderen en rijdt met de auto tegen het vehikel van Michael aan. Garp rijdt namelijk altijd het garagepad op met gedoofde lampen en de motor uit. Door de botsing bijt Helen Michaels penis eraf. Helen zelf raakt net als Garp gewond aan haar gezicht. Hun zoon Walt overlijdt zelfs bij die botsing, al komt de lezer daar pas vele pagina's later achter als Garp mompelt: 'Ik mizz hem'.

## QUIZ

### ANTWOORDEN

Casus 5

1A, 2B, 3B, 4A, 5G

#### Hemorragie/hematoom

Vanwege de anatomische bijzonderheden aan de handpalmen en voetzolen presenteren gepigmenteerde huidafwijkingen zich anders dan op andere delen van het lichaam. De parallelle roodbruine structuren met scherpe begrenzing zijn kenmerkend voor een hemorragie / hematoom. Een scherpe begrenzing kan ook bij melanomen worden gezien. In deze laesie ontbreken de voor hemorragie typische satellieten aan de randen, die soms zeer behulpzaam kunnen zijn in het onderscheid met een melanoom. Het pigment ligt rond de *cristae superficiales* (de toppen), zoals ook bij melanomen kan worden gezien, waarbij de ruimten hier-tussen (de groeven) helderder zijn. Bij benigne melanocytair naevi wordt daarentegen juist meestal donkere verkleuring gezien van de groeven en een heldere verkleuring van de toppen. Aangezien hematomen secundair bij een melanoom kunnen worden gezien, adviseren wij bij dergelijke laesies met een onzekere anamnese altijd een (telefonisch) follow-upmoment na enkele weken. Bij deze patiënte was de laesie binnen vier weken spontaan verdwenen.

Casus 6

1A, 2A, 3A, 4A, 5G

#### Hemorragie/hematoom of *black heel*

Multipole roodbruine tot zwarte 'druppels' met satellieten zijn kenmerkend voor de zogenaamde *black heel* (of *talon noir*). Deze ontstaat ten gevolge van herhaaldelijk trauma en wordt vaker gezien bij sporters door frictie van de schoen. Er ontstaan dan kleine bloedingen op de toppen van de dermale papillae. De laesie verdwijnt spontaan bij opheffen van de frictie.

---

#### Quiz pagina 34

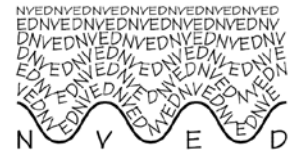
De bevindingen zijn typisch voor het zogenaamde trofisch syndroom van de n. trigeminus. Dit beeld kan optreden na ingrepen aan de nervus trigeminus zoals een behandeling voor trigeminusneuralgie, maar ook na een herpes zoster en onderbreking van de verbindingen van nervus V met de hersenen zoals bij een infarct in de hersenstam, hersentrauma, craniotomie, syringobulbie en postencefalitisch parkinsonisme.

#### Literatuur

Rashid RM, Khachemoune A. Trigeminal trophic syndrome (review). *JEADV*. 2007;21:725-31.

# 12de wetenschappelijke jaarvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie

20 en 21 januari 2011 te Lunteren



## PROGRAMMA

Tijdens de 12de wetenschappelijke jaarvergadering van de NVED zal het lopende wetenschappelijke dermatologische onderzoek in Nederland worden gepresenteerd.

## SAMENVATTING VAN HET PROGRAMMA

### Donderdag 20 januari

- 09:30 - 10:15 Registratie en ontvangst met koffie/thee
- 10:15 - 10:25 Opening door de voorzitter
- 10:25 - 12:20 Sessie 1: Ontsteking
- 12:20 - 13:20 Lunch
- 13:20 - 14:30 Sessie 2: Oncologie I
- 14:30 - 15:40 Postersessie
- 15:40 - 17:20 Sessie 3: Genmutaties en -functies
- 17:20 - 17:50 Dertiende algemene ledenvergadering NVED
- 17:50 - 20:00 Borrel/diner
- 20:00 - 21:00 Gastspreker prof.dr. P.H.A. Friedl (Nijmegen)

### Vrijdag 21 januari

- 09:00 - 10:10 Sessie 4: Oncologie II
- 10:10 - 10:30 Koffie/Thee
- 10:30 - 11:55 Sessie 5: Klinisch onderzoek
- 11:55 - 13:00 Lunch
- 13:00 - 14:00 Gastspreker prof.dr.ing. D.H.A. Blank Universiteit Twente (Enschede)
- 14:00 - 15:10 Sessie 6: Huidfysiologie en -structuur
- 15:10 - 15:20 Uitreiking van de stimuleringsprijzen voor de beste voordracht en poster en afsluiting

## DONDERDAG 20 JANUARI

9.30 - 10.15 **Registratie en ontvangst met koffie / thee**

10.15 - 10.25 **Opening door de voorzitter, prof. dr. E.P. Prems**

10.25 - 12.20 **Sessie 1: ONTSTEKING (inleiding door sessievoorzitter)**

- |    |                                       |  |
|----|---------------------------------------|--|
| 1. | M. Kamsteeg<br><i>UMCN</i>            | Th2 cytokinen induceren morfologische en moleculaire eigenschappen van atopisch eczeem in een humaan huidmodel   |
| 2. | H.D. de Koning<br><i>UMCN</i>         | Epidermale expressie van afweergelateerde genen in normale huid en onaangedane huid van psoriasis- en atopisch eczeempatiënten na verstoring van de huidbarrière |
| 3. | J.A. Landheer<br><i>UMCU</i>          | Vitamine D3 verhoogt TSLP niet in biopten of keratinocyten van humane controle huid  |
| 4. | H.H. van der Zee<br><i>Erasmus MC</i> | IL-1beta, TNF-alpha en IL-10 zijn verhoogd in hidradenitis suppurativa huid  |
| 5. | M. Alloul-Ramdhani<br><i>LUMC</i>     | Validatie van huidsensibiliserende biomarkers in huidcellen en in een humaan gereconstrueerde epidermis  |
| 6. | C.T. Wohn<br><i>Erasmus MC</i>        | Toll-like receptor signaling in dermale dendritische cellen volstaat voor inductie van Imiquimod geïnduceerde psoriasis bij de muis                              |
| 7. | E.M. Baerveldt<br><i>Erasmus MC</i>   | Huiddeneratie voorkomt Imiquimod-geïnduceerde psoriatiforme inflammatie  |

12.20 - 13.20 **Lunch**

13.20 - 14.30 **Sessie 2: ONCOLOGIE I (inleiding door sessievoorzitter)**

8. H. Rebel *LUMC* Epidermale ablatie door UV elimineert mutant-p53+ foci en onderdrukt UV-carcinogenese
9. E.A.W. Wolberink *UMCN* Wat is de voorspellende waarde van de punch biopsie voor vaststellen van het histologische subtype van het basaalcelcarcinoom?
10. T. Brinkhuizen *MUMC* Aberrante promotor methylering in BCC
11. E.I. Plasmeijer *LUMC* De associatie tussen het cutane plaveiselcelcarcinoom en betapapillomavirus seropositiviteit: een cohort studie

14.30 - 15.40 **POSTERSESSIE (met koffie / thee)**

- P1. M.C.T. Bloemen *Beverwijk* Betrouwbaarheid van subjectieve wondbeoordeling
- P2. L. Gao *LUMC* Epigenomische analyse van melanoom progressie
- P3. M.W. Kroon *AMC* Schildklierfunctiestoornissen bij volwassen patiënten met vitiligo vulgaris
- P4. E.A. Dowlatshahi *ErasmusMC* Beschrijvende studie over kenmerken, impact en ernst van psoriasis bij 3,269 patiënten: een cross-sectionele Belgische studie (BELPSO)
- P5. G.C.Lidmandjaja *VUMC* Afwijkende terminale differentiatie (involucrine expressie) en verhoogd aantal cellagen in de epidermis van keloid en hypertrofisch litteken
- P6. K.A.P. Meeuwis *UMCN* Genitale psoriasis: een landelijk vragenlijstonderzoek naar deze verborgen huidziekte
- P7. K.D. Quint *LUMC* De associatie tussen MC1R varianten en dermatoscopische kenmerken in atypische nevi van CDKN2A (p16-leiden) mutatie dragers
- P8. H-E. Teulings *AMC* Radiotherapie geïnduceerde vitiligo, systemische anti-melanoom immuniteit en tumor vrije overleving in een patiënt met eind stadium melanoom
- P9. P. Voskamp *LUMC* Toedieningswijze van cyclosporine bepaalt het risico op huidkanker in muismodel
- P10. A.J. Onderdijk *Erasmus MC* Nerve growth factor regulatie door het Th17/IL-23 systeem
- P11. Y.Y. Chang *UMCG* Dyshidrosis lamellosa sicca
- P12. S.C. Flohil *Erasmus MC* De incidentie van multipole basaalcelcarcinomen in Nederland
- P13. G. van der Wier *UMCG* Desmogleïne 1 speelt een belangrijke rol in de adhesie van basale en suprabasale keratinocyten
- P14. E.M. Haisma *LUMC* Ontwikkeling van een methicilline resistente staphylococcus aureus infectie huidmodel voor een betere behandeling van brandwond patiënten

15.40 - 17.20 **Sessie 3: GENMUTATIES EN -FUNCTIES (inleiding door sessievoorzitter)**

12. P.C. van den Akker *UMCG* Het inversa type van recessieve dystrofische epidermolysis bullosa wordt veroorzaakt door specifieke arginine en glycine substituties in de type VII collageen triple-helix
13. M.N.H. Luijten *MUMC* Het Birt-Hogg-Dubé syndroom eiwit folliculine is betrokken bij ciliogenese
14. L.M. Pot *UMCG* Geen grote rol voor glutathion S-transferase polymorfismen in sensibilisatie voor p-fenyleendiamine en andere xenobiotica
15. W.Y. Yuen *UMCG* 'Junctional epidermolysis bullosa of late onset' veroorzaakt door mutaties in COL17A1
16. W.H. Zoutman *LUMC* Analyse van TCRA en TCRB gen herschikkingen in Sézary syndroom onthult een restrictief T-cel receptor repertoire.
17. A.F. van Nieuwpoort *LUMC* Genoom-brede associatie studie identificeert drie locaties in het DNA die het risico op melanoom verhogen

17.20 - 17.50 **Dertiende algemene ledenvergadering NVED**17.50 - 20.00 **Borrel / diner**20.00 - 21.00 **Introductie: dr. M.J.P. Gerritsen (UMCN)**

Gastpreker prof. dr. P.H.A. Friedl (Nijmegen):  
"Imaging cancer invasion and resistance"



**VRIJDAG 21 JANUARI**

**9.00 - 10.10 Sessie 4: ONCOLOGIE II (inleiding door sessievoorzitter)**

- 18. M.F. Benner                      MicroRNA profielen in CD30<sup>+</sup> lymfoproliferatieve aandoeningen  
*LUMC*
- 19. J.I. van der Rhee                Familie kenmerken als indicator voor het melanoom risico in melanoom families: resultaten uit een prospectieve studie  
*LUMC*
- 20. L.M. Hollestein                  Langdurig gebruik van NSAID verlaagt het risico op een melanoom van de huid: resultaten van een USA case-control studie  
*Erasmus MC*
- 21. R.J.T. van der Leest              Risico op tweede primair melanoom in Nederland  
*Erasmus MC*

**10.10 – 10.30 Koffie / theepauze**

**10.30 - 11.55 Sessie 5: KLINISCH ONDERZOEK (inleiding door sessievoorzitter)**

- 22. M. Bloemen                      Validatie van het subjectieve klinische oordeel voor wondepithelialisatie  
*Beverwijk*
- 23. P. van Lümig                      Veiligheid van behandeling met biologicals voor psoriasis in de dagelijkse praktijk: 5 jaar data  
*UMCN*
- 24. K.A.P. Meeuwis                  HPV gerelateerde anogenitale (pre)maligniteiten bij vrouwelijke nierrecipiënten  
*UMCN*
- 25. O. Richel                          Behandeling van Anale Intraepitheliale Neoplasie met 5-Fluoruracil crème bij HIV-positieve MSM  
*AMC*
- 26. L. Vink                              Autologe gekweekte huid (Tiscover®) voor behandeling van chronische ulcera  
*VUMC*

**11.55 - 13.00 Lunch**

**13.00 - 14.00 Introductie: dr. E.F. Knol (UMCU)**

Gast spreker prof.dr.ing. D.H.A. Blank (Universiteit Twente, Enschede)  
“Nanotechnologie in de gezondheidszorg”

**14.00 - 15.10 Sessie 6: HUIDFYSIOLOGIE EN -STRUCTUUR (inleiding door sessievoorzitter)**

- 27. J. Bergboer                      Specifieke expressiepatronen van psoriasis risicogenen uit de Late Cornified Envelope-3 (LCE3) groep: een mogelijke verklaring van de functionele rol in psoriasis  
*UMCN*
- 28. L.J.Hoek-van den Broek            Ontwikkeling en validatie van een hypertrofisch litteken model  
*VUMC*
- 29. D. Janson                          Fibroblast senescence beïnvloedt dermale en epidermale morfogenese in het humane huidequivalent  
*LUMC*
- 30. C.C.P.M. Vroomen                Zonneschade kenmerken met *in vivo* reflectie confocale microscopie  
*UMCN*

**15.10 – 15.20 Uitreiking van de stimuleringsprijzen voor de beste voordracht en poster en afsluiting van de Wetenschappelijke Jaarvergadering.**

**Locatie congres:**

Congreshotel “De Werelt”,  
Westhofflaan 2,  
6741 KH Lunteren,  
tel. 0318-484641

**Accreditatie:**

De NVDV heeft op advies van de Commissie Accreditatie 12 punten toegekend aan deze wetenschappelijke jaarvergadering

**Programmacommissie:**

L. van der Fits, G. Elliott, M. van Geel, M.J.P. Gerritsen, S. Gibbs, G.F.H. Diercks, E. de Haas, E.F. Knol, H. de Vries

**Informatie:**

Dr. M.J.P. Gerritsen, secretaris NVED  
UMC St Radboud, Nijmegen,  
m.gerritsen@derma.umcn.nl en op de website www.nved.nl

*Deze bijeenkomst is mede mogelijk gemaakt door ZonMw*

*Het programma en de abstracts van de NVED-vergadering vallen onder de redactionele verantwoordelijkheid van de gastredacteur dr. E.F. Knol.*

## ABSTRACTS

### 1. TH2 CYTOKINEN INDUCEREN MORFOLOGISCHE EN MOLECULAIRE EIGENSCHAPPEN VAN ATOPISCH ECZEEM IN EEN HUMAAN HUIDMODEL

M. Kamsteeg<sup>1</sup>, M. Bergers<sup>1</sup>, R. de Boer<sup>1</sup>, P.L.J.M. Zeeuwen<sup>1,2</sup>, J. Schalkwijk<sup>1,2</sup> en G.S. Tjabringa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre en <sup>2</sup>the Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences, Nijmegen

Zowel het immuunsysteem als de epidermis spelen een belangrijke rol bij de pathogenese van atopisch eczeem. Het doel van deze studie was om een *in vitro* gereconstrueerd huidmodel te ontwikkelen dat zowel histologisch als moleculair overeenkomsten vertoont met atopisch eczeem. Een dergelijk model zou het mogelijk maken om de epidermale veranderingen bij atopisch eczeem te bestuderen.

**Methode.** Adulte normale humane keratinocyten werden gebruikt om een 3-dimensionaal huidmodel te genereren. Dit huidmodel werd gestimuleerd met de Th2-cytokinen interleukine (IL)-4 en IL-13. Morfologische veranderingen werden geanalyseerd met histologie en electronenmicroscopie. Expressie van relevante genen werd geanalyseerd met kwantitatieve PCR. Apoptose werd gekwantificeerd m.b.v. de TUNEL-assay.

**Resultaten.** Histopathologisch en electronenmicroscopisch onderzoek toonde intercellulair oedeem na stimulatie met Th2-cytokinen, wat vergelijkbaar is met spongiose zoals dit gezien wordt bij atopisch eczeem. Genen waarvan bekend is dat ze specifiek tot expressie komen in atopisch eczeem, zoals carbonic anhydrase II (CAII) en Nell2, waren opgereguleerd na stimulatie met IL-4 en IL-13. Psoriasisgeassocieerde genen zoals hBD2 en elafin werden niet verhoogd tot expressie gebracht na toevoeging van Th2 cytokinen. Daarnaast vonden we dat stimulatie met IL-4 en IL-13 resulteerde in apoptotische veranderingen zoals DNA fragmentatie, welke geremd kon worden door de caspase inhibitor Z-VAD. Opregulatie van de death receptor FAS in keratinocyten na Th2 stimulatie suggereert dat deze pathway hierbij een rol speelt.

**Discussie.** We concluderen dat ons huidmodel bruikbaar is voor *in vitro* celbiologisch en farmacologisch onderzoek naar de epidermale aspecten van atopisch eczeem.

### 2. EPIDERMALE EXPRESSIE VAN AFWEERGERELATEERDE GENEN IN NORMALE HUID EN ONAANGEDANE HUID VAN PSORIASIS- EN ATOPISCH ECZEEMPATIËNTEN NA VERSTORING VAN DE HUIDBARRIÈRE

H.D. de Koning, M. Kamsteeg, D. Rodijk-Olthuis, I.M.J.J. van Vlijmen-Willems, P.E.J. van Erp, J. Schalkwijk, P.L.J.M. Zeeuwen

Afdeling Dermatologie, UMC St. Radboud Nijmegen

Recente genetische studies suggereren dat verstoring van de huidbarrière een rol speelt in de pathogenese van ato-

pisch eczeem en psoriasis. Defecten in de vorming of het herstel van de huidbarrière kunnen leiden tot blootstelling van huidcellen aan immunogene stimuli zoals microbiële componenten. In deze studie hebben wij het effect onderzocht van experimentele verstoring van de huidbarrière op de expressie van afweergelateerde genen in normale huid (NH) en onaangedane huid van psoriasis- (oPS) en atopisch eczeempatiënten (oAE).

**Methode.** Verstoring van de huidbarrière werd tot stand gebracht door tape strippen van het stratum corneum en het aanbrengen van sodium dodecylsulphate (SDS). Genexpressie werd bepaald via kwantitatieve PCR (qPCR) en eiwitexpressie met immunohistochemische kleuringen. Primaire humane keratinocyten werden *in vitro* gestimuleerd met verscheidene cytokinemixen, waarna gen- en eiwitexpressie werd gemeten met qPCR en ELISA.

**Resultaten.** Verstoring van de huidbarrière beïnvloedde de mRNA-expressie van 'pattern recognition receptors' (PRRs) vrijwel niet. Echter, mRNA- en eiwitexpressie van antimicrobiële eiwitten (AMPs) was sterk en in gelijke mate verhoogd in NH, oPS en oAE.

In gekweekte keratinocyten reduceerden Th2 cytokines deels de Th1-cytokine-gemedieerde inductie van verscheidene AMPs.

**Discussie.** Acute verstoring van de huidbarrière induceert AMP expressie in gelijke mate in PS en AE patiënten zonder voorafgaande transcriptionele opregulatie van PRRs. Onze data laten zien dat expressie van AMPs in de humane epidermis een complex proces is dat wordt beïnvloed door vele factoren, waaronder de integriteit van de huidbarrière, het cytokinemilieu en genetische predispositie.

### 3. VITAMINE D3 VERHOOGT TSLP NIET IN BIOPTEN OF KERATINOCYTEN VAN HUMANE CONTROLE HUID

J.A. Landheer, B. Giovannone, C.L. Hofstra, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, C.E. Hack, D.J. Hijnen, E.F. Knol

Afdeling dermatologie en allergologie, UMC Utrecht en MSD Oss

In humane constitutioneel eczeem (CE) huid is een sterk verhoogde expressie van TSLP gevonden. In 2006 toonden Li et al. aan dat topicale toepassing van vitamine D<sub>3</sub> (vitD<sub>3</sub>) op de muizenhuid een CE-achtig syndroom induceert. Inductie van het IL-7-achtige cytokine thymisch stromaal lymphopoëtiene (TSLP) is hierbij essentieel. Het effect van vitD<sub>3</sub> op TSLP expressie in de humane huid is echter onbekend. Doel van het onderzoek was het TSLP-inducerend vermogen van vitD<sub>3</sub> in de humane huid van gezonde donoren te bepalen.

**Methode.** Er werden 3 onderzoeksopzetten gebruikt: 1) Huid *ex vivo* behandeld met topicale vitD<sub>3</sub> (silkis<sup>®</sup>zalf, daivonex<sup>®</sup>crème), waaruit biopten werden afgenomen welke werden gekweekt gedurende 24-96 uur; 2) Biopten van onbehandelde huid, gekweekt in vitD<sub>3</sub> oplossing gedurende 24-72 uur. 3) Primaire keratinocyten gekweekt in vitD<sub>3</sub> oplossing gedurende 8-48 uur.

TSLP en Cyp24 (een maat voor vitD<sub>3</sub> 'pathway' inductie) mRNA werden bepaald en TSLP eiwit.

**Resultaten.** TSLP mRNA en eiwit namen niet toe in biopten of keratinocyten van humane controle huid behandeld met topicaal vitD<sub>3</sub> of gekweekt in vitD<sub>3</sub> oplossing. Wel werd een sterke inductie van Cyp24 mRNA gevonden (> 200 voudig). Een cytokine mix (IL-4, IL-13 en TNF) induceerde een toename van TSLP mRNA en eiwit expressie. Toename was al meetbaar vanaf 18 uur stimulatie, met een maximum na 24 uur stimulatie. Het additieve effect van TLR3 stimulatie met poly I:C (polyinosinic:polycytidylic acid) op de cytokine mix was sterk variabel.

**Discussie.** VitD<sub>3</sub> verhoogt TSLP mRNA en eiwitexpressie niet in biopten of keratinocyten van humane controle huid. De meest waarschijnlijke verklaring is dat de regulatie van TSLP in muizenhuid anders is dan die in mensenhuid. Een effect van vitD<sub>3</sub> stimulatie op TSLP expressie in de immunologisch 'geprimed' niet-laesionale humane CE huid kan echter nog niet worden uitgesloten.

#### 4. IL-1BETA, TNF-ALPHA EN IL-10 ZIJN VERHOOGD IN HIDRADENITIS SUPPURATIVA HUID

H.H. van der Zee<sup>1,2</sup>, W. Dik<sup>1</sup>, L. Laman<sup>1</sup>, E.P. Prens<sup>1,2</sup>

Afdelingen <sup>1</sup>Immunologie, <sup>2</sup>Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam.

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische, recidiverende, folliculaire, ontstekingsziekte meest voorkomend in de liezen, oksels en op de nates. HS heeft een grote impact op de quality of life en vormt een groot therapeutisch probleem. Ondanks dat anti-TNF-alpha biologics met enig succes gebruikt worden, is het gebruik van deze biologics voornamelijk gebaseerd op empirie. De pathogenese en het cytokinen expressie profiel van HS is tot nu toe onbekend.

**Methode.** Bij 15 patiënten met chronische HS werden 3 mm biopten van de ontstoken huid genomen, bij 9 van deze patiënten werden er tevens biopten genomen van huid 1 cm verwijderd van de klinische inflammatie. Als controle huid werden biopten gebruikt van submammarie huid van gezonde vrouwen. Drie biopten werden in duplo, in een transwell systeem 24 uur gekweekt in 1 ml IMDM + penicilline/ streptomycine + 0,5% humaan AB serum. Cytokinen in het supernatant werden kwantitatief gemeten doormiddel van twee bead multiplex arrays.

**Resultaten.** De mediane waarden van TNF-alpha, IL-1-beta en IL-10 bleken in de chronisch ontstoken HS huid en in peri lesionaal huid fors verhoogd ten opzichte van de controle huid. TNF-alpha respectievelijk 43, 16, en 0 pg/ml. IL-1b 274, 91 en 0 pg/ml en IL-10 570, 390 en 13 pg/ml. In alle 3 de condities bevonden IL-12p70, IFN-gamma, IL-4, IL-5 en IL-2 zich onder de detectie limiet van 5 pg/ml en IL-6 en IL-8 boven de detectie limiet van 5000 pg/ml.

**Discussie.** Met deze studie wordt voor de eerste keer aangetoond dat TNF-alpha verhoogd aanwezig is in chronisch ontstoken HS huid. Deze bevinding verschaft ons een rationale voor de behandeling met anti-TNF-alpha biologics. Gezond ogende perilesionale HS huid blijkt zich eveneens in een inflammatoire staat te bevinden. Dit suggereert dat HS laesies een grotere omvang hebben dan op de klinische gronden wordt verwacht.

#### 5. VALIDATIE VAN HUIDSENSIBILISERENDE BIOMARKERS IN HUIDCELLEN EN IN EEN HUMAAN GERECONSTRUEERDE EPIDERMIS

M. Alloul-Ramdhani<sup>1</sup>, C.P. Tensen<sup>1</sup> en A. El Ghalbhour<sup>1</sup>

Afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden.

Allergische Contact Dermatitis (ACD) is een immunologisch gemedieerde cutane reactie na contact van bepaalde chemicaliën op de huid. De reactie wordt gekarakteriseerd door pruritus, erythema, oedeem, laesies, blaasjes, bulten of een combinatie daarvan. Recent hebben genoom wide studies aangetoond dat de KEAP1-NRF2-ARE signaal route (oxidatieve stress) als specifieke genetische marker gebruikt kan worden voor ACD. Momenteel is er geen model voor handen die de humane situatie nabootst waarmee chemicaliën geclassificeerd kunnen worden op hun sensibiliserende of irriterende werking op de huid. Doel van het onderzoek was het valideren van biomarkers die specifiek zijn voor ACD in humane huidcellen en in een humaan gereconstrueerde epidermis.

**Methode.** Huidcellen werden behandeld met de sensibiliserende stof DNCB en de huid irriterende stof SDS. Vervolgens werd gekeken naar de expressie van HMOX1 (down-stream target van de transcriptie factor NRF2) en NRF2 op mRNA en eiwit niveau. Door gebruik te maken van immunocytochemie hebben we getracht de translocatie van NRF2 naar de kern te visualiseren na behandeling met DNCB en SDS. Deze translocatie hebben we geprobeerd te bevestigen met een kernisolatie.

**Resultaten.** De expressie van het gen HMOX1 is verhoogd in huidcellen na behandeling met een aantal sensibiliserende stoffen ten opzichte van de behandeling met SDS. Bevestiging van deze resultaten in de humaan gereconstrueerde epidermis is in volle gang.

**Discussie.** Deze studie toont aan dat HMOX1 een goede biomarker is die onderscheid maakt tussen sensibiliserende en irriterende stoffen. Meerdere chemicaliën (irriterende en sensibiliserende) zullen nog getest moeten worden om dit te bevestigen.

#### 6. TOLL-LIKE RECEPTOR SIGNALING IN DERMAL DENDRITISCHE CELLEN VOLSTAAT VOOR INDUCTIE VAN IMIQUIMOD-GEÏNDUCEERDE PSORIASIS BIJ DE MUIS

C.T. Wohn<sup>1</sup>, E.P. Prens<sup>1,2</sup>, S. Onderwater<sup>1</sup>, E.F. Floencia<sup>1,2</sup>, H. Weighardt<sup>3</sup>, B.E. Clausen<sup>1</sup>

Afdelingen <sup>1</sup>Immunologie en <sup>2</sup>Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam, <sup>3</sup>Institut für Umweltmedizinische Forschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Het is bekend dat Imiquimod (IMQ) excacerbatie van psoriasis kan induceren. Deze waarneming uit de klinische praktijk heeft aan de wieg gestaan van de ontwikkeling van een muismodel waarin topicale IMQ applicatie leidt tot een Th17/IL-23 gemedieerde psoriatische dermatitis. Het huidbeeld wordt gekarakteriseerd door: epidermale hyperproliferatie en abnormale differentiatie, neoangiogenese en een infiltraat bestaande uit neutrofielen, T cellen en dendritische cellen (DC). Imiquimod activeert immuuncellen via de intracellulaire Toll Like Receptor (TLR)-7 waarop activatie van de transcriptiefactor MyD88 volgt. Tot nu toe

is het echter onduidelijk via welke immuuncellen IMQ het inflammatoire proces triggert.

**Methode.** Om de specifieke rol van dendritische cellen te onderzoeken, hebben wij MyD88-deficiënte muizen geïnduceerd waarin TLR-signalering cel-specifiek hersteld kan worden.

**Resultaten.** Zoals verwacht kon bij MyD88-deficiënte muizen geen IMQ-psoriatische dermatitis geïnduceerd worden. Echter, muizen waarbij de TLR signalering selectief in CD11c<sup>+</sup> dendritische cellen werd hersteld, vertoonden volledige IMQ-psoriatische dermatitis. Opvallend genoeg leidt het selectieve herstel van TLR signalering in Langerine-positieve DCs slechts tot een geringe afname van de IMQ-psoriatische dermatitis.

**Discussie.** Dit onderzoek toont aan dat CD11c<sup>+</sup> DCs en niet de klassieke Langerhans cellen de belangrijkste immuuncellen zijn voor de inductie van IMQ-geïnduceerde-psoriatische dermatitis. Momenteel onderzoeken wij in hoeverre verschillende subsets van DC van belang zijn bij de inductie van psoriasis.

### 7. HUIDDENERVATIE VOORKOMT IMIQUIMOD-GEINDUCEERD PSORIATIFORME INFLAMMATIE

E.M. Baerveldt<sup>1,2</sup>, A.J. Onderdijk<sup>1,2</sup>, C.T. Wohn<sup>2</sup>, M. Kant<sup>1,2</sup>, E.F. Florencia<sup>1,2</sup>, N.L. Ward<sup>4</sup>, J.D. Laman<sup>2</sup>, B.E. Clausen<sup>2</sup>, E. Walbeehm<sup>3</sup>, E.P. Prens<sup>1,2</sup>

Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie, <sup>2</sup>Immunologie en <sup>3</sup>Plastische Chirurgie, Erasmus MC, Rotterdam, <sup>4</sup>Dermatologie, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, Verenigde Staten

Toegenomen densiteit van sensorische C-vezels en concentratie neuropeptiden in psoriasis plaques wijzen op een sterke invloed van het zenuwstelsel in psoriasis pathogenese. Bovendien blijkt zenuw schade, zoals denervatie, te leiden tot spontane remissie van psoriasis plaques en het voorkomen van het koebner-fenomeen. Topicale toepassing van imiquimod (IMQ) in muizen leidt tot psoriatische dermatitis. Doel van het onderzoek is nagaan wat het effect is van denervatie op IMQ-psoriatische dermatitis.

**Methode.** Volgend op een incisie in de midlijn van de rug, werd de linker cutane zenuw-plexus ter hoogte van thoracaal 13 tot lumbaal 3 chirurgisch gedenerveerd (skin-prick test ter bevestiging). Op dag 3 werd gestart met topicaal toepassen van IMQ crème ter hoogte van gedenerveerde huid. De contralaterale rechter zijde werd gebruikt als dubbele interne controle waarbij controle of IMQ-crème werd toegepast. Gedurende 6 dagen IMQ-toepassing werden klinische parameters bijgehouden: gewicht, huiddikte, erytheem en schilfering (lokale PASI-score). Op dag 10 werden milt en huid verkregen voor verdere analyse op histopathologische en mRNA niveau.

**Resultaten.** Uitsluitend unilaterale toepassing van IMQ op gedenerveerde huid leidt tot een significante vermindering van huidverdikking, gewichtsverlies en miltvergroting. Immunohistologische analyse van gedenerveerde huid met interne IMQ-controle huid toont een 50% reductie van CD11c<sup>+</sup> dendritische cellen (p=0.002). Het aantal CD4<sup>+</sup> T-cellen toont een verlaging van 30% (p=0.035) ten opzichte van een niet gewijzigd aantal CD8<sup>+</sup> T-cellen.

**Discussie.** Deze resultaten tonen aan dat zenuwen een cruciale rol spelen in cutane reacties op IMQ: via zowel het mediëren van dendritische cel en specifieke T-cel

infiltratie, als wel epidermale hyperplasie. Tevens lijken de zenuwen betrokken bij systemische reacties, getuige de preventie door denervatie van gewichtsverlies en miltvergroting. Tezamen bevestigt dit de klinische observaties waarbij denervatie leidt tot psoriasis-remissie.

### 8. EPIDERMALE ABLATIE DOOR UV ELIMINEERT MUTANT-P53+ FOCI EN ONDERDRUKT UV-CARCINOGENESE

H.G. Rebel, C.A. Bodmann, F.R. de Gruijl

Dermatologie, LUMC, Leiden.

In de interfolliculaire epidermis (IFE) van chronisch UV-bestraalde huid van haarloze muizen ontstaan eerst celklonen met gemuteerd p53, en later plaveiselcelcarcinomen (PCC) waarvan de meeste p53-mutaties vertonen. Laserablatie tijdens UV-carcinogenese bleek geen effect te hebben op het verschijnen van huidtumoren (Hedelund, 2006). Geconcludeerd werd dat de IFE geen voorlopers van huidcarcinomen bevat. Het verdwijnen van mutant-p53+ foci was in deze studie echter niet aangetoond. Veel eerdere resultaten (Backfall 2005) geven aan dat de p53-foci wel voorlopers van huidcarcinomen zijn. Wij hebben aangetoond dat een overdosis UV (5 MED) de basale laag van de epidermis in apoptose drijft, waarna de IFE vernieuwd wordt vanuit de haarfollikels; de vraag is of hiermee ook de mutant-p53+ foci verwijderd worden en of dit de UV-carcinogenese beïnvloedt.

**Methode.** Haarloze SKH1 muizen werden 28 dagen bestraald met 1 MED UVB/dag. Daarna kreeg de helft van de muizen een UV-ablatie (5x de actuele MED). Alle muizen kregen vervolgens een week geen UV, en daarna werden de dagelijkse UV-bestralingen hervat. Op verschillende tijdstippen werd het aantal p53-foci bepaald en werden de tumoren gescoord.

**Resultaten.** Het gemiddeld aantal p53-foci werd sterk gereduceerd door UV-ablatie: van 102,4 naar 0,6 per rughuid (p < 0,0005) 1 week na ablatie. De gemiddelde tumorinductietijd van muizen met UV-ablatie was met 27 + 6 dagen verlengd t.o.v. de controlegroep zonder UV-ablatie.

**Discussie.** Door UV-ablatie verdwijnen vrijwel alle mutant-p53+ foci. De UV-carcinogenese lijkt te worden herstart wat het idee ondersteunt dat interfolliculaire p53-foci voorlopers zijn van PCCs, en dat deze carcinomen niet van folliculaire oorsprong zijn.

### 9. WAT IS DE VOORSPELLENDE WAARDE VAN DE PUNCH BIOPSIE VOOR VASTSTELLEN VAN HET HISTOLOGISCHE SUBTYPE VAN HET BASAALCEL-CARCINOOM?

E.A.W. Wolberink, M. Pasch, M.C. Zeiler, P.E.J. van Erp, M.J.P. Gerritsen

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is wereldwijd de meest voorkomende tumor en incidentie stijgt explosief met ca 10% per jaar. De belasting op huisartsen, dermatologen en pathologen stijgt, resulterend in een onvermijdelijke toename in kosten. Keuze voor behandeling bij BCC wordt met name gebaseerd op het histologische subtype bij diagnostische

punch biopsie. Verbetering van efficiëntie en doelmatigheid voor vaststellen van het BCC subtype reduceert overbodige, dure behandelingen of onderbehandeling, mogelijk leidend tot een recidief. In deze studie werd de positief voorspellende waarde (PPV) van punch biopsie voor vaststellen van het histologische subtype van BCC onderzocht en de relatie tussen PPV en het optreden van een recidief na excisie.

**Methode.** Retrospectief werden 500 BCC's geanalyseerd van patiënten gediagnosticeerd met primair BCC tussen 2004-2009, waar zowel een diagnostisch biopt als therapeutische excisie was verricht. De eerste 100 BCCs van elk jaar werden geïncludeerd. Subtype, grootte en recidief status werd genoteerd.

**Resultaten.** De overall PPV van punch biopsie voor het histologische subtype van BCC was 69%. De PPV was sterk afhankelijk van het BCC subtype bij punch biopsie: deze was het hoogste bij superficiael BCC (84%), gevolgd door infiltratief (69%), nodulair (63%) en micronodular BCC (38%). Er was geen relatie tussen PPV en het optreden van een recidief.

**Conclusie.** Punch biopsie heeft een matige PPV voor het histologische subtype van BCC. De lage PPV zou verklarend kunnen zijn voor therapie falen bij hedendaagse, niet-chirurgische, behandelingen als topicale Imiquimod applicatie of fotodynamische therapie.

## 10. ABERRANTE PROMOTER METHYLERING IN BCC

T. Brinkhuizen<sup>1</sup>, M. van Engeland<sup>2</sup>, A. van Marion<sup>3</sup>, V. Winnepenninckx<sup>2</sup>, M. van Steensel<sup>1</sup>.

*Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie en <sup>2</sup>Pathologie Maastricht Universitair Medisch Centrum en <sup>3</sup>VieCuri Medisch Centrum Venlo.*

Het basaalcel carcinoom (BCC) is de meest frequente maligniteit in de Kaukasische populatie.

Genetische veranderingen in de Sonic Hedgehog (SHH) en Wntless (Wnt) signaalroute zijn reeds bewezen, echter deze kunnen de tumorigenese van het BCC niet geheel verklaren. Epigenetische veranderingen, waarvan promotor hypermethylering de belangrijkste is, worden beïnvloed door hypoxie en kan leiden tot het stilleggen van tumor suppressor genen (TSG) en derhalve tot deregulatie van betrokken signaalroutes. Aangezien BCC in een hypoxisch micro-milieu ontstaan, veronderstellen wij dat dit een belangrijke rol speelt in tumorigenese. Op grond daarvan hebben we de promotor methyleringsstatus van 10 kandidaat TSGs onderzocht. Uiteindelijk zal meer kennis omtrent epigenetische veranderingen in BCC leiden tot nieuwe behandelingen, zowel therapeutisch als preventief.

**Methode.** DNA werd geïsoleerd uit 31 formaline-gefixeerde en paraffine-ingeboden BCCs en 38 FFPE gezonde huid samples. De methylerings status van promotor regio's van 10 genen werd geanalyseerd met behulp van een methylerings-specifieke polymerase kettingreactie (MSP-PCR) op het natrium bisulfiet behandeld DNA. Voor de analyse werd gebruik gemaakt van de Pearson chi-kwadraat toets. Statistische significantie is gedefinieerd als een p-waarde  $\leq 0.05$ .

**Resultaten.** De sFRP5 promotor was significant meer gemethyleerd in tumorweefsel vergeleken met gezonde

huid (80.6% vs. 18.4% ( $p < 0.000$ )). De APC en sFRP4 promotors waren borderline significant, beiden 64.5% vs 41% ( $p = 0.051$ ). SHH toonde een tendens tot hypermethylering in tumorweefsel (64.5% vs 47.7% ( $p = 0.15$ )), terwijl PTCH1 het tegenovergestelde leek te tonen. De sFRP1, sFRP2, CylD, TSC1 en RASSF1a promotors waren niet gehypermethyleerd.

**Discussie.** Uit deze data kunnen we concluderen dat in BCC promoter regionen van verscheidene TSGs, betrokken bij de negatieve regulatie van de Wnt signaalroute, een afwijkend methyleringspatroon vertonen. Dit is consistent met de reeds bekende essentiële activatie van Wnt signalering in BCC. Onze voorlopige data leveren hiermee het eerste bewijs voor epigenetisch stilgelegde TSGs in BCC.

## 11. DE ASSOCIATIE TUSSEN HET CUTANE PLAVEISELCEL CARCINOOM EN BETAPAPILLOMA VIRUS SEROPOSITIVITEIT: EEN COHORT STUDIE

Elsemieke I. Plasmeijer<sup>1</sup>, Nirmala Pandeya<sup>2</sup>, Peter O'Rourke<sup>2</sup>, Michael Pawlita<sup>3</sup>, Tim Waterboer<sup>3</sup>, Mariet C.W. Feltkamp<sup>1</sup>, Adele C. Green<sup>2</sup> and Rachel E. Neale<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Afdeling Medische Microbiologie, LUMC, Leiden. <sup>2</sup>Cancer and population studies, QIMR, Brisbane, Australia. <sup>3</sup>Division of Genome Modifications and Carcinogenesis, DKFZ, Heidelberg, Germany.*

Betapapillomavirus (betaPV) serum antilichamen worden frequent gebruikt als maat van infectie in epidemiologische studies die ten doel hebben een mogelijke associatie tussen betaPV en het cutane plaveiselcelcarcinoom (PCC) te vinden. Voorgaande studies waren merendeels case-control studies en de gezamenlijke resultaten geven geen eenduidig antwoord. In deze studie hebben wij de relatie bekeken tussen betaPV antilichamen en PCC in een cohort studie.

**Methode.** Serum monsters werden verzameld in 1992 en/of 1996 van 1311 deelnemers aan de Nambour Skin Cancer Study in Australië. Deze werden getest op de aanwezigheid van L1 antilichamen van 21 verschillende betaPV types. Een leeftijd- en geslachtsgecorrigeerde Cox proportional hazard model werd gebruikt om de relatie met het ontstaan van een PCC tussen 1992 tot 2007 te analyseren.

**Resultaten.** Tijdens de follow-up werd bij 150 mensen een PCC vastgesteld. Er werden geen associaties gevonden tussen de aanwezigheid van betaPV L1 antilichamen en het ontstaan van PCC in de longitudinale analyses (HR voor gepoolde betaPV 1.0), en stratificatie voor geslacht, huidtype en mate van zonverbranding veranderden de resultaten niet. Onder mensen die in 1992 jonger waren dan 50 jaar, was de aanwezigheid van betaPV antilichamen geassocieerd met een tweevoudig verhoogd risico op het krijgen van PCC. Er was geen significante associatie tussen antilichamen van een van de individueel onderzochte betaPV types (HPV5, 8, 9, 15, 20, 23, 24, 36, 38) en het ontstaan van PCC.

**Discussie.** In welke mate betaPV infectie van de huid, en indirect betaPV antilichamen betrokken zijn in het oncogene proces van PCC in de algemene bevolking blijft grotendeels onopgehelderd, maar deze longitudinale studie geeft een beperkte mate van support.



## 12. HET INVERSA TYPE VAN RECESSIEVE DYSTROFISCHE EPIDERMOLYSIS BULLOSA WORDT VEROORZAAKT DOOR SPECIFIEKE ARGININE EN GLYCINE SUBSTITUTIES IN DE TYPE VII COLLAGEEN TRIPLE-HELIX

P.C. van den Akker<sup>1</sup>, J.E. Mellerio<sup>2,3</sup>, A.E. Martinez<sup>3</sup>, A.J. van Essen<sup>1</sup>, H. Scheffer<sup>4</sup>, R.M.W. Hofstra<sup>1</sup>, J.A. McGrath<sup>2</sup>, M.F. Jonkman<sup>5</sup>

Afdelingen <sup>1</sup>Genetica en <sup>5</sup>Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen; <sup>2</sup>St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust en <sup>3</sup>Department of Dermatology, Great Ormond Street Hospital NHS Trust, London, UK; <sup>4</sup>Afdeling voor Humane Genetica, Universitair Medisch Centrum Nijmegen, Nijmegen.

Het inversa type van recessieve dystrofische epidermolysis bullosa (RDEB-I) is een zeldzaam subtype van DEB dat wordt gekenmerkt door blaarvorming in de proximale lichaamspleoien, de romp en de slijmvliezen. Net als de andere DEB types, wordt ook RDEB-I veroorzaakt door mutaties in het COL7A1 gen dat codeert voor type VII collageen (ColVII). De oorzaak van de bijzondere huidistributie is echter onbekend en is tot op heden niet systematisch onderzocht. Het doel van deze studie was om meer inzicht te krijgen in de pathofysiologie van het intrigerende RDEB-I subtype.

**Methode.** Van 20 Nederlandse en Britse RDEB-I patiënten hebben wij systematisch het fenotype in kaart gebracht en het COL7A1 genotype bepaald. Vervolgens hebben wij de eerste genotype-phenotype correlatiestudie voor RDEB-I verricht in de groep van onze 20 patiënten en de RDEB-I patiënten die eerder in de literatuur gerapporteerd zijn.

**Resultaten.** Alle patiënten hadden gegeneraliseerde blaarvorming bij de geboorte of kort daarna. Transitie van gegeneraliseerde naar inversa distributie trad bij de meeste patiënten op voor het vierde jaar. De orale en oesofageale mucosa waren bij de meeste patiënten ernstig aangedaan, evenals de genitale mucosa bij de helft van de vrouwelijke patiënten. Er viel een spectrum van ziekteverschijnselen op: vier patiënten hadden een 'mucosal-only' fenotype en bij vier anderen was er enige betrokkenheid van de extremiteiten. De 29 verschillende genotypes van onze patiënten en de RDEB-I patiënten uit de literatuur lieten zien dat RDEB-I geassocieerd is met specifieke arginine en glycine substituties in het triple-helix domein van ColVII. Wij konden geen verschillen ontdekken in positie en substituerend aminozuur tussen de RDEB-I mutaties en de missense mutaties die bij andere DEB fenotypes gevonden zijn.

**Discussie.** RDEB-I wordt veroorzaakt door specifieke arginine en glycine substituties in ColVII. Het exacte pathofysiologische mechanisme hierachter blijft onbekend. Aangezien de ziekteverschijnselen bij RDEB-I optreden in de lichaamsgebieden met de hoogste huidtemperatuur, lijkt het plausibel dat huidtemperatuur een belangrijke modifierende rol speelt.

## 13. HET BIRT-HOGG-DUBÉ SYNDROOM EIWIJ FOLLICULINE IS BETROKKEN BIJ CILIOGENESE

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

Afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Patiënten met het Birt-Hogg-Dubé syndroom (BHD) ontwikkelen goedaardige tumoren in het gezicht en de nek. Daarnaast hebben ze een verhoogd risico op nierkanker en pneumothorax, veroorzaakt door cysten. Ook in andere organen, waaronder lever, pancreas en nieren ontwikkelen BHD patiënten cysten. BHD wordt veroorzaakt door mutaties in het BHD gen, coderend voor het eiwit folliculine. Het fenotype van BHD lijkt op dat van tuberous sclerosis complex en het Von Hippel-Lindau syndroom. Bij deze ziekten is cysten vorming geassocieerd met disfunctie van het primaire cilium. Daarom onderzoeken wij in hoeverre folliculine een rol speelt bij het functioneren van het primaire cilium.

**Methode.** Verscheidene twee- en drie-dimensionale *in vitro* cellweek modellen werden getransfecteerd met constructen die coderen voor verschillende vormen van folliculine. Immunofluorescentie werd gebruikt om zowel folliculine als het cilium te visualiseren. Daarnaast werd met behulp van Western blot het eiwit niveau van folliculine bepaald onder verschillende omstandigheden.

**Resultaten.** Cellen met teveel of te weinig folliculine vertonen verstoorde vorming van het cilium. Verder toonde immunofluorescentie aan dat de intracellulaire lokalisatie van folliculine verandert in delende cellen vergeleken met niet-delende cellen. Daarnaast hebben we bepaald dat folliculine een dynamisch eiwit is met een snelle synthese en afbraak.

**Discussie.** Deze resultaten laten zien dat folliculine zeer waarschijnlijk betrokken is bij de ciliogenese en cel cyclus.

## 14. GEEN GROTE ROL VOOR GLUTATHION S-TRANSFERASE POLYMORFISMEN IN SENSIBILISATIE VOOR P-FENYLEENDIAMINE EN ANDERE XENOBIOTICA

L.M. Pot<sup>1</sup>, B.Z. Alizadeh<sup>2</sup>, D. Ahrenberg<sup>3</sup>, P.-J. Coenraads<sup>1</sup>, H. Snieder<sup>2</sup>, B. Blömeke<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dermatologie, <sup>2</sup>Genetische epidemiologie & Bioinformatica, UMCG, Groningen. <sup>3</sup>Environmental Toxicology, Universiteit van Trier, Trier, Duitsland.

Parafenyleendiamine (PPD), een component in haarverf, is een belangrijk contactallergeen welke ernstig allergisch contact eczeem kan veroorzaken. Er wordt verondersteld dat lichaamsvreemde stoffen (xenobiotica), zoals PPD, onschadelijk gemaakt worden door fase II enzymen, waaronder de glutathion S-transferases (GSTs). De humane GSTs vertonen echter genetische polymorfismen, welke een rol lijken te spelen bij inter-individuele verschillen in het onschadelijk maken van xenobiotica. Door middel van zowel een associatiestudie, als een meta-analyse, hebben we de rol van GSTT1, GSTM1 and GSTP1 polymorfismen in sensibilisatie voor PPD en andere xenobiotica onderzocht.

**Methode.** Voor de associatiestudie werd een Duitse patiënten-controle groep gebruikt, met 150 patiënten en 202 controles. Genotypering vond plaats door middel van de real-time polymerase kettingreactie (PCR) techniek. In de meta-analyse werden drie studies opgenomen die sensibilisatie voor verschillende xenobiotica onderzochten met - inclusief de associatiestudie - in totaal 251 patiënten en 503 controles. Om een mogelijk synergistisch effect van een gecombineerde deletie vast te stellen, werd aanvullend het gecombineerde GSTT1/GSTM1 genotype bepaald.

**Resultaten.** GSTT1\*o werd significant vaker gezien bij con-

troles dan bij patiënten; odds ratio (OR) 0.54 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0.30-0.96). Zowel GSTM1\*0 als het gecombineerde GSTT1\*0/GSTM1\*0 genotype was niet geassocieerd met sensibilisatie voor PPD. Daarnaast waren de GSTP133 genotypen niet verschillend tussen patiënten en controles. Bovendien werd er in de meta-analyse geen significante relatie gevonden tussen GSTT1\*0, GSTM1\*0 en het gecombineerde gedeleteerde GSTT1/GSTM1 genotype en gesensibiliseerde personen.

**Discussie.** Ondanks eerdere aanwijzingen, suggereren onze data dat de veelvoorkomende genetische polymorfismen in glutathion S-transferases geen grote rol spelen in de predispositie voor sensibilisatie.

### 15. 'JUNCTIONAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA OF LATE ONSET' VEROORZAAKT DOOR MUTATIES IN COL17A1

W.Y. Yuen<sup>1</sup>, H.H. Pas<sup>1</sup>, R.J. Sinke<sup>2</sup>, M.F. Jonkman<sup>1</sup>

Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie en <sup>2</sup>Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, Nederland.

'Junctional epidermolysis bullosa of late onset' (JEB-lo) is een zeldzame erfelijke blaarziekte, die wordt gekarakteriseerd door blaarvorming op handen en voeten beginnend op kinderleeftijd. De pathogenese van JEB-lo is nog onbekend: met immunofluorescentie onderzoek (IF) en elektronenmicroscopie (EM) zijn er tot nu toe geen afwijkingen gevonden. Tevens is er nog nooit een gen aan JEB-lo gekoppeld. Doel van het onderzoek is om de pathogenese van JEB-lo te verhelderen.

**Methode.** Bij twee JEB-lo patiënten (broer en zus) werden huidbiopten afgenomen van lesionale en niet-lesionale huid voor IF en EM. Uit het bloed van patiënten en familieleden werd DNA geïsoleerd voor moleculaire analyse.

**Resultaten.** Met IF en EM zagen wij subtiele veranderingen; de meest opmerkelijke waren het verlies van de apicale-laterale kleuring van monoklonale antilichamen (mAb) tegen type XVII collageen (BP180), een verbreedde distributie van mAb tegen het ectodomein van BP180, laminine-332 en type VII collageen in de lamina densa, en onderbrekingen met een wolkig aspect van de lamina densa. Moleculaire analyse van COL17A1, dat codeert voor BP180, toonde een compound heterozygotie voor een nieuwe mutatie c.1992\_1995delGGGT en de bekende mutatie c.3908G>A in beide patiënten.

**Discussie.** Met deze studie hebben we aangetoond dat JEB-lo een autosomaal recessieve aandoening is, die wordt veroorzaakt door mutaties in COL17A1. Subtiele veranderingen in EM en IF geven aanwijzingen over de diagnose en tevens een inzicht in de biologische processing en functie van BP180.

### 16. ANALYSE VAN TCRA EN TCRB GEN HERSCHIKINGEN IN SÉZARY SYNDROOM ONTHULT EEN RESTRICTIEF T-CEL RECEPTOR REPERTOIRE

W.H. Zoutman<sup>1</sup>, Y. Sandberg<sup>2</sup>, N. Darzentas<sup>3</sup>, D. Tielemans<sup>2</sup>, I.L.M. Wolvers-Tettero<sup>2</sup>, M.H. Vermeer<sup>1</sup>, A.W. Langerak<sup>2</sup>, L. van der Fits<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dermatologie, LUMC, Leiden; <sup>2</sup>Immunologie, Erasmus MC, Rotterdam; <sup>3</sup>Institute of Agrobiotechnology, CERTH, Thessaloniki.

Sézary syndroom (SS) is een cutaan T-cel lymfoom gekarakteriseerd door erythrodermie, lymphadenopathie en maligne klonale T-cellen in de huid, lymfklieren en het perifere bloed. In het verleden is (super-)antigene stimulatie van T-cellen in verband gebracht met de pathogenese van SS. Aangezien superantigenen het T-cel repertoire in een bepaalde richting sturen, kan de rol van superantigenen worden afgelezen uit analyse van T-cel receptor (TCR) genherschikkingen. In dit onderzoek hebben wij de mogelijke rol van (super-)antigene stimulatie in SS onderzocht door het bepalen van de genherschikkingen van de T-cel receptor (TCR) en ketens in klonaal geëxpandeerde SS cellen.

**Methode.** DNA geïsoleerd uit perifere bloed mononucleaire cellen van SS patiënten werd onderzocht voor herschikkingen van het TCRA (n=11) en TCRB (n=28) gen door middel van multiplex PCR en sequentie analyse, gevolgd door verdere in silico analyse.

**Resultaten.** Sequentie analyse van klonaal herschikte TCRB genen toont een oververtegenwoordiging van gensegmenten V 8, V 13, V 17, V 21, en V 22 aan, ten opzichte van het repertoire in gezonde controles. Daarnaast zien we een ondervertegenwoordiging van V 2 en J 1.1 in SS cellen. Overeenkomsten in aminozuurvolgorden van de complement determinerende regio 3 (CDR3) in SS werden niet gevonden. Analyse van TCRA herschikkingen laat geen aberrant T-cel receptor repertoire in SS zien.

**Discussie.** De afwezigheid van een eenduidig TCRA en TCRB CDR3 aminozuur motief pleit tegen de betrokkenheid van een specifiek antigen in de pathogenese van SS. Echter, de aanwezigheid van een afwijkend T-cel receptor repertoire duidt op een mogelijke rol voor superantigene selectie voorafgaand aan neoplastische transformatie in SS.

### 17. GENOOM-BREDE ASSOCIATIE STUDIE IDENTIFICEERT DRIE LOCATIES IN HET DNA DIE HET RISICO OP MELANOOM VERHOGEN

A.F. van Nieuwpoort<sup>1</sup>, C. Out<sup>1</sup>, C. van der Drift<sup>1</sup>, N. van der Stoep<sup>2</sup>, W. Bergman<sup>1</sup>, N.A. Gruis<sup>1</sup> en het GenoMEL consortium

Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie, <sup>2</sup>Centrum voor humane en klinische genetica, Leids Universitair Medisch centrum, Leiden.

De gevoeligheid voor het krijgen van melanoom huidkanker is het sterkst in families. Hieraan ligt een genetisch defect met name in het CDKN2A gen ten grondslag. Ook voor sporadische melanoompatiënten wordt verondersteld dat hun melanoom in bepaalde mate is veroorzaakt door genetische factoren en niet alleen door fenotypische kenmerken zoals het aantal moedervlekken en de pigmentatie van de huid. Het doel van deze studie was om op grond van genoom brede 'single nucleotide polymorfismes (SNP)' analyse genetische factoren te identificeren die het risico op melanoom verhogen in sporadische melanoompatiënten.

**Methode.** In totaal is van 1650 melanoom patiënten en 4436 controles DNA geïsoleerd. SNP variaties in het DNA tussen melanoom patiënten en controles werden bepaald met behulp van de Illumina Hapman300 duo array. Na statistische analyse werden vier regio's gevonden waarin de frequentie van de SNPs significant verschilde tussen de patiënten en controles. Deze regio's werden opgevolgd in een tweede set van 2312 melanoom patiënten en 1867 controles.

**Resultaten.** De SNP locaties die significant verschilden tus-

sen melanoompatiënten en controles bevinden zich in of rondom de genen voor de melanocortin 1 receptor, tyrosinase en methylthioadenosinephosphorylase.

Discussie. Met deze studie is een eerste stap gezet om genetische factoren te identificeren die het risico op melanoom verhogen. De gevonden genetische regio's blijken bekende pigmentatie genen te bevatten. Dit bevestigt de bestaande opvatting dat het melanoom risico niet los gezien kan worden van de mate van pigmentatie van de huid. Echter het vinden van een associatie tussen de regio's en melanoom, onafhankelijk van het huidtype, doet vermoeden dat de pigmentatie genen ook een pigmentatie onafhankelijke rol spelen het krijgen van een melanoom.

### 18. MICRORNA PROFIELEN IN CD30+ LYMFOPROLIFERATIEVE AANDOENINGEN

MF Benner<sup>1</sup>, E Ballabio<sup>2</sup>, MS van Kester<sup>1</sup>, XH Chen<sup>2</sup>, MH Vermeer<sup>1</sup>, R Willemze<sup>1</sup>, CH Lawrie<sup>2</sup>, CP Tensen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

<sup>2</sup>Nuffield Dept of Clinical Laboratory Sciences, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK.

Het primair cutaan grootcellig anaplastisch T-cel lymfoom (C-ALCL) maakt samen met lymfomatoïde papulose (LyP) deel uit van het spectrum van CD30<sup>+</sup> lymfoproliferatieve aandoeningen (CD30<sup>+</sup> LPD). Hoewel ze dezelfde histologische en immunofenotypische kenmerken hebben, is het klinisch beloop verschillend. De moleculaire veranderingen die hieraan ten grondslag liggen zijn grotendeels onbekend.

Recente studies suggereren dat de expressie van microRNAs (miRs) een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van (huid)lymfomen door de expressie van bepaalde targetgenen te reguleren. Het doel van dit onderzoek is het miR expressie profiel van CD30<sup>+</sup> LPD (C-ALCL en LyP) te bepalen en verschillen in miR expressie tussen deze aandoeningen en benigne inflammatoire dermatosen (BID) te identificeren.

**Methode.** MiRs werden geïsoleerd uit 14 C-ALCL en 5 LyP paraffine biopten met ten minste 70% tumorcellen. Als controles werden biopten van 12 BID meegenomen (eczeem en lichen planus). Gelabelde miRs van deze samples en een pool van synthetische miRs (als referentie) werden geohybridiseerd met uRNA microarrays en vervolgens geanalyseerd. Een aantal miRs werden tevens gevalideerd met kwantitatieve RT-PCR.

**Resultaten.** We vonden 58 significant differentieel tot expressie gebrachte miRs in CD30<sup>+</sup> LPD vergeleken met BID ( $P < 0.05$ , Benjamini-Hochberg gecorrigeerd), 33 met verhoogde expressie en 25 met verlaagde expressie. Van de gevalideerde miRs bleek miR-155 het meest significant differentieel tot expressie te komen in CD30<sup>+</sup> LPD ten opzichte van BID, waarbij de expressie niveaus in C-ALCL en LyP afzonderlijk vergelijkbaar waren.

**Conclusie.** Verschillende miRs worden significant differentieel tot expressie gebracht in CD30<sup>+</sup> LPD ten opzichte van BID. Deze miRs kunnen mogelijk een rol spelen bij de ontwikkeling van CD30<sup>+</sup> LPD. Zo is MiR-155 van belang voor immuun homeostase en wordt het beschouwd als een oncogen in verschillende B-cel maligniteiten. De rol in T-cel lymfomagenese is echter nog onbekend.

### 19. FAMILIE KENMERKEN ALS INDICATOR VOOR HET MELANOOM RISICO IN MELANOOM FAMILIES: RESULTATEN UIT EEN PROSPECTIEVE STUDIE

J.I. van der Rhee<sup>1</sup>, W. Bergman<sup>1</sup>, H. Putter<sup>2</sup>, N. Gruis<sup>1</sup>, N.A. Kukutsch<sup>1</sup>, H.F.A. Vasen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afdeling Dermatologie en <sup>2</sup>Medische Statistiek, LUMC, Leiden, <sup>3</sup>Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET), Leiden

Ongeveer 10% van alle melanomen worden gediagnosticeerd in families met clustering van melanoompatiënten. De richtlijnen voor surveillance van deze families zijn voor alle families gelijk, ondanks grote verschillen in de kenmerken van deze families. Doel van onze studie was te onderzoeken of het mogelijk is op grond van deze familiale kenmerken een uitspraak te doen over het melanoom risico in verschillende families.

**Methode.** Met behulp van follow-up gegevens uit de StOET database (de landelijke registratie voor erfelijk melanoom families) werd de voorspellende waarde van de aanwezigheid van een (p16-Leiden) mutatie in CDKN2A, het aantal melanoom patiënten (2 cases of meer dan 2 melanoom cases) en de leeftijd van de jongste melanoom patiënt in een familie, voor het melanoom risico berekend.

**Resultaten.** Er werden 450 patiënten (124 patiënten met een melanoom in de voorgeschiedenis en 326 te graads verwanten van melanoompatiënten) uit 72 families (p16-Leiden mutatie status: 15 positief, 19 negatief, 38 onbekend) geïnccludeerd. De gemiddelde follow-up was 6.7 jaar (Range: 0.1 - 15.1 jaar). De 5 jaars cumulatieve melanoom incidentie was 6.8% (95% CI = 4.3 - 9.3%). Het melanoom risico bleek verhoogd in families met een p16-Leiden mutatie in vergelijking met geteste families zonder een p16-Leiden mutatie (HR: 3.6, 95% CI: 1.4 - 9.0,  $p = 0.006$ ). In een subanalyse na exclusie van p16-Leiden mutatie positieve families werd een borderline significant verhoogd melanoom risico gevonden in families met meer dan 2 melanoom cases in vergelijking met 2 case families (HR 2.2, 95% CI: 0.9 - 5.0,  $p = 0.074$ ).

**Discussie.** Onze resultaten geven aan dat het melanoom risico in families met een (p16-Leiden) mutatie in CDKN2A aanzienlijk hoger is dan in families zonder een dergelijke mutatie. Verder wijst onze studie in de richting van een lager melanoom risico in families met slechts twee melanoompatiënten. Deze resultaten zullen mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van meer gedifferentieerde surveillance adviezen.

### 20. LANGDURIG GEBRUIK VAN NSAID VERLAAGT HET RISICO OP EEN MELANOOM VAN DE HUID: RESULTATEN VAN EEN USA CASE-CONTROL STUDIE

C. Curiel-Lewandrowski<sup>1,2</sup>, L.M. Hollestein<sup>3</sup>, T. Nijsten<sup>3</sup>, M.L. Gomez<sup>1</sup>, M.B. Atkins<sup>1</sup>, R.S. Stern<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dermatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA <sup>2</sup>Dermatology, Arizona Cancer Center, Tucson, USA <sup>3</sup>Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

De incidentie van melanomen blijft wereldwijd stijgen. Chemopreventie kan een alternatief zijn voor de preventie van melanomen. Geneesmiddelen die regelmatig en lang-

durig worden gebruikt zijn hiervoor goede kandidaten. Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAID) en statines zijn zulke geneesmiddelen, waarvan verondersteld wordt dat het gebruik hiervan het risico op tumoren kan verlagen. Het doel van deze studie was om te onderzoeken of NSAID en statines geassocieerd zijn met een lager risico op een melanoom van de huid.

**Methode.** 400 Patiënten met een melanoom van de huid werden in het Harvard Cancer Center benaderd om deel te nemen aan deze case-control studie. Daarnaast werden 600 controles uit de omgeving geselecteerd. Alle deelnemers zijn telefonisch geïnterviewd. Daarbij werd gevraagd naar kenmerken van de patiënt, bekende risicofactoren voor melanomen, huidig en eerder gebruik van geneesmiddelen. Multivariate logistische regressie modellen werden gebruikt om de relatie tussen het gebruik van NSAID en statines en het risico op een melanoom weer te geven door middel van odds ratio's (OR).

**Resultaten.** Het gebruik van statines was niet significant verschillend tussen patiënten en controles (adjusted OR 0,97; 95% CI: 0,73-1,29). Het gebruik van alle NSAID verlaagde het risico op een melanoom met een kwart (adjusted OR 0,73; 95% CI: 0,56-0,96). Dit resultaat werd vooral veroorzaakt door langdurig gebruik van aspirine ten opzichte van geen of minder dan 2 jaar gebruik van aspirine (>5 jaar adjusted OR 0,51; 95% CI: 0,35-0,75). Er werd geen verschil in resultaten gevonden tussen mannen en vrouwen.

**Discussie.** Landurig gebruik van NSAID, vooral aspirine, is geassocieerd met een lager risico op een melanoom van de huid. Er werd geen beschermend effect gevonden van statines. Om het chemopreventieve effect van aspirine en andere NSAID verder te onderzoeken is een klinische studie nodig, bijvoorbeeld bij patiënten met een verhoogd risico.

## 21. RISICO OP TWEDE PRIMAIR MELANOOM IN NEDERLAND

R.J.T. van der Leest<sup>1</sup>, L. Liu<sup>2</sup>, T.E.C. Nijsten<sup>1</sup>, J.W.W. Coebergh<sup>2</sup>, E. de Vries<sup>1,2</sup>

Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie en <sup>2</sup>Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam.

Nationaal en internationaal werd in meerdere studies een stijgende incidentie van het primaire maligne melanoom geobserveerd. De literatuur over het risico op een tweede melanoom is minder uitgebreid. Recente studies lieten hoge risico's zien op een tweede primair melanoom, in Nederland is dit risico nog niet berekend. Het doel van deze epidemiologische studie is het bepalen van het relatieve risico op een tweede primair invasief melanoom in Nederland en het in kaart brengen van de karakteristieken van de patiënten met een tweede maligne melanoom, teneinde informatie voor follow-up richtlijnen te kunnen geven.

**Methode.** In totaal werden 34.352 primaire invasieve melanomen geregistreerd in de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) tussen 1995 en 2008. De patiënten in dit cohort werden gevolgd tot het moment waarop de patiënten een tweede melanoom ontwikkelden, het moment van loss-to-follow-up, de datum van overlijden of tot eind 2008 (einde studie). Door het aantal geobserveerde gevallen te delen

door het aantal verwachte gevallen kon de standardized incidence ratio (SIR of relatieve risico) berekend worden.

**Resultaten.** In totaal ontwikkelden 293 patiënten een tweede primair invasief melanoom. Het risico op een tweede primair melanoom is hoger in de eerste jaren na de diagnose van het eerste melanoom, maar blijft stabiel verhoogd vanaf 6 jaar na het eerste melanoom. Dit verhoogde risico wordt zelfs na 10 jaar nog geobserveerd. Vrouwen jonger dan 30 jaar en mannen ouder dan 70 jaar hebben de hoogste risico's op het krijgen van een tweede invasief melanoom. De Breslow-dikte lijkt niet van invloed te zijn op de kansen op het ontwikkelen van een tweede melanoom.

**Discussie.** Deze studie laat een significant verhoogd risico op een tweede primair invasief melanoom zien gedurende meer dan 10 jaar na de diagnosedatum van het eerste melanoom. Beleidsmatig is dit risico belangrijk om de duur van de follow-up te bepalen, tevens is het belangrijk om de melanoompatiënten te informeren over dit persistente verhoogd risico.

## 22. VALIDATIE VAN HET SUBJECTIEVE KLINISCHE OORDEEL VOOR WONDEPITHELIALISATIE

M. Bloemen<sup>1,2</sup>, B. Boekema<sup>1</sup>, M. Vlig<sup>1</sup>, P. van Zuijlen<sup>1,2,3,4</sup>, E. Middelkoop<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Vereniging van Samenwerkende Brandwondencentra, <sup>2</sup>Brandwondencentrum, Rode Kruis Ziekenhuis, <sup>3</sup>Afdeling Plastische, Reconstructieve en Hand Chirurgie, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk, <sup>4</sup>Afdeling Plastische, Reconstructieve en Hand Chirurgie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Wondbeoordeling is noodzakelijk om de voortgang van genezing en het effect van toegepaste therapieën te evalueren. Eén van de wondgenezingsparameters, epithelialisatie, wordt gewoonlijk subjectief beoordeeld door één enkele clinicus. Hoewel dit een gangbare praktijk is, is de vraag of dit oordeel valide is tot op heden onbeantwoord. Het doel van deze studie was de validiteit van het subjectieve oordeel voor epithelialisatie te onderzoeken. Validiteit werd getest door correlatie met epithelialisatie berekend met digitale beeldanalyse. Om deze reden is eerst de betrouwbaarheid van deze meetmethode onderzocht.

**Methode.** Clinici beoordeelden epithelialisatie van 50 getransplanteerde brandwonden *in vivo*. Tevens berekenden 3 observers epithelialisatie van deze wonden met digitale beeldanalyse. Betrouwbaarheid van digitale beeldanalyse werd getoetst door middel van Intraclass Correlation (IC). Validiteit van het subjectieve klinische oordeel werd geanalyseerd door middel van correlatie met digitale beeldanalyse (IC).

**Resultaten.** De interobserver betrouwbaarheid van epithelialisatie gemeten met digitale beeldanalyse was goed (ICC 0,74) en zodoende was correlatie met het subjectieve oordeel toegestaan. Het subjectieve oordeel toonde een sterke correlatie met de metingen van de digitale beeldanalyse (ICC 0,80).

**Discussie.** Subjectieve klinische evaluatie van wondepitheelialisatie is vergelijkbaar met de beoordeling berekend met digitale beeldanalyse. Digitale beeldanalyse is tijdrovender en mede om die reden beschouwen we het subjectieve oordeel als een valide techniek voor de dagelijkse praktijk.



### 23. VEILIGHEID VAN BEHANDELING MET BIOLOGICALS VOOR PSORIASIS IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK: 5 JAAR DATA

P. van Lümig, R. Driessen, M. Berends, J. Boezeman, P. van de Kerkhof, E. de Jong

*Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen*

Er is nog onvoldoende bekend over de langetermijn veiligheid van biologicals bij de behandeling van psoriasis. Patiënten in de dagelijkse praktijk kunnen vanwege comorbiditeit en ander bijwerkingenpatroon vertonen dan patiënten in randomized controlled trials. Doel van dit onderzoek was het onderzoeken van de veiligheid van biologicals bij de behandeling van psoriasis in de dagelijkse praktijk op de lange termijn.

**Methode.** Een cohort van 173 psoriasis patiënten, behandeld met biologicals, werd 5 jaar prospectief gevolgd. Alle adverse events werden geregistreerd. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met tenminste 1 ernstige adverse event (SAE). De incidentie van maligniteiten, ernstige infecties en ernstige cardiovasculaire events werd vergeleken met de incidentie in de algemene populatie.

**Resultaten.** Tussen februari 2005 en april 2010 werden 173 psoriasis patiënten behandeld met tenminste 1 biological. Het aantal patiëntjaren follow-up was 409, met het hoogste aantal patiëntjaren voor etanercept. 49 patiënten (28%) rapporteerden 88 SAEs. Slechts 1 SAE was zeker causaal gerelateerd aan de biological en 21 SAEs werden beschouwd als mogelijk causaal gerelateerd. De incidentie van maligniteiten, ernstige infecties en ernstige cardiovasculaire events was vergelijkbaar met de incidentie in de algemene populatie, behalve voor de huidmaligniteiten, die significant vaker voorkwamen dan in de algemene populatie.

**Discussie.** De veiligheid van biologicals bij de behandeling van psoriasis was gunstig in dit cohort met een lage incidentie van therapiegerelateerde ernstige adverse events.

### 24. HPV GERELATEERDE ANOGENITALE (PRE)MALIGNITEITEN BIJ VROUWELIJKE NIERRECIPIËNTEN

K.A.P. Meeuwis<sup>1,2</sup>, H..Bouten<sup>3</sup>, W.J.G. Melchers<sup>4</sup>, P.C.M. van de Kerkhof<sup>5</sup>, A.J. Hoitsma<sup>5</sup>, L.F.A.G. Massuger<sup>2</sup>, M.M. van Rossum<sup>1</sup>, J. A. de Hullu<sup>2</sup>

*Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie, <sup>2</sup>Obstetrie & Gynaecologie, <sup>4</sup>Medische Microbiologie en <sup>5</sup>Nefrologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen. <sup>3</sup>Afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven*

Nierreceptanten hebben een 3 tot 50-voudig verhoogd risico op (met name type 16 en 18) HPV gerelateerde anogenitale maligniteiten. In deze pilot-studie is de prevalentie en het genotype van HPV infecties in anogenitale maligniteiten bij vrouwelijke nierreceptanten onderzocht. Daarnaast werd gekeken of bij multifocale (pre)maligniteiten dezelfde typen HPV werden gevonden in de verschillende laesies, zoals bij immunocompetente patiënten beschreven is.

**Methode.** In het cohort vrouwelijke nierreceptanten dat getransplanteerd werd tussen januari 1968 en december 2008 in het UMC St Radboud (n = 1103), werden van alle anogenitale maligniteiten (cervix, vulva, vagina of anus) paraffinemonsters onderzocht op de aanwezigheid en het

genotype van HPV. Wanneer er sprake was van een interval van ten minste 5 jaar tussen de ontwikkeling van de tumor en een (multifocale) cervicale of vulvaire intraepitheliale neoplastische laesie, dan werd ook in deze premaligne laesies de aanwezigheid en het genotype van HPV bepaald.

**Resultaten.** Er werden 13 anogenitale maligniteiten gevonden: vulva (n = 5), cervix (n = 4) en anus (n = 4). Zeven van de 13 patiënten ontwikkelden een 2e laesie in de anogenitale regio. Van de 20 onderzochte afwijkingen waren er 16 (80%) positief voor HPV. HPV type 16 werd in 50% van de gevallen gevonden; de overige afwijkingen bevatten andere hoog risico HPV types. Van de 6 patiënten met multifocale laesies was er slechts 1 patiënt met identieke HPV subtypes op beide locaties. Twee andere patiënten hadden verschillende HPV types op beide locaties. Een patiënt met CIN en cervixcarcinoom had in beide afwijkingen verschillende HPV types.

**Discussie.** Wij vonden 13 anogenitale maligniteiten waarbij de prevalentie van hoog risico HPV infecties 80% was. In het geval van multiple laesies waren er in deze pilot studie opvallend veel patiënten met verschillende HPV types in beide laesies. Dit zou kunnen worden verklaard doordat de immuungecompromitteerde patiënt herhaaldelijke (atypische) HPV infecties doormaakt en er hierdoor verschillende onafhankelijke afwijkingen ontstaan.

### 25. BEHANDELING VAN ANALE INTRAEPITHELIALE NEOPLASIE MET 5-FLUORURACIL CRÈME BIJ HIV-POSITIEVE MSM

O. Richel<sup>1</sup>, U. Wieland<sup>2</sup>, H.J.C. de Vries<sup>3</sup>, N.H. Brockmeyer<sup>4</sup>, C. van Noesel<sup>5</sup>, A. Potthoff<sup>6</sup>, J.M. Prins<sup>1</sup> and A. Kreuter<sup>4</sup>

*<sup>3</sup>Dermatologie, <sup>1</sup>Infectieziekten en <sup>5</sup>Pathologie AMC Amsterdam.*

*<sup>2</sup>Institute of Virology, University of Cologne, Cologne, Germany.*

*<sup>4</sup>Department of Dermatology, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany*

Vorstadia van anuscarcinoom (Anale Intraepitheliale Neoplasie, gegradeerd AIN 1-3) zijn aanwezig bij meer dan de helft van de HIV-positieve MSM (mannen-die-seks-hebben-met-mannen) en worden veroorzaakt door oncogene HPV-types (humaan papilloma-virus). Vooralsnog zijn er nog maar weinig prospectieve studies uitgevoerd voor de behandeling van AIN. In deze studie is de effectiviteit en veiligheid van lokale 5-fluoruracil (5-FU) crème geëvalueerd voor de behandeling van intra-anaale AIN.

**Methode.** Door middel van Hoge Resolutie Anoscopie (HRA) werden HIV-positieve MSM gescreend op anale pre-maligne afwijkingen. Patiënten met histopathologisch vastgestelde AIN werden gedurende 16 weken 2 keer per week behandeld met 5-FU crème. HRA met biopsie werd herhaald na behandeling. Tevens werden voor en na behandeling anale swabs afgenomen voor kwalitatieve en kwantitatieve HPV analyse.

**Resultaten.** In totaal werden 46 patiënten met AIN behandeld met 5-FU crème. In een intention-to-treat analyse werd er bij 26 van de 46 patiënten (57%) een response gezien, waarvan 18 (39%) de AIN geklaard hadden en 8 (17%) een afname van hoog- naar laaggradige AIN lieten zien. Zeventien patiënten (37%) reageerden niet op de behandeling, waaronder 1 progressie van laag- naar hooggradige AIN. Drie patiënten waren niet beschikbaar voor evaluatie. Zowel bij patiënten met als zonder respons werd een significante afname gezien in de load van HPV 16-DNA en cumulatieve load van hoog risico HPV-DNA. 39 patiënten (85%) ervoeren

bijwerkingen tijdens de behandeling, waarvan twee om deze reden de behandeling voortijdige hebben gestopt. Zes maanden na behandeling werd er bij de helft van de patiënten die aanvankelijk de AIN geklaard hadden een recidief gezien.

**Discussie.** Een aanzienlijk deel van de HIV+ MSM klaart intra-ale AIN met 5-FU crème. Echter, er is een hoog recidief percentage en de bijwerkingen zijn aanzienlijk.

5-FU crème veroorzaakt een daling in hoog risico HPV-DNA load in zowel patiënten met als zonder histopathologische respons.

## 26. AUTOLOGE GEKWEKTE HUID (TISCOVER®) VOOR BEHANDELING VAN CHRONISCHE ULCERA

L. Vink<sup>1</sup>, C.S. Blok<sup>1</sup>, R.J. Scheper<sup>2</sup>, C. van Montfrans<sup>3</sup>, S. Gibbs<sup>3</sup>, E.M. de Boer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>A-Skin Nederland BV.; <sup>2</sup>VUmc, afd. pathologie; VUmc, afdeling dermatologie

Chronische ulcera, met name van de benen, vormen een groot gezondheidsprobleem in de Westerse samenleving. Voor de therapie van deze chronische ulcera is er in ons centrum een nieuwe behandelstrategie ontwikkeld, te weten een autologe gekweekte huid (Tiscover®). Het doel van deze studie was na te gaan of dit een effectieve behandeling is voor ulcera van uiteenlopende origine.

**Methode.** Retrospectieve analyse van patiënten met ulcera van (arterio-)veneuze, traumatische- of decubitus oorsprong die tussen 2004 en 2009 werden behandeld met onze autologe gekweekte huid. Voor de analyse werden de patiënten gekozen die een minimale follow-up hadden van 24 weken. Van deze 74 patiënten varieerde de ulcus grootte van 0.75 – 150 cm<sup>2</sup> en de ulcus duur van 3 maanden tot 32 jaar. Het wondbed werd voorbereid met klinische vacuüm assisted closure (VAC) behandeling gedurende 5 dagen danwel met poliklinische applicatie van acellulaire dermis (matrix voor Tiscover®) gedurende 5-7 dagen. Hierna kregen alle patiënten één enkele applicatie met Tiscover®, waarna zij wekelijks terugkwamen voor evaluatie en standaard poliklinische wondbehandeling. In de analyse werd gekeken naar wondgenezing versus geslacht, leeftijd, ulcus type, ulcus duur en ulcus grootte en klinische versus poliklinische behandeling.

**Resultaten.** Er was een statistisch significante afname in wondgrootte na 12 en 24 weken in vergelijking met de wondgrootte vòòr Tiscover® applicatie voor zowel de gehele groep wonden als voor de verschillende wondtypen ((arterio-)veneus, trauma en decubitus) afzonderlijk ( $p < 0.01$  en  $p < 0.001$  resp.). Meer dan de helft van alle ulcera ging dicht en bij follow up na 1 jaar was 70% van de compleet genezen wonden nog steeds gesloten.

**Discussie.** Deze retrospectieve studie toont dat Tiscover® behandeling een succesvolle therapie lijkt te zijn bij hardnekkige wonden van uiteenlopende origine.

## 27. SPECIFIEKE EXPRESSIEPATRONEN VAN PSORIASIS RISICOGENEN UIT DE LATE CORNIFIED ENVELOPE-3 (LCE3) GROEP: EEN MOGELIJKE VERKLARING VAN DE FUNCTIONELE ROL IN PSORIASIS

J. Bergboer<sup>1</sup>, G. Tjabringa<sup>1</sup>, M. Kamsteeg<sup>1</sup>, I. van Vlijmen-Willems<sup>1</sup>, M. Narita<sup>2</sup>, A. Ishida-Yamamoto<sup>3</sup>, P. Zeeuwen<sup>1</sup>, J. Schalkwijk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Afdeling Dermatologie, UMC St. Radboud, Nijmegen. <sup>2</sup>Cambridge Research Institute, UK, <sup>3</sup>Department of Dermatology, Asahikawa Medical University, Japan

De deletie van de *Late Cornified Envelope (LCE)* genen *LCE3B* en *LCE3C* is een risicofactor voor psoriasis. De *LCE* familie bestaat uit 18 genen verdeeld over zes groepen, *LCE1-6*. Wij onderzoeken de rol van de deletie van *LCE3B* en *LCE3C* in de etiologie van psoriasis.

**Methode.** Met kwantitatieve PCR (qPCR) hebben we de expressie van 16 *LCE* genen *in vivo* en *in vitro* onderzocht. Ook hebben we met immunohistologische kleuringen en immunoelec-tronenmicroscopie de expressie van *LCE2* op eiwitniveau bekeken.

**Resultaten.** qPCR laat zien dat de expressie van *LCE3* genen verhoogd is in lesionale psoriasis huid ten opzichte van normale huid. De expressie van alle andere *LCE* genen is juist verlaagd in psoriasis. Ook na tapestrippen van normale huid gaat de expressie van de *LCE3* genen omhoog terwijl de expressie van de andere genen omlaag gaat. In een 3D gereconstrueerd huidmodel werd gevonden dat *LCE3* expressie ook geïnduceerd kan worden door toevoeging van een mix van de met psoriasis geassocieerde cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1 en IL-6.

**Discussie.** Onze data suggereren dat de *LCE* genen van de groepen 1, 2, 5 en 6 betrokken zijn bij normale barrièrefunctie van de huid. De *LCE3* genen coderen voor eiwitten die vermoedelijk betrokken zijn bij herstel van de barrière van de huid na schade of ontsteking. Onze conclusie is dat de deletie van twee van de vijf *LCE3* genen leidt tot onvoldoende barrière reparatiecapaciteit. Wij speculeren dat dit kan leiden tot verhoogde penetratie van antigenen die het adaptieve immuunsysteem activeren, hetgeen tot een vicieuze cirkel van keratinocyt en T-cel activatie leidt.

## 28. ONTWIKKELING EN VALIDATIE VAN EEN HYPERTROFISCH LITTEKEN MODEL

L.J. Hoek-van den Broek<sup>1</sup>, M. Breetveld<sup>1</sup>, F.B. Niessen<sup>2</sup>, R.J. Scheper<sup>3</sup>, S. Gibbs<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afdeling Dermatologie, <sup>2</sup>Plastische-, reconstructieve- en handchirurgie en <sup>3</sup>Pathologie, VU medisch centrum, Amsterdam.

Een groot probleem bij de zorg voor brandwondenpatiënten is het ontstaan van littekenhypertrofie. Hypertrofische littekens zijn meestal rood, verdikt, geven jeuk en zijn zelfs pijnlijk. Het onderzoek naar de oorzaak van hypertrofie wordt bemoeilijkt door gebrek aan relevante humane *in vitro* modellen en het gebruik van diermodellen is beperkt, omdat dieren nauwelijks hypertrofie ontwikkelen. Ook wil de EU het gebruik van diermodellen proberen terug te dringen. Het doel van dit onderzoek is het ontwikkelen en valideren van een humaan hypertrofisch huidmodel.

**Methode.** Mesenchymale stromale cellen geïsoleerd uit de papillaire dermis (P-DSC), reticulair dermis (R-DSC) en het adipose weefsel (ASC) zijn gebruikt bij het maken van dermale equivalenten (DE). Epidermale keratinocyten geïsoleerd uit gezonde huid zijn gebruikt voor het genereren van een epidermis op DE, resulterend in huid equivalenten (HE). De equivalenten zijn vergeleken met normale huid, normale littekens en hypertrofische littekens voor de parameters: dermale dikte, contractie, dikte epidermis, mate van epithelialisatie, histologie en immunohistochemie ( $\alpha$ -SMA).

**Resultaten.** Een dikkere dermis is gevormd in DEASC vergeleken met DEP-DSC en DER-DSC. Er zijn meer epidermale collagen in HEASC dan in HEP-DSC en HER-DSC. De expressie van  $\alpha$ -SMA en de contractie van de matrix is groter in HEASC dan in HEP-DSC en HER-DSC. De expansie van de epidermis is trager in HEASC vergeleken met HEP-DSC en HER-DSC.

**Discussie.** Een hypertrofisch litteken model is ontwikkeld om onderzoek te doen naar de pathogenese van littekenformatie en het testen van therapeutica. Equivalenten van ASC komen overeen met hypertrofische littekens qua dermale dikte, contractie, dikte epidermis, mate van epithelialisatie en  $\alpha$ -SMA expressie. Het model wordt momenteel verder gevalideerd met bekende en potentiële nieuwe therapeutica.

### 29. FIBROBLAST SENESCENCE BEÏNVLOEDT DERMAL EN EPIDERMAL MORFOGENESE IN HET HUMANE HUIDEQUIVALENT

D. Janson, M. Rietveld, R. Willemze, A. Elghalbzouri  
Afdeling Dermatologie Leiden Universitair Medisch Centrum

Cel senescence is een staat van permanente cel cyclus arrest. Het kan worden geïnduceerd door verschillende soorten stressoren, bijvoorbeeld telomeerschade en oncogene stress. Tijdens humane veroudering neemt het aantal senescent cellen in verschillende weefsels toe. Er wordt verondersteld dat senescent cellen bijdragen aan het verouderingsfenotype. In deze studie onderzoeken wij het effect van senescent fibroblasten op humane huidequivalenten.

**Methode.** Fibroblasten zijn langdurig in kweek gehouden om senescence te induceren (replicative senescence). Het percentage senescent fibroblasten in monokweken werd gemeten met de Beta-Galactosidase kleuring. Vervolgens werden huidmodellen gemaakt op basis van een eigengemaakte dermis (Fibroblast Derived Matrix model). Deze huidmodellen bevatten verschillende hoeveelheden en percentages senescent fibroblasten.

**Resultaten.** De huidmodellen met een hoog percentage senescent fibroblasten vertonen minder extracellulaire matrix in de dermis. Dit konden we relateren aan een verhoogde MMP1 productie in deze modellen. De epidermale stress markers Keratine 6 en 16 zijn verhoogd in de hoog senescent modellen. Differentiatie en basaal membraan vorming werden niet beïnvloed in de hoog senescence huidmodellen.

**Discussie.** Senescent fibroblasten hebben in het huidequivalent een effect op zowel de dermale als epidermale morfogeenese. De bevindingen duiden op overeenkomsten met *in vivo* huidveroudering, waardoor het senescence model voor verouderingsonderzoek in de huid gebruikt zou kunnen worden.

### 30. ZONNESCHADE KENMERKEN MET *IN VIVO* REFLECTIE CONFOCALE MICROSCOPIE

C.C.P.M. Vroomen, E.A.W. Wolberink, P.E.J. van Erp, M.J.P. Gerritsen  
Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen.

*In vivo* reflectie confocale microscopie (RCM) is een veelbelovende nieuwe diagnostische techniek. Het geeft non-invasief, direct, de epidermis en bovenste reticulair dermis weer tot een diepte van ongeveer 250µm. De huid wordt 'en

face' gevisualiseerd met behulp van een 830µm laser, tot op cel niveau, met een vergelijkbare resolutie als conventionele licht microscopie. Het plaveiselcelcarcinoom is het einde van een continuüm dat begint bij huidveroudering, zonneshade en actinische keratosen. In dit onderzoek werd met behulp van RCM, kenmerken van huidveroudering en zonneshade in beeld gebracht.

**Methode.** In dit onderzoek werden 9 gezonde vrijwilligers geïncubeerd. Met behulp van RCM werden beelden gemaakt van de handrug alsmede van de binnen- en buitenkant van de arm. Op deze manier werd er onderscheid gemaakt tussen aan zon blootgestelde huid en nauwelijks aan zon blootgestelde huid.

**Resultaten.** Vergeleken met de nauwelijks aan de zon blootgestelde huid, toonde RCM imaging van de wel aan zon blootgestelde huid een dikker stratum corneum, alsmede een toename in dikte van de andere strata. Een afnemende trend was zichtbaar van het aantal dermale papillen en capillairen in de aan zon blootgestelde huid en bij toenemende leeftijd.

**Discussie.** Met behulp van RCM kunnen zonneshade kenmerken en mogelijk de overgang naar actinische keratosen vroegtijdig herkend worden. De RCM kenmerken van het gehele continuüm zullen hiervoor in kaart moeten worden gebracht. Deze vorm van diagnostiek zou in de toekomst het nemen van bipten in het kader van het continuüm huidveroudering naar plaveiselcelcarcinoom onnodig kunnen maken.

### P1. BETROUWBAARHEID VAN SUBJECTIEVE WONDBEOORDELING

M.C.T. Bloemen<sup>1,2</sup>, P.P.M van Zuijlen<sup>1,2,3,4</sup>, E. Middelkoop<sup>1,2,4</sup>  
<sup>1</sup>Vereniging van Samen-werkende Brandwondencentra, <sup>2</sup>Brandwondencentrum, Rode Kruis Ziekenhuis, <sup>3</sup>Afdeling Plastische, Reconstructieve en Hand Chirurgie, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk, <sup>4</sup>Afdeling Plastische, Reconstructieve en Hand Chirurgie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Beoordeling en documentatie van wondgenezing is essentieel in de behandeling van acute en chronische wonden. Doorgaans wordt deze wondbeoordeling subjectief uitgevoerd door de clinicus. De evaluatie zou minder betrouwbaar kunnen zijn, gezien het subjectieve karakter van deze beoordeling. Doel van deze studie was de betrouwbaarheid van de subjectieve evaluatie van het percentage graft take en wondepithelialisatie te onderzoeken.

**Methode.** Dermatologen gespecialiseerd in wondgenezing en klinici met diverse ervaring in brandwonden (ervaren, medium ervaren en onervaren observers), beoordeelden het percentage graft take en epithelialisatie in 50 fotografische getransplanteerde brandwonden. Betrouwbaarheid werd getoetst met behulp van de Intraclass Correlation Coefficient (ICC) van de intra- en interobserver metingen.

**Resultaten.** Intra- en interobserver betrouwbaarheid van de parameter graft take was het hoogste binnen de ervaren observers (ICC>0.91), gevolgd door medium- en onervaren observers (ICC>0.80 en ICC>0.68). De intra- en interobserver ICC scores toonden hetzelfde patroon voor parameter epithelialisatie (ervaren>medium>onervaren). Interobserver betrouwbaarheid van de dermatologen was ICC>0.81 voor beide wondparameters.

**Discussie.** In deze studie werd aangetoond dat één ervaren

observer door middel van één subjectieve beoordeling een redelijk betrouwbaar resultaat kan verkrijgen voor graft take en epithelialisatie. Tevens geeft een ervaren observer een betrouwbaarder resultaat dan een minder ervaren observer. Deze bevindingen zijn van grote waarde voor wondbehandeling in de dagelijkse praktijk en voor klinische onderzoek.

## P2. EPIGENOMISCHE ANALYSE VAN MELANOOM PROGRESSIE

L. Gao<sup>1</sup>, J. Goeman<sup>2</sup>, E. Verdegaaal<sup>3</sup>, K. van den Hurk<sup>4</sup>, S. van der Burg<sup>5</sup>, V. Winnepenninckx<sup>4</sup>, J. van den Oord<sup>5</sup>, R. van Doorn<sup>1</sup>

Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie, <sup>2</sup>Medische Statistiek en <sup>3</sup>Klinische Oncologie, LUMC, Leiden. Afdeling <sup>4</sup>Pathologie, AZ Maastricht, Maastricht. Afdeling <sup>5</sup>Pathologie, KU Leuven, Leuven.

Aan de maligne progressie van benigne naevus naar metastatisch melanoom liggen genetische en epigenetische veranderingen, zoals aberrante DNA methylatie, ten grondslag. In deze studie zijn DNA methylatie patronen geanalyseerd van melanocytair tumoren in verschillende stadia van progressie ter identificatie van tumor en metastase suppressor genen.

**Methode.** DNA geïsoleerd uit vriesbiopt secties van nevi, primaire melanomen zonder en met metastatische capaciteit en metastatische melanomen, is onderworpen aan de Beadchip-gebaseerde methode (Illumina Infinium) met analyse van de CpG sites van 14.495 genen. Voor comparatieve analyse van methylatiepatronen in verschillende tumor subsets is gebruik gemaakt van een non-parametrische statistische toetsmethode. Validatie geschiedde middels bisulfit smeltcurve in een onafhankelijke set tumorbiopten en decitabine reactivatie studies.

**Resultaten.** Comparatieve analyse van naevus versus melanoom geeft honderden genen die significant differentieel gemethyleerd zijn, waaronder verscheidene bekende methylatie targets zoals homeobox genen alsmede bekende melanoom suppressor genen zoals PTEN. Vergelijking van melanoom tumoren met en zonder metastatische capaciteit geeft een kleinere verzameling differentieel gemethyleerde genen.

**Discussie.** De transitie van benigne naevus naar maligne melanoom is geassocieerd met aberrante methylatie van vele honderden genen. Verdere progressie naar metastatisch melanoom is geassocieerd met additionele methylatie van een kleinere set genen.

## P3. SCHILDKLIJFUNCTIESTOORNISSEN BIJ VOLWASSEN PATIËNTEN MET VITILIGO VULGARIS

Marije W Kroon<sup>1,2</sup>, Bas S Wind<sup>1,2</sup>, Ivo KCW Joore<sup>1</sup>, Jan D Bos<sup>2</sup>, Albert Wolkerstorfer<sup>1,2</sup>, Rosalie M Luiten<sup>2</sup>, JP Wietze van der Veen<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen en de <sup>2</sup>Afdeling Dermatologie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam

Een associatie van vitiligo vulgaris met schildklierandoeningen is eerder beschreven. Het routine-matig screenen van patiënten op schildklierfunctiestoornissen wordt aanbevolen. Doel van het onderzoek is om de prevalentie van schildklierziekten te bepalen in een grote groep vitiligo patiënten en om

na te gaan of screenen van alle vitiligo patiënten zinvol is.

**Methode.** Patiënten van 18 jaar en ouder met vitiligo vulgaris werden geïncludeerd. Schildklierfunctie (TSH en vrij T<sub>4</sub>) en titers van TPO antilichamen werden bepaald. Verder werd er van alle patiënten het type, de uitgebreidheid, de duur, de activiteit, de familieanamnese en de leeftijd van start van vitiligo bepaald.

**Resultaten.** In totaal werden er 434 patiënten geïncludeerd. Bij 70 patiënten had de huisarts of verwijzend dermatoloog de schildklierfunctie al bepaald. Van deze 70 patiënten hadden er 43 (61.4 %) een schildklierziekte en 27 (38.6%) hadden een normaal werkende schildklier. Drieënveertig patiënten (9.9%) hadden een voorgeschiedenis van schildklierziekten. Bij de overgebleven 364 patiënten werd TSH, vrij T<sub>4</sub> en anti-TPO bepaald. Bij 13 patiënten (3.6%) werd er een afwijkende waarde gevonden van TSH en/of FT<sub>4</sub>. Drie vrouwelijke patiënten (0.8%) werden nieuw gediagnosticeerd met een klinische hypothyreoïdie. De prevalentie van klinische hypothyreoïdie in de gehele groep was 9.2%. Bij de gescreende groep was dit 0.8%. Verhoogde waarden van anti-TPO werden bij 49 patiënten gevonden (18 mannen (4.9%) / 31 vrouwen (8.5%)). Leeftijd (> 39 jaar) ( $p < .05$ ), geslacht (vrouwelijk) ( $p < .01$ ) en een positieve familieanamnese voor schildklierandoeningen ( $p < .05$ ) waren significante risicofactoren voor het aanwezig zijn van een schildklierandoening.

**Discussie.** De prevalentie van klinische hypothyreoïdie in de gehele groep was 9.2%. Screening bleek niet zinvol, aangezien er bij weinig patiënten afwijkende waarden van de schildklierfunctie gevonden werden. Schildklierandoeningen waren geassocieerd met het vrouwelijk geslacht, hogere leeftijd en een positieve familieanamnese voor schildklierziekten. In deze geselecteerde groep van patiënten zou screening mogelijk zinvol kunnen zijn.

## P4. BESCHRIJVENDE STUDIE OVER KENMERKEN, IMPACT EN ERNST VAN PSORIASIS BIJ 3,269 PATIËNTEN: EEN CROSS-SECTIONELE BELGISCHE STUDIE (BELPSO)

J. Lambert, E.A. Dowlatshahi, M. de la Brassinne, T. Nijsten

Afdelingen Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Erasmus Medisch Centrum, Universitair Ziekenhuis Luik.

Een aantal observationele studies in de jaren '60 en '70 hebben de kenmerken van psoriasis beschreven, maar weinig studies berichten over de ernst van de ziekte en de kwaliteit van leven. Het doel van de BELPSO studie is om in een grote groep patiënten die met psoriasis zijn gediagnosticeerd door een dermatoloog, de kenmerken, de klinische ziekte-ernst en het effect van psoriasis op de kwaliteit van leven met gevalideerde maten te beschrijven.

**Methode.** Tussen januari 2006 en februari 2007 hebben 192 Belgische dermatologen in zorgbehandelcentra en in academische ziekenhuizen hun psoriasis patiënten onderzocht ongeacht de behandeling die ze ontvingen. Voor alle deelnemende patiënten werden de demografische gegevens verzameld. Het klinisch onderzoek omvatte de vorm van psoriasis, de aangedane lichaamsdelen, beoordeling van de Psoriasis Area and Severity Index (PASI) de Body Surface Area (BSA) en de Physician's Global Assessment (PGA). Informatie over de kwaliteit van leven werd voor alle deelne-



mers verzameld door middel van de DLQI, de Skindex-17 en de EQ-5D vraaglijsten.

**Resultaten.** Meer dan driekwart van de 3,629 deelnemende psoriasis patiënten had plaque psoriasis op de voorkeurslokalisaties. De ziekteduur was gemiddeld 16 jaar. Ten tijde van het klinisch onderzoek waren 83% van de patiënten onder behandeling voor hun psoriasis maar de klinische ziekteernst was nog relatief hoog (gemiddelde PASI van 8,5% en BSA van 12%). Meer dan één vijfde hadden nagelafwijkingen en 16% hadden psoriasis van de genitaliën. Ongeveer 15% had ernstige gewrichtsklachten en 6.4% meldde dat ze door een reumatoloog met artritis psoriatica waren gediagnosticeerd. Volgens de DLQI en Skindex-17 meldde ongeveer 40% van patiënten een grote impact van psoriasis op hun kwaliteit van leven. De gemiddelde EQ-5D scores waren 0,76 voor de hele studiepopulatie en 0,71 voor patiënten met matige tot ernstige psoriasis.

**Discussie.** Psoriasis patiënten die een dermatoloog raadplegen hebben relatief ernstige ziekte en melden vaak een grote impact van psoriasis op hun lichamelijke en psychische welzijn.

#### P5. AFWIJKENDE TERMINALE DIFFERENTIATIE (INVOLUCRINE EXPRESSIE) EN VERHOOGD AANTAL CELLAGEN IN DE EPIDERMIS VAN KELOID EN HYPERTROFISCH LITTEKEN

G.C. Limandjaja<sup>1</sup>, L.J. Hoek – van de Broek<sup>1</sup>, T. Waaijman<sup>1</sup>, F.B. Niessen<sup>2</sup>, S. Gibbs<sup>2</sup>

Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie en <sup>2</sup>Plastische Chirurgie, VU medisch centrum, Amsterdam.

Keloiden zijn het ongewenste resultaat van abnormale wondgenezing, berucht om hun hoog recidiverende aard. De achterliggende pathogenese is nog grotendeels onbekend en onderzoek heeft zich hoofdzakelijk gericht op het dermale component. Nog minder is bekend over het epidermale component dat door velen wordt omschreven als normaal voorkomend. Het doel van dit onderzoek is het karakteriseren van de keloid epidermis middels histologie en immunohistochemische kleuringen.

**Methode.** Het aantal epidermale cellagen werd handmatig geteld in H&E kleuringen. Immunohistochemische kleuringen voor een proliferatie marker (Ki67), differentiatie markers (Keratin 10, involucrin, loricrin, SKALP) en een activatie marker (Keratin17) werden verricht op huidbiopten van normale huid (n=5), normotrofisch litteken (n=5), hypertrofisch litteken (n=5) en keloid (n=10).

**Resultaten.** Hypertrofische littekens en keloid hadden een significant hoger aantal epidermale cellagen vergeleken met normale huid, hierbij waren geen verschillen tussen de twee onderling. De epidermale dikte van normotrofische littekens lag tussen de twee eerdergenoemde groepen in. Er was geen verschil in de proliferatie in de stratum basale (Ki67 expressie), noch in de expressie van de differentiatie markers Ki10 en loricrin. In normale huid was de involucrin expressie beperkt tot de stratum granulosum, echter in de littekens kwam involucrin in toenemende mate in alle suprabasale lagen van de epidermis tot expressie. SKALP kwam tot expressie in 3 van de 10 keloid donoren. Kr7 werd door geen van de weefsels tot expressie gebracht.

**Discussie.** Met deze studie wordt aangetoond dat de epidermis van zowel keloid en hypertrofisch litteken wel degelijk

afwijkend is van normale huid. De toegenomen epidermale dikte lijkt niet het gevolg van hyperproliferatie (Ki67 en Kr17), maar wordt mogelijk veroorzaakt door een gestoorde terminale differentiatie. Deze resultaten wijzen op een mogelijke rol van het epidermale component in het ontstaan van keloid en hypertrofisch litteken.

#### P6. GENITALE PSORIASIS: EEN LANDELIJK VRAGENLIJSTONDERZOEK NAAR DEZE VERBORGEN HUIDZIEKTE

K.A.P. Meeuwis<sup>1,2</sup>, J.A. de Hullu<sup>2</sup>, M.E.A. de Jager<sup>1</sup>, L.F.A.G. Massuger<sup>2</sup>, P.C.M. van de Kerkhof<sup>1</sup>, M.M. van Rossum<sup>1</sup>

Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie en <sup>2</sup>Obstetrie & Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Psoriasis kan vrijwel de gehele huid treffen. Wanneer de genitale huid is aangedaan, wordt dit vaak geclassificeerd als 'flexurale psoriasis', zonder dat hiervoor speciale aandacht en behandeling gegeven wordt. Inzicht in de frequentie waarmee bij psoriasispatiënten de genitale huid is aangedaan, is een belangrijke stap in de verbetering van zorg voor deze patiënten. Wij bestudeerden de prevalentie en epidemiologische kenmerken van genitale psoriasis in Nederland. Hiernaast bestudeerden wij de relatie tussen flexurale en genitale psoriasis.

**Methode.** Vragenlijsten werden naar alle 5300 leden van de Psoriasis Vereniging Nederland gestuurd. Sociodemografische kenmerken en ziektegerelateerde data, zoals locatie van de psoriasislaesies, betrokkenheid van de genitale huid, leeftijd bij ontstaan genitale psoriasis en ernst van de (genitale) psoriasislaesies, werden verzameld en geanalyseerd.

**Resultaten.** We bereikten een respons rate van 37%. Bijna 46% van de respondenten met psoriasis gaf aan dat de genitale huid aangedaan is (geweest) sinds het begin van hun huidziekte. Betrokkenheid van genitale huid kwam voor op elke leeftijd. Bij 38% van de patiënten was de flexurale huid niet aangedaan ten tijde van actieve genitale psoriasis.

**Discussie.** Een groot aantal psoriasispatiënten heeft genitale psoriasis. Dit is bij ruim een derde van de patiënten niet geassocieerd met betrokkenheid van de (overige) huidplooien. Meer aandacht voor genitale psoriasis zal de basis vormen voor betere diagnostiek en behandeling van psoriasis.

#### P7. DE ASSOCIATIE TUSSEN MC1R VARIANTEN EN DERMATOSCOPISCHE KENMERKEN IN ATYPISCHE NEVI VAN CDKN2A (P16-LEIDEN) MUTATIE DRAGERS

K.D. Quint<sup>1</sup>, J.I. van der Rhee<sup>1</sup>, N.A. Gruis<sup>1</sup>, J.A. ter Huurne<sup>2</sup>, N. van der Stoep<sup>2</sup>, W. Bergman<sup>1</sup> en N.A. Kukutsch<sup>1</sup>

Afdelingen <sup>1</sup>Huidziekten en <sup>2</sup>Humane Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

De aanwezigheid van twee melanocortine 1 receptor (MC1R) Rode Haar Kleur (RHK) varianten lijkt een associatie te hebben met een lagere ABCD Totale Dermatoscopie Score (TDS) in melanomen van CDKN2A mutatie dragers. In dit onderzoek wordt onderzocht of het aantal RHK varianten invloed heeft op verschillende dermatoscopische kenmerken en de TDS van klinisch atypische nevi in CDKN2A mutatie dragers.

**Methode.** Dermatoscopie foto's van 876 klinisch atypische nevi behorend bij 111 CDKN2A mutatie dragers werden gescoord volgens het ABCD TDS systeem. Daarnaast werden van alle 111 CDKN2A mutatie dragers de MC1R RHK polymorfismen bepaald door middel van sequentie analyse. Uiteindelijk werd er gekeken of er een associatie was tussen specifieke dermatoscopische kenmerken en de aanwezigheid van 0 RHK, 1 RHK of 2 RHK varianten. In de analyses werd gecorrigeerd voor het verschil in aantal geselecteerde atypische nevi per patiënt.

**Resultaten.** Er werd geen verschil waargenomen in de gemiddelde TDS score tussen personen met 0 RHK en 2 RHK varianten (4.73+/-1.13 vs. 4.72 +/-1.27,  $p = 0.96$ ). Wel werd in nevi van personen met 2 RHK varianten minder vaak een donkerbruine kleur ( $p=0.009$ ) of streaks ( $p<0.001$ ) waargenomen. Daarnaast bevatten de nevi van 2 RHK varianten vaker een structuurloos gebied ( $p<0.001$ ).

**Discussie.** Het aantal RHK varianten heeft geen invloed op de TDS score van atypische nevi in CDKN2A mutatie dragers. Wel wordt er een verschil in kleur en structuur waargenomen in atypische nevi van patiënten met 0 RHK of 2 RHK varianten. Voor de dermatoloog is het belangrijk op de hoogte te zijn van deze verschillen, zodat nevi van patiënten met rood haar anders worden benaderd.

#### P8. RADIOTHERAPIE GEÏNDUCEERDE VITILIGO, SYSTEMISCHE ANTI-MELANOOM IMMUNITEIT EN TUMOR VRIJE OVERLEVING IN EEN PATIENT MET EIND STADIUM MELANOOM

Hansje-Eva Teulings<sup>1</sup>, Esther Tjin<sup>1</sup>, Walter Vervenne<sup>3</sup>, E. Helen Kemp<sup>4</sup>, Jan D Bos<sup>4</sup>, Wietze van der Veen<sup>5</sup>, Rosalie Luiten<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Dermatology, Academic Medical Center and the Netherlands Institute for Pigment Disorders, University of Amsterdam, NL. <sup>3</sup>Dept. of Internal Medicine, Deventer Ziekenhuis, Deventer, NL. <sup>4</sup>Department of Human Metabolism, School of Medicine, University of Sheffield, UK. <sup>5</sup>Dept. of Dermatology, Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam, NL

Autoimmuniteit, waaronder vitiligo, is geassocieerd met een langere overleving in melanoompatiënten met gemetastaseerde ziekte. Wij onderzochten de aanwezigheid van een systemische anti-melanoom immuunrespons in een 70-jarige melanoompatiënt (stadium IV, hersenmetastasen) met een zeer bijzonder ziekteverloop. De patiënt kreeg de standaard behandeling van chemo- en radiotherapie, waarbij na radiotherapie gedepigmenteerde maculae, lijkend op vitiligo, ontstonden in het bestraalde gebied (hoofd en oksel). Sindsdien hebben zich geen nieuwe metastasen voorgedaan, de ziekte is nu twee jaar volledig in remissie. Immuniteit tegen het melanoom en normale melanocyten kan mogelijk dit bijzondere ziekteverloop van deze patiënt verklaren.

**Methode.** T-cellen geïsoleerd uit perifere bloed of gekweekt uit perilesionale vitiligohuid zijn getest voor de herkenning van melanocyt differentiatie antigenen en op activatie na peptide stimulatie. Daarnaast is de aanwezigheid van een melanocyt/melanoom specifieke antilichaam respons onderzocht. De expressie van deze specifieke melanocyt/melanoom antigenen in het tumorweefsel en de infiltratie van T-cellen is onderzocht met behulp van immunohisto-

chemie op het primaire tumorweefsel, een axillaire lymfklier- en een hersenmetastase (verkregen bij neurochirurgische debulking na intracraniale bloeding).

**Resultaten.** We vonden verhoogde spiegels van MART-1 specifieke CD8<sup>+</sup> T-cellen in het bloed, en MART-1 en gp100-specifieke CD8<sup>+</sup> T-cellen in de huid. Ook werd een antilichaam respons gevonden tegen de antigenen MART-1 en gp100. De primaire tumor, lymfklier- en hersenmetastase brachten de antigenen MART-1, gp100 en S100 tot expressie en waren bovendien geïnfiltrerd met CD8<sup>+</sup> cytotoxisch T-cellen.

**Discussie.** In deze patiënt is zowel een cytotoxische T-cel als antilichaam respons gevonden gericht tegen melanocyt differentiatie antigenen die ook in het melanoomweefsel van de patiënt aanwezig zijn. Deze immuunrespons kan bijgedragen hebben aan de ontwikkeling van vitiligo, bescherming tegen recidieven en de volledige regressie van de hersenmetastase. Mogelijk heeft radiotherapie geleid tot de versterking van deze anti-melanoom immuniteit door lokale destructie van melanocyten en/of melanoomcellen.

#### P9. TOEDIENINGSWIJZE VAN CYCLOSPORINE BEPAALT HET RISICO OP HUIDKANKER IN MUISMODEL

P. Voskamp<sup>1</sup>, C.A. Bodmann<sup>1</sup>, G. Koehl<sup>2</sup>, E. Geissler<sup>2</sup>, R. Willemze<sup>1</sup>, C.P. Tensen<sup>1</sup>, J.N. Bouwes Bavinck<sup>1</sup>, F.R. de Gruijijl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Afdelingen Dermatologie, LUMC, Leiden en <sup>2</sup>Experimentelle Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Duitsland

Orgaantransplantatiepatiënten met cyclosporine (CsA) als immuunsuppressieve medicatie vertonen een verhoogde incidentie van plaveiselcelcarcinomen. In eerdere experimenten met UV-bestraalde haarloze muizen werden zowel tumorversnellende als tumorvertragende effecten van CsA gevonden. Doel van dit onderzoek was om experimentele procedures voor UV-geïnduceerde huidkankerinductie direct te vergelijken om inzicht te krijgen hoe CsA ingrijpt op huidkankerontwikkeling.

**Methode.** Bij haarloze muizen werden op drie verschillende manieren huidtumoren geïnduceerd. Continue model: dagelijkse blootstelling aan UV tegelijk met CsA toediening per voer. Sequentiële model: 5 weken dagelijkse blootstelling aan UV, vervolgens CsA toediening per voer. Gavage model: 3x per week blootstelling aan UV, CsA toediening per gavage 2 of 24 uur voor UV. CsA blootstelling in de tijd (gemeten als area-under-curve van bloedspiegels) was gelijk bij de verschillende modellen. Muizen zonder CsA behandeling dienden als controle.

**Resultaten.** CsA vertraagde tumorontwikkeling in het continue model en had geen effect op tumorontwikkeling in het sequentiële model. CsA per gavage versnelde tumorontwikkeling, waarbij het moment van toediening niet uitmaakte. CsA behandeling in het continue model liet geen effecten zien op epidermale proliferatie.

**Discussie.** CsA bolus toediening, wat de toediening bij patiënten het dichtst benadert, leidde tot een verhoogde tumorvorming. CsA bloedspiegels op het moment van bestralen waren niet van invloed. De tumorremming bij meer gelijkmatige CsA toediening ging niet gepaard met epidermale groeiremming. De experimentele methode van tumorinductie en CsA toediening was bepalend voor de invloed van CsA op huid-

kankerinductie. Onderliggende mechanismen en implicaties voor orgaantransplantatiepatiënten dienen nader onderzocht te worden.

### P10. NERVE GROWTH FACTOR REGULATIE DOOR HET TH17/IL-23 SYSTEEM

**Ewout M. Baerveldt<sup>1,2</sup>, Armanda J. Onderdijk<sup>1,2</sup>, Chris Wohn<sup>2</sup>, Marius Kant<sup>1,2</sup>, Eddy F. Florencia<sup>1,2</sup>, Jon D. Laman<sup>2</sup>, Johann E. Gudjonsson<sup>2</sup>, Errol P. Prens<sup>1,2</sup>**

*Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie en <sup>2</sup>Immunologie, Erasmus MC, Rotterdam, <sup>3</sup>Dermatologie, Universiteit Michigan, Ann Arbor, Verenigde Staten*

Ons recent onderzoek toont aan dat het topicaal toepassen van Aldara crème (IMQ 5%) op muishuid leidt tot een Th17/IL-23 gemedieerde psoriatische dermatitis. Ten opzichte van controlehuid werd in deze IMQ-geïnduceerde dermatitis een vijfvoudige stijging gezien van nerve growth factor (NGF) (op basis van microarray analyse en RT-PCR). Onze hypothese is dat IL-23 betrokken is bij de expressie van NGF en derhalve onderzochten wij het effect van IL-23 op NGF expressie.

**Methode.** Bij IL-23 knockout muizen werd IMQ psoriasiforme dermatitis geïnduceerd. Daarnaast onderzochten we de effecten van IMQ op *ex vivo* humane huid verkregen van plastisch chirurgische operaties. Vervolgens onderzochten we de *in vivo* effecten van behandeling van psoriasis patiënten met ustekinumab (anti-IL-12/IL-23) op de expressie van NGF in niet-lesionale huid. Niet-lesionale huid werd met behulp van tapestripping getriggerd waarna bipten werden afgenomen voor start met ustekinumab en na 16 weken behandeling.

**Resultaten.** IMQ behandelde IL-23 KO muizen lieten een significante downregulatie zien van NGF expressie ten opzichte van IMQ behandelde wildtype muizen. In *ex vivo* humane huid veroorzaakte IMQ een stijging in NGF mRNA na 24 uur kweken ten opzichte van medium. In de ustekinumab patiëntengroep leidde tapestripping voor behandeling tot een grote toename van NGF. Echter na 4 weken behandeling met ustekinumab was er een significant lagere inductie van NGF na het tapestrippen.

**Discussie.** Deze resultaten geven aan dat het Th17/IL-23 systeem betrokken lijkt te zijn bij de inductie van NGF en dat er een rol voor NGF is als biomarker in psoriasis.

### P11. DYSHIDROSIS LAMELLOSA SICCA

**Yan Yin Chang<sup>1</sup>, Gerda van der Wier<sup>1</sup>, Michel van Geel<sup>2</sup>, Marcel F. Jonkman<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, Nederland, <sup>2</sup>Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht, Nederland*

Dyshidrosis lamellosa sicca (DLS) wordt gekenmerkt door luchtblaren en superficiële, lamellaire ontvelling van de handpalmen en voetzolen. Er is tot nu toe weinig bekend over deze ziekte. Het doel van deze studie is het in kaart brengen van de klinische, histopathologische, ultrastructurele en genetische aspecten van DLS.

**Methode.** Zes patiënten werden geselecteerd van de achtien DLS patiënten in onze database. Van deze zes pati-

ënten, hebben vier onze polikliniek bezocht en twee onze vragenlijst beantwoord. Drie patiënten met acral peeling skin syndrome (APSS) en drie patiënten met epidermolysis bullosa simplex (EBS) van de handen en de voeten namen deel aan onze studie ter vergelijking. Bij patiënten die onze polikliniek bezochten, werd een vragenlijst afgenomen. Bij hen werd tevens dermatologisch- en aanvullend onderzoek gedaan.

**Resultaten.** Bij alle patiënten ontstonden de symptomen tussen de vroege kinderjaren en volwassenheid, en deze bestonden uit blaren gevuld met lucht, nooit vocht, op de handpalmen en minder frequent op de voetzolen, gevolgd door superficiële, lamellaire ontvelling. Drie hadden klachten van een branderig gevoel, vier ervoeren pijn en twee hadden jeukklachten. Verergerende factoren waren frictie bij vijf, warme temperaturen bij vier en water/zeep contact bij twee patiënten. Vijf patiënten hadden hyperhidrosis plantaris en drie van hen hadden ook hyperhidrosis palmaris. Één patiënt is atopisch en geen van de patiënten had een mycose aan de handen of voeten. Familiair voorkomen is ongewoon, maar was bij één patiënt aangetoond. Histopathologisch bevond het slijtingsniveau zich in het stratum corneum (SC). Ultrastructureel werd er bij twee DLS patiënten premature corneodesmolyse gezien in het SC.

**Discussie.** DLS lijkt een entiteit te zijn en kan onderscheiden worden van gelijkende genodermatosen, in het bijzonder van APSS en EBS door middel van klinische en histopathologische kenmerken. Daarnaast zou DLS veroorzaakt kunnen worden door een premature lysis van de corneodesmosomen. Aangezien familiair voorkomen of ouderlijke bloedverwantschap zeldzaam zijn, lijkt DLS geen monogenetische genodermatose te zijn.

### P12. DE INCIDENTIE VAN MULTIEPELE BASAALCEL CARCINOMEN IN NEDERLAND

**S.C. Flohil<sup>1</sup>, S. Koljenovic<sup>2</sup>, E. de Vries<sup>3</sup>, T. Nijsten<sup>1</sup>**

*Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie, <sup>2</sup>Pathologie, <sup>3</sup>Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederland*

Het groeiende aantal patiënten met basaalcelcarcinomen (BCC) in Nederland is een toenemend gezondheidszorg probleem. Daarom willen wij, binnen een cohort van 2,500 patiënten met een eerste histologisch bevestigde BCC, analyseren hoeveel van deze patiënten binnen 5 jaar meerdere BCCs ontwikkelen.

**Methode.** Bij het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief werden de excerpenten van de eerste 2,500 patiënten van het jaar 2004 met een eerste histologisch bevestigde BCC geselecteerd. Hiervan voldeden 2,483 (99.3%) patiënten aan onze criteria. Zij werden tot 5 jaar na index BCC gevolgd voor de ontwikkeling van meerdere BCCs.

**Resultaten.** Van de 2,483 patiënten ontwikkelden 685 (27.7%) patiënten 2 of meer tumoren. De helft van de patiënten met multi-pele BCCs ontwikkelden deze tumoren binnen 1 jaar na index BCC. Meer dan 4/5 van deze groep (80.5%) presenteerden zich met multi-pele BCCs op index datum of binnen half jaar nadien. De 1, 3 en 5 jaar incidentie rates voor de ontwikkeling van multi-pele BCCs waren respectievelijk 13.894, 7.335 en 5.587 per 100,000 persoonsjaren met een

gemiddelde follow-up duur van 4.95 jaar. Vijf jaar na het eerste BCC was de prevalentie van het aantal patiënten met meerdere BCCs 6.4%.

**Discussie.** De incidentie rates voor multipole BCCs laten gedurende de 5 jaar follow-up een dalende trend zien, waarbij na 5 jaar (na index data) nog geen plateau fase is bereikt. Dit suggereert dat een percentage van de patiënten met één BCC, na 5 jaar nog een tweede tumor zal ontwikkelen. Op basis van de verhoogde kans op nog een BCC na een eerste BCC en om deze vroegtijdig te diagnosticeren stellen wij een minimale follow-up van drie jaar na het eerste BCC.

### P13. DESMOGLEÏNE 1 SPEELT EEN BELANGRIJKE ROL IN DE ADHESIE VAN BASALE EN SUPRA-BASALE KERATINOCYTEN

**G. van der Wier, G.F.H. Diercks, H.H. Pas, M.F. Jonkman**  
Centrum voor Blaarziekten, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Pemphigus is een auto-immuun blaarziekte die gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van autoantistoffen tegen desmogleïne (Dsg) 1 en/ of 3. Bij pemphigus foliaceus (PF) is de huid aangedaan en zijn de antistoffen gericht tegen Dsg1. In het geval van pemphigus vulgaris (PV) oris zijn de mucosae aangedaan en zijn de antistoffen gericht tegen Dsg3. Mucocutane PV wordt gekenmerkt door blaarvorming van zowel de huid als de mucosae, en de antistoffen zijn gericht tegen Dsg1 en Dsg3. De pathogenese van pemphigus is slechts gedeeltelijk opgehelderd. In deze studie wordt de afzonderlijke bijdrage van Dsg1- en Dsg3-antilichamen aan de pathogenese van acantholyse onderzocht.

**Methodie.** Klinisch gezonde huid van PF patiënten en PV oris patiënten werd onderzocht met behulp van immunofluorescentie en elektronenmicroscopie.

**Resultaten.** Gezonde huid van PF patiënten laat clustering zien van IgG, Dsg1 en PG in de onderste lagen van de epidermis. Op ultrastructureel niveau is er intercellulaire interdesmosomale verwijding, afname van het aantal en van de grootte van desmosomen aanwezig in eveneens de onderste lagen van de huid. Gezonde huid van PV oris patiënten laat clustering zien van IgG, Dsg3 en in mindere mate van plakoglobine (PG), maar niet van andere desmosomale componenten. Bovendien is er een sterke afname van de hoeveelheid Dsg3. Op ultrastructureel niveau zijn er echter geen afwijkingen zichtbaar.

**Discussie.** De intercellulaire interdesmosomale verwijding, afname van het aantal en de grootte van de desmosomen in de onderste lagen van de epidermis in PF huid en de afwezigheid van deze afwijkingen in PV oris huid, tonen dat

Dsg1 een belangrijke rol speelt in de onderlinge adhesie van keratinocyten in de onderste lagen van de epidermis. Dsg1 antilichamen leveren naast Dsg3 antilichamen dan ook een belangrijke bijdrage aan de suprabasale blaarvorming van de huid in mucocutane PV.

### P14. ONTWIKKELING VAN EEN METHICILLINE RESISTENTE STAPHYLOCOCCUS AUREUS INFECTIE HUIDMODEL VOOR EEN BETERE BEHANDELING VAN BRANDWOND PATIËNTEN

**E.M. Haisma<sup>1</sup>, M.H. Rietveld<sup>2</sup>, A de Breij<sup>1</sup>, P.H. Nibbering<sup>1</sup> en A. El Ghalbzouri<sup>2</sup>**

*Afdeling <sup>1</sup>Infectieziekten, <sup>2</sup>Huidziekten, LUMC, Leiden*

Bacteriële infecties zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij brandwond patiënten. De bacteriën op het wondoppervlak reageren veelal niet op de gangbare antibiotica omdat ze zich in een biofilm bevinden. Het doel van deze studie is het ontwikkelen van een brandwond infectie huidmodel, ten einde de interacties tussen bacteriën (in de biofilm) en de verwonde huid te kunnen bestuderen. Tevens werd in dit model het effect van experimentele antimicrobiële strategieën onderzocht.

**Methoden.** Gereconstrueerde huidequivalenten worden verwond met vloeibare stikstof en vervolgens geïnfecteerd met een biofilm vormende methicilline resistente *Staphylococcus aureus*. Na 48 uur wordt de wondmorfologie [immuno(histochemie)], bacterieoverleving (microbiologie) en huidrespons (ELISA) geëvalueerd. Experimentele peptiden worden geselecteerd om behandel methoden te testen.

**Resultaten.** In de verwonde huid is wondgenezing te zien aan de hand van migrerende cellen over het wondbed. Verder worden ook de factoren K16 en K17 hoog tot expressie gebracht. Op de geïnfecteerde huid groeien de gehechte bacteriën (van  $1 \times 10^2$  bacteriën) per (thermisch verwond) huidconstruct na 48 uur uit tot  $1 \times 10^7$  bacteriën. Als gevolg van de infectie produceren de huidconstructen pro-inflammatoire cytokines (IL-6 en IL-8) en antimicrobiële peptiden (hBD-2 en -3). Geïnfecteerde huidconstructen behandeld gedurende 24 uur met het een synthetisch antimicrobiële peptide vertonen een significante remming op de bacteriegroei, terwijl maden secreet de biofilm oplost zonder de bacteriën te doden.

**Discussie.** De brandwond infectie huidmodel kan gebruikt worden voor het bestuderen van de effecten van infectie en verwonding van de humane huid. Daarnaast is dit model geschikt om effecten van nieuwe antimicrobiële strategieën te testen en te ontwikkelen wat kan bijdragen aan betere behandeling van patiënten met brandwond infecties.