

01

Volume 22 | nummer 01 |
januari 2012

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

Dermatologie & Venereologie

INTERVIEW

ARTIKELN

VERENIGING

DERMATOLOGIE IN BEELD

TEST UW KENNIS

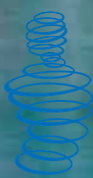
HUID, SEKS EN CURIOSA

JAARVERGADERING NVED

GASTREDACTEUR NVED

DR. E.F. KNOL

NVDV



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

G.W.V. HASELEN

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

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

HOOFDREDACTIE

Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur

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. 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 PROEFSCHRIFTEN

Dr. P.G.M. van der Valk

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDACTIEADRES

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

OPLAG

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2012 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 195,- per jaar. Studenten € 165,- per jaar.
Buitenland € 315,- 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://portaal-ntdv.nl>

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD

Vooruitblik van de hoofdredacteur 2

INTERVIEW

Afscheidsinterview met de hoofdredacteur 3

ARTIKELN

Redactioneel commentaar op de volgende twee artikelen 7

Shift in incidentie van meest gestelde ((pre)maligne) dermatologische diagnoses 7

Oncologie in de perifere dermatologische praktijk 11

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Vaseline 18

DERMATOSCOPIE

20

VERENIGING

De (on)zekere toekomst van de dermatoloog 22

Pathophysiology and prevention of photoaging: the role of melanin, reactive oxygen species and infiltrating neutrophils 24

Over kielzog en oogkleppen; 27

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een dikke lip 30

TEST UW KENNIS

31

HUID, SEKS EN CURIOSA

Geurvertoon 33

BOEKBESPREKING

Handboek Flebologie: diagnostiek en behandeling van veneuze ziekten 39

JAARVERGADERING NVED

Programme 42

Abstracts 45

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij van Christian van Haselen
Olieverf op doek 70 x 80 cm. Impressie van een gracht in Amsterdam met uitzicht op de Zuiderkerk

*Thema voor 2012: kunstwerken door dermatologen.
Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld een schilderij of beeld, dat wij op de cover af kunnen beelden?
Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte beschrijving naar hans.groen@dchg.nl*

VOORWOORD

Vooruitblik van de hoofredacteur

We staan op de schouders van onze voorgangers, dus allereerst een woord van dank aan Pieter van der Valk. Pieter heeft immers de basis gelegd voor de huidige vormgeving, inhoud en organisatiestructuur van het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. Vrij als het vrij kon zijn, precies als het precies moest zijn en altijd laagdrempelig in het contact naar anderen. Complimenten, want ons tijdschrift floreert als nooit tevoren en enthousiasmeert steeds meer NVDV-leden om kwalitatief hoogstaande artikelen aan te leveren. Wat dat betreft kom ik in een gespreid bed terecht en hoef ik alleen mijn best te doen de ingezette lijn te continueren. Daar zal ik mij de komende jaren voor inzetten.

Wat kunt u in het komende jaar verwachten? Vanzelfsprekend de vaste rubrieken met originele artikelen (toen *Shift in incidentie van meest gestelde ((pre)maligne) dermatologische diagnoses* werd aangeboden en geaccepteerd, was overigens nog niet bekend dat ik de nieuwe hoofredacteur zou worden...), leerzame ziektegeschiedenissen, dermatochirurgie, referaat, vereniging, onderzoek van eigen bodem, dermatologie in beeld en test uw kennis. De (waarschijnlijk meest gelezen) rubriek huid, seks & curiosa zal begin 2012 helaas aflopen. Sommige rubrieken zijn de laatste jaren wat minder aan bod gekomen dan u van ons gewend was; de desbetreffende redactieleden hebben reeds aangeboden om deze nieuw leven in te blazen. Aarzel niet om hiervoor materiaal te blijven aanleveren: uw collega's zijn u dankbaar als u kennis, nieuwtjes en

leuke dermatologische weetjes met hen wil delen! Daarnaast de wisselende themanummers van onder andere de NVDV Dermatologendagen, de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie en de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie. Ook houden we u op de hoogte van de grote uitdagingen voor 2012: de invoering van de DOT, de al dan niet vergoede C2 varices en het feit dat dit jaar veel dermatologen overschakelen van een papieren naar een elektronisch patiëntendossier. Wat zijn de zegeningen, wat zijn de zorgen en hoe kunnen die verholpen c.q. vermeden worden?

De populaire serie Dermatoscopie van Nicole Kukutsch krijgt gelukkig een vervolg en Petra Dikrama zal een interessante en vooral ook praktische serie over dermatopathologie gaan verzorgen. De NVDV Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie is inmiddels voortvarend van start gegaan met een serie over middelen uit de oude doos, variërend van alcohol tot zwavel. In dit nummer de eerste bijdrage over vaseline. En Frans Meulenberg zal weer inspirerende en verrassende raakvlakken met de dermatologie bespreken in een nieuwe column.

Mede namens de overige redactieleden en medewerkers van DCHG medische communicatie wens ik u een gezond, gelukkig en leerzaam 2012!

W. Peter Arnold

INTERVIEW

Afscheidsinterview met de hoofdredacteur

A. Houmes

Wetenschapsjournaliste, DCHG, Haarlem

Correspondentieadres:

A. Houmes, MSc

DCHG Medische Communicatie

Hendrik Figeeweg 3G-20

2031 BJ Haarlem

E-mail: antjehoumes@gmail.com

Het is *time for a change*. Na zes jaar hoofdredacteur geweest te zijn vindt Pieter van der Valk het tijd om die functie neer te leggen en plaats te maken voor een opvolger.

Waarom werd u in 2006 hoofdredacteur?

Ik werd ervoor gevraagd. Ik zat al tien jaar in de hoofdredactie en Ton de Groot vroeg me om hem op te volgen, en ik dacht na enige aarzeling: ik doe het. Dat was omdat ik vind dat je iets voor 'het geheel', de NVDV, moet doen. Ik vind dat iedere dermatoloog zijn deel moet doen. Het zou goed zijn als iedereen zo dacht. Bovendien sprak het redactiewerk me aan en zag ik mogelijkheden er wat van te maken.

Hoe kijkt u terug op die eerste jaren?

Nou, ik had het me niet gerealiseerd dat het zoveel werk zou zijn. Het was in het begin een behoorlijke kluif, zeker omdat de teksten vaak niet goed aangeleverd werden en er weinig ondersteuning was vanuit de uitgeverij, destijds Reed Elsevier. De Groot had altijd echt heel veel zelf gedaan, kwam ik toen achter, maar ik had op termijn niet die tijd en energie die hij erin stak. De eerste gedachte die ik had was: hoe maak ik dit behapbaar voor mezelf – en eventuele opvolgers.

En hoe werd het behapbaar, wat is er veranderd?

Wat hierbij een belangrijke rol heeft gespeeld is dat we op mijn initiatief in 2009 naar een andere uitgever gegaan zijn, die meer betrokken is bij het redactionele proces. Dat is een goede greep geweest. Het bureausecretariaat ligt nu bij de uitgeverij, zij leveren veel ondersteuning, bijvoorbeeld door het bijhouden van een statuslijst met daarin de stand van zaken van alle artikelen die in de pijplijn zitten.



WIE IS PIETER VAN DER VALK

- Geboren op 27 mei 1955 te Haarlem
- Studeerde van 1974 tot 1982 geneeskunde aan de Universiteit van Groningen
- Promoveerde in 1984 bij prof. E. Bleumink en dr. J. Nater op het proefschrift *Water vapour loss measurements on human skin* aan de Universiteit van Groningen
- Werd opgeleid tot dermatoloog in het UMC Groningen en werd in 1988 in het specialistenregister ingeschreven
- Ging daarna een jaar naar San Francisco voor een post-doctoral fellowship dermatologie aan de University of California
- Was tussen 1989 en 1992 stafid dermatologie aan het UMC Groningen
- Vertrok in 1992 naar de afdeling dermatologie van het UMC St Radboud te Nijmegen en is daar nu chef de clinique en heeft als aandachtsveld milieu- en arbeidsdermatologie
- Zit voor de NVDV in diverse werkgroepen en (richtlijn)commissies
- Maakte vanaf 1996 deel uit van de hoofdredactie van het NTvDV, en was vanaf 2006 tot 2012 hoofdredacteur van dit tijdschrift
- Is vice-voorzitter van de Medisch Ethische Commissie 'CMO Regio Arnhem-Nijmegen'
- Is getrouwd, woont in Plasmolen en heeft vier kinderen

Het leek me goed om de kopijstroom ook inzichtelijker te maken voor auteurs, reviewers en de redactie. Internationale wetenschappelijke tijdschriften hebben dat natuurlijk ook, via een inlog op een website kun je de status van het artikel zien. Ons plan was om een dergelijke website op te zetten waarop de status en het artikel zelf te bekijken was. De site is er, maar ik vind dat het niet heel goed van de grond gekomen is. Misschien heeft dat te maken met het feit dat we een niet al te grote investering konden doen en dat is wel nodig wil je het professioneel aanpakken.

Welke andere ambities had u?

Twee dingen vond ik belangrijk, maar die gingen tegelijk ook lastig samen. Aan de ene kant wilde ik een hogere wetenschappelijke status maar aan de andere kant wilde ik het blad ook lezenswaardiger maken.

Om het blad toegankelijker te maken, zijn er naast de wetenschappelijke artikelen ook nieuwe rubrieken opgenomen met kortere stukken zoals over promoties, interviews, de rubrieken 'Dermatologie in beeld' en 'Test uw kennis', en nieuws vanuit het bestuur. Binnenkort volgt een rubriek Dermatopathologie, in navolging op de serie Dermatoscopie. Ontzettend leuk en leerzaam. Ik denk dat het gelukt is om het blad toegankelijker te maken: het ziet er aantrekkelijk uit en het leest makkelijk weg. Het is nu echt een verenigingsblad.

Over die wetenschappelijkheid, was het opnemen van het NTvDV in Pubmed inderdaad 'gedoemd om te mislukken' zoals u in uw laatste editorial schreef?

Niet vooraf denk ik, we hebben het een kans gegeven en geprobeerd, maar kregen ons verzoek gelijk terug. Meestal krijg je tips mee om een tweede keer meer kans te maken, maar die kregen we ook niet eens. Ik denk dat we deze ambitie naast ons neer moeten leggen. Er zijn maar weinig Nederlandse bladen die via Pubmed te lezen zijn, ik kan zo gauw alleen het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* bedenken. Als je ervoor kiest om het tijdschrift echt een verenigingsblad te laten zijn, dan moet je je realiseren dat het het minder aantrekkelijk wordt voor de internationale wetenschap.

Waarom schreef u niet voor elk nummer een editorial?

Ik vind het goed om een editorial te schrijven als er echt iets verandert in het blad, of als je wilt terugblikken zoals ik deed in het vorige nummer. Sommige bladen hebben elk nummer een voorwoord van de hoofdredacteur, dan denk ik: wat lees ik nu. Vaak komt het dan neer op het bespreken van de inhoud, een soort uitgebreide inhoudsopgave. Ik vind dat je echt iets te vertellen moet hebben in je editorial, het moet niet iets gratuits krijgen.

Wat deed u de laatste jaren anders dan in het begin?

Vroeger besteedde ik meer tijd aan het tijdschrift, zeker een avond per week. Onder andere doordat de uitgeverij, waar we drie jaar geleden naar overstapten, veel ondersteuning geeft, is dat minder

geworden, maar ook dat de bijdragen beter worden aangeleverd.

En ach, er gaat weleens iets fout. Vroeger baalde ik daar heel erg van, maar nu kan ik dat beter relativeren en ben ik er minder gevoelig voor. Het is jammer als er een taalfout in een artikel staat of iets niet goed leesbaar is, maar er is altijd een mogelijkheid om iets te verbeteren. Dat moet je ook vasthouden, je moet het steeds beter willen doen.

Soms kan iemand iets erg op de man spelen, dan kan ik weleens een nachtje slecht slapen, maar dat gebeurt zelden. En je deelt je verantwoordelijkheid hè, met je redactie en de rubrieksredacteurs.

Waar bent u niet aan toegekomen, maar had u wel graag gerealiseerd?

Wat me goed had geleken is om alle onderwerpen binnen de dermatologie op zijn tijd aan de orde te laten komen. Natuurlijk weet je als hoofdredacteur wel welke onderwerpen in de laatste nummers stonden, en voorkom je dat er in twee nummers achter elkaar hetzelfde onderwerp aan de orde komt. Maar misschien is het een idee om de inhoud op een bepaalde manier structureel bij te houden. Ik weet niet of dit realistisch is en of het niet een te groot karwei is voor een hoofdredacteur, maar wellicht is dat iets wat een extern iemand kan doen. En, wie weet is het ook een idee om in het tijdschrift al op te nemen welke artikelen over welke onderwerpen al bij de redactie liggen. Dat geeft inzicht in het proces.

Iets anders wat ik graag zou zien is e-learning gekoppeld aan de artikelen, bijvoorbeeld aan de stukken over de rubrieken 'Artikelen' of 'Test uw kennis'. Dat zou echt een leuke aanvulling zijn, maar vragen zoals 'wie borgt de kwaliteit' et cetera moeten goed overdacht worden.

En als laatste lijkt het me goed om het tijdschrift digitaal te ontsluiten, dat het via internet te lezen is. Maar ook lijkt het me prachtig als met een eenvoudige zoekmachine alle jaargangen te doorzoeken zijn op trefwoorden. Deze zaken maken het tijdschrift nog aantrekkelijker om erin te publiceren denk ik.

Zijn er dingen die u uw opvolger op het hart drukt?

Voor het tijdschrift is continuïteit vreselijk belangrijk. Daarom is het verstandig om degenen die deze continuïteit waarborgen goed te verzorgen: de auteurs, de NVDV, de lezers, maar ook de sponsors. Het tijdschrift is kwetsbaar en afhankelijk van hen, daarom is het goed onderhouden van de contacten heel belangrijk. Je moet sympathiek tegenover de auteurs, zij doen het toch maar, vind ik - en respect hebben voor je lezers.

Ook is het belangrijk om een goede balans te vinden tussen de tijd en energie die je erin steekt. Je moet niet alles zelf willen doen, maar taken delegeren naar bijvoorbeeld de rubrieksredacteurs, die gelukkig zelf ook pro-actief betrokken zijn. En wees kritisch, lees de artikelen goed door die je op je bordje krijgt. Overigens heb ik alle vertrouwen in mijn opvolger.

Waarom stopt u eigenlijk als hoofdredacteur?

Dat is om de uurtjes die het kost. Die zou ik graag anders besteden en ik wil met deze beslissing voorkomen dat het tijdschrift niet de aandacht krijgt die het verdient. Ik ging me bijna schuldig voelen dat ik te weinig tijd besteedde aan het tijdschrift, dat is niet goed.

Daarbij komt dat je niet te lang op een plek moet zitten, zes jaar op een plek is ruim voldoende. Alle functies binnen de vereniging moeten gedaan worden, maar niet te lang door dezelfde persoon. Doorstroming is belangrijk en het moet aantrekkelijk zijn om over te nemen, er moeten mensen staan te trappelen. Ik heb mijn best gedaan om het hoofdredacteurschap zo in te richten dat het aantrekkelijk en behapbaar was voor mijn opvolger. En nu sta ik te trappelen om iets anders te gaan doen.

En wat wordt 'dat anders'?

Het komt er op neer dat ik meer tijd kan besteden aan commissies en werkgroepen waar ik al in zit, binnen de NVDV en het ziekenhuis. Ik ben betrokken bij richtlijnontwikkeling, zoals het off-label gebruik van medicijnen, handeczeem en diagnostiek geneesmiddelenreacties. In het UMC St Radboud doe ik ook het een en ander, en je merkt dat je beperkt bent qua energie. Dat merk ik wel, ik herinner me nog uit de tijd dat ik promoveerde: ik liep tien keer per dag de trap op en dacht bij mezelf: ik word nooit moe. Die onbegrensde energie, dat is toch wel voorbij [lachend] dus moet ik prioriteiten stellen.

U zit ruim twintig jaar in het vak. Tot welke nieuwe inzichten heeft dat geleid?

Denkend over de dermatologie in Nederland komen

thema's als competitie en transparantie bovendrijven. Binnen de dermatologie, met name in de academie, zijn we vaak elkaars concurrenten. Dat leidt soms tot onoprechtheid, maar ik ben voor transparantie en samenwerking. Ook al lijkt dat in de eerste instantie niet in je eigen voordeel te zijn, ik denk dat het niveau met een goede samenwerking gebaad is. Maar begrijp me goed: loon naar werken is prima, maar dus geen ellebogenwerk. Talent komt toch wel bovendrijven.

Daarnaast pleit ik ook voor een betere balans tussen vorm en inhoud. Soms lijkt het net een show, zoveel aandacht is er voor de verpakking, dat viel me op tijdens de EADV. Het is jammer dat op congressen vaak dezelfde verhalen voorbijkomen en dat medicijnen die aantrekkelijk zijn voor de industrie, ongeacht de patiëntvriendelijkheid en effectiviteit, veel aandacht krijgen. En ja, we leven in een kapitalistische wereld, dat is ook niet erg, maar naast de Coca Cola's moet er binnen de dermatologie ook aandacht zijn voor de huismerken. Er is geen revolutie nodig, maar in de marges kan het wel beter. Laten we oog houden voor de inhoud.

Iets anders wat ik zelf onvoldoende heb gedaan, maar wat denk ik wel heel goed is, is om te bedenken wat je wil met je carrière en om een rode draad te definiëren. Ik heb het gevoel dat mensen die een duidelijk doel voor ogen hebben een beter resultaat boeken. Je hoeft niet perse op één onderwerp te focussen, je kunt het ook in de breedte zoeken, als je maar weet wat je wilt bereiken. Als jonge dermatoloog is dat lastig kan ik me voorstellen, misschien ligt daar een taak voor de de leidinggevenden en opleiders om hen meer helpen met het kiezen van een pad.

ARTIKELLEN

REDACTIONEEL COMMENTAAR OP DE VOLGENDE TWEE ARTIKELLEN

Deze artikelen zijn kort na elkaar aangeboden en betreffen beide een retrospectieve analyse van dermato-oncologische casuïstiek in de perifere praktijk. Het artikel van Friedeman en Arnold toont de toegenomen incidentie van huidmaligniteiten tussen 2002 en 2010 en het artikel van Hoving en Blanken wijst vooral op de forse werkbelasting (data 2009/2010) voor dermato-oncologie en op het belang van regelmatige evaluatie van het beleid ten aanzien van dermatologische maligniteiten. Bij dit laatste zijn de NVDV-richtlijnen basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, actinische keratosen en melanoom behulpzaam (<http://www.huidarts.info/documents/?cid=1>).

Wat vooral duidelijk wordt uit de artikelen is het toegenomen belang van de oncologie in de moderne dermatologische praktijk. Om aan de zorgvraag te voldoen is voldoende capaciteit en expertise nodig. De opleidingsklinieken hebben op deze ontwikkeling ingespeeld. Voldoende goed opgeleide dermatologen lijken te worden afgeleverd om aan de gestaag groeiende vraag naar dermato-oncologische zorg te voldoen.

Een doelmatige inrichting van de dermato-oncologische zorg, zowel wat betreft diagnostiek als behandeling, is hierbij noodzakelijk om de kosten niet te hoog te laten oplopen.

Kosteneffectiviteits- en utiliteitsonderzoek zou bij het doorontwikkelen van richtlijnen in de toekomst behulpzaam kunnen zijn. De dermatoloog kan qualitate qua een belangrijke rol spelen bij het verlenen van doelmatige zorg. Mede door de toegenomen incidentie van huidmaligniteiten verandert het vakgebied. Hoewel vanuit historisch perspectief het goed te verdedigen valt de subdiscipline 'Venereologie' in de naamgeving van onze vereniging en van ons tijdschrift op te nemen, doet zich de vraag voor of de vlag 'Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie' en 'Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie' nog de lading dekt. In veel centra is het aandeel van de venereologie in de praktijkvoering verwaarloosbaar.

Van belang lijkt ook het vinden van een nieuw evenwicht tussen de meer algemeen-dermatologische zorgvraag en de zorgvraag die op ons afkomt door veranderingen samenhangend met de toegenomen vraag naar zorg voor huid(pre)maligniteiten. Een balans tussen het beschouwende deel en het meer praktische deel is gewenst, waarbij vanzelfsprekend ruimte moet worden gelaten voor verschillen in aandachtsvelden van professionals en klinieken.

Namens de redactie
P. van der Valk

Shift in incidentie van meest gestelde ((pre)maligne) dermatologische diagnoses

Een retrospectieve studie van 2002-2010 in de regio Gelderse Vallei

F.M. Friedeman¹, W.P. Arnold²

¹ Keuze-coassistent dermatologie juni 2011

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede-Wageningen

Correspondentieadres
Dr. W. Peter Arnold
Polikliniek Dermatologie
Ziekenhuis Gelderse Vallei
W. Brandtlaan 10
6716 RP Ede
E-mail: arnoldp@zgvl.nl

INLEIDING

Het toenemend aantal mensen met huidkanker wordt een steeds grotere belasting voor met name dermatologen. Enige jaren geleden is in dit tijdschrift een artikel verschenen met de toepasselijke titel *De epidemiologie van huidkanker: zorg om de zorg*.¹ Hierin werden de incidentiecijfers en risicofactoren besproken van het basaalcelcarcinoom (BCC), het plaveiselcelcarcinoom (PCC) en melanoom in Nederland. Het aantal jaarlijks gediagnos-

ticeerde huidtumoren ligt waarschijnlijk veel hoger aangezien de cijfers voor BCC alleen gebaseerd zijn op de eerste histologisch bevestigde BCC van patiënten woonachtig in het zuidoosten van Nederland en multiple BCC's niet zijn meegeteld.

Het doel van deze studie is te onderzoeken hoe de trend is geweest in de incidentie van huidkanker (BCC, PCC en melanoom) in de regio Gelderse Vallei (Ede, Wageningen, Bennekom, Renkum, Veenendaal, Renswoude, Rhenen, Lunteren en Barneveld) van 2002 tot en met 2010. Dit geografisch relatief grote gebied met een populatie van ongeveer 300.000 inwoners kan omschreven worden als centraal Nederland. Daarnaast wilden we tevens onderzoeken of en welke veranderingen er zijn opgetreden in de incidentie van de meest gestelde aandoeningen in de dermatologische polikliniek in de Gelderse Vallei van 2002 tot en met 2010.

METHODE

Het betrof retrospectief dataonderzoek waarbij gebruik werd gemaakt van de diagnosecoderingen. Sinds 1 januari 1999 wordt er in de Gelderse Vallei op de afdeling Dermatologie gewerkt met de dermato-venereologische diagnoselijst conform de ICD-9 en de ICD-10. Bij iedere nieuwe patiënt wordt de diagnose gecodeerd volgens het geldende systeem, waarna deze wordt geregistreerd. Deze diagnoses worden pas gecodeerd nadat de diagnose ook met PA-onderzoek is vastgesteld. Tevens kan uit de jaarrapporten worden opgemaakt hoeveel nieuwe patiënten er per jaar op de polikliniek dermatologie zijn geweest. Allereerst werd per jaar (van 2002-2010) vastgesteld hoeveel patiënten een bepaalde diagnose (DBC-code) kregen. Per jaar werd daarna de incidentie berekend. Onder incidentie wordt in dit geval het aantal patiënten met een nieuw gediagnosticeerde aandoening per 1000 nieuwe patiënten

per jaar verstaan. De trend werd weergegeven in een tabel (met rankering) en grafiek. Tevens werd van het BCC, SCC en het melanoom ook de incidentie berekend en weergegeven in tabel en grafiek van 2002 tot en met 2010.

RESULTATEN

In 2002 waren er 9.696 nieuwe patiënten op de polikliniek dermatologie in de Gelderse Vallei. Dit aantal steeg naar 11.043 nieuwe patiënten in 2010. In 2005 tot 2006 was er een lichte daling te zien van 10.346 nieuwe patiënten in 2005 naar 10.032 nieuwe patiënten in 2006. Ook in 2009 en 2010 was er een lichte daling te zien van respectievelijk 11.179 naar 11.043 nieuwe patiënten.

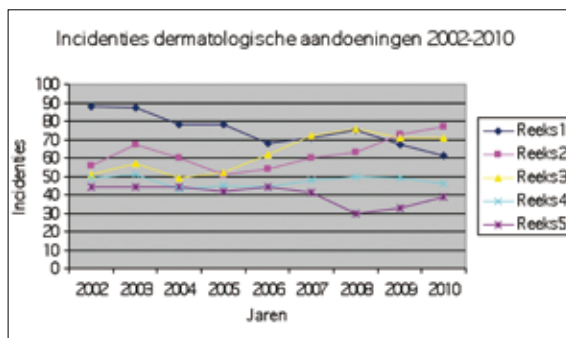
In tabel 1 staan de incidenties van de elf meest gestelde diagnoses van 2002 tot 2010. Hierbij wordt per jaar de rankering weergegeven, zodat goed duidelijk wordt hoe het verloop is in de jaren. De grootste stijging in rankering betreft het basaalcelcarcinoom. Deze aandoening stijgt van een zesde plek in 2002 naar een tweede plek in 2010.

In de figuren 1 en 2 worden de incidenties per aandoening weergegeven. De incidentie van actinische keratose stijgt van 51 naar 71. Verder is duidelijk de toename van de incidentie van het basaalcelcarcinoom zichtbaar, van 42 naar 76. De incidenties van de overige aandoeningen blijven redelijk stabiel van 2002 tot 2010.

De incidenties van de dermatologische maligniteiten staan weergegeven in tabel 2 en verder in de figuren 3, 4 en 5. De incidentie van het basaalcelcarcinoom is zoals eerder vermeld gestegen van 42 naar 76. De incidentie van het PCC stijgt van 2,3 naar 3,4. Hierbij wordt wel een lichte daling gezien in 2004 en in 2009. De incidentie van het melanoom stijgt van 2,6 naar 4,2. Hierbij wordt een lichte daling in incidentie gezien in 2006 en 2009.

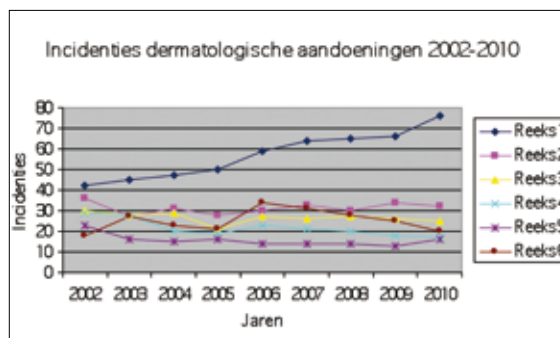
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Varicosis	1 (88)	1 (87)	1 (78)	1 (78)	1 (68)	2 (71)	2 (75)	3 (67)	4 (61)
Naevus naev.	2 (56)	2 (67)	2 (60)	3 (51)	4 (54)	4 (60)	4 (63)	1 (73)	1 (77)
Act. ker.	3 (51)	3 (57)	3 (49)	2 (52)	2 (62)	1 (72)	1 (76)	2 (71)	3 (71)
Verruca seb.	4 (49)	4 (51)	6 (43)	5 (45)	5 (44)	5 (48)	5 (50)	5 (49)	5 (46)
Atopisch eczeem	5 (44)	6 (44)	5 (44)	6 (42)	6 (44)	6 (41)	6 (30)	7 (33)	6 (39)
BCC	6 (42)	5 (45)	4 (47)	4 (50)	3 (59)	3 (64)	3 (65)	4 (66)	2 (76)
Psoriasis	7 (36)	9 (27)	7 (31)	7 (28)	8 (30)	7 (33)	7 (30)	6 (34)	7 (32)
Acne	8 (30)	7 (28)	8 (29)	8 (21)	9 (27)	9 (26)	9 (27)	8 (26)	8 (25)
Verruca vulg.	9 (29)	8 (28)	10 (20)	10 (19)	10 (23)	10 (21)	10 (20)	10 (18)	10 (17)
Seb. eczeem	10 (23)	11 (16)	11 (15)	11 (16)	11 (14)	11 (14)	11 (14)	11 (13)	11 (16)
Eczeem nno	11 (18)	10 (27)	9 (23)	9 (21)	7 (34)	8 (31)	8 (28)	9 (25)	9 (20)

Tabel 1. Rangorde en incidenties (aantal nieuwe patiënten met een bepaalde diagnose per 1000 nieuwe patiënten per jaar) van de meest voorkomende dermatologische aandoeningen in de Gelderse Vallei van 2002-2010.



Figuur 1. Incidenties (aantal nieuwe patiënten met een bepaalde diagnose per 1000 nieuwe patiënten per jaar) van de meest voorkomende dermatologische aandoeningen in de Gelderse Vallei van 2002-2010.

Reeks 1. Varicosis
Reeks 2. Naevus naevocellularis
Reeks 3. Actinische keratose
Reeks 4. Verruca seborrhoica
Reeks 5. Atopisch eczeem



Figuur 2. Incidenties (aantal nieuwe patiënten met een bepaalde diagnose per 1000 nieuwe patiënten per jaar) van de meest voorkomende dermatologische aandoeningen in de Gelderse Vallei van 2002-2010.

Reeks 1. BCC
Reeks 2. Psoriasis
Reeks 3. Acne
Reeks 4. Verruca vulgaris
Reeks 5. Seborroisch eczeem
Reeks 6. Eczeem nno

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
BCC	42	45	47	50	59	64	65	66	76
PCC	2,3	2,8	1,7	2,0	1,7	2,8	3,5	2,3	3,4
MM	2,6	2,4	3,4	3,8	2,7	3,6	4,8	3,6	4,2

Tabel 2. Incidenties (aantal nieuwe patiënten met een bepaalde diagnose per 1000 nieuwe patiënten per jaar) van dermatologische maligniteiten van 2002-2010 in de Gelderse Vallei.

DISCUSSIE

Uit dit onderzoek blijkt dat de incidentie van het basaalcelcarcinoom in de regio Gelderse Vallei bijna verdubbeld is van 2002 tot 2010. Ook de incidenties van het plaveiselcelcarcinoom en van het melanoom nemen toe in deze periode. Verder is ook de incidentie van actinische keratose flink gestegen.

Dit onderzoek kan geen uitspraak doen over de oorzaak of oorzaken van de toenemende incidentie van (pre)maligniteiten. De toename van de incidentie hangt mogelijk voor een groot deel samen met overdadige en intermitterende blootstelling aan zonlicht in de jeugd bij mensen met een blanke huid sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw. Tevens is er sindsdien beslist ook sprake van een beperkte bijdrage door andere bronnen van ultraviolette straling, zoals via hoogtezon en zonnebank. Het dunner worden van de ozonlaag heeft mogelijk ook een incidentieverhogend effect. Verder hangt de toename in de incidentie vanzelfsprekend samen met de toenemende vergrijzing in geheel Nederland. Last but not least kan het zijn dat de toename van incidenties is ontstaan doordat de bevolking meer bewust is geworden van het voorkomen van huidkanker en zich daarom ook vaker laat controleren.

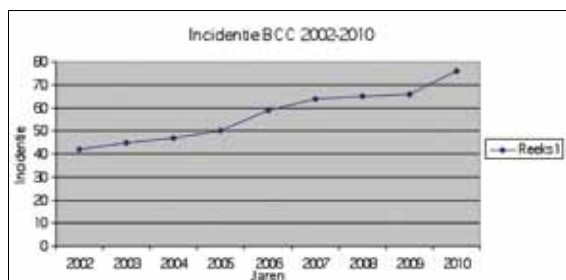
VERGELIJKING MET DE LITERATUUR

In de literatuur wordt ook beschreven dat er duidelijk een stijging is in de incidentie van huidkanker

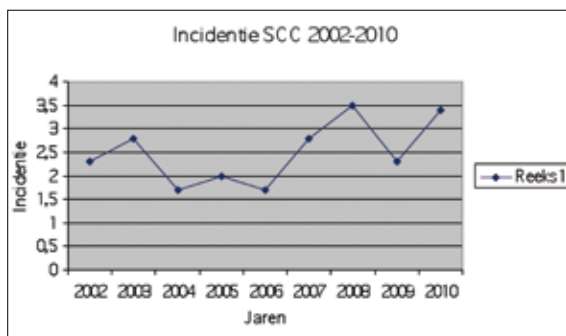
en de voorlopers daarvan. Zo is de incidentie van actinische keratosen in Nederland in het CFH-rapport uit 2005 geschat op circa 112.500 patiënten per jaar.² Dit was toen 0,7% van de gehele bevolking. Op basis van voorspellingen uit Nederlands onderzoek naar de incidentie van huidkanker werd daarbij aangenomen dat er een jaarlijkse stijging van 5,2% in de incidentie van actinische keratose zal zijn.³ In 2005 kregen echter 538 patiënten in onze regio de diagnose actinische keratose, dus uitgaande van een adherentiegebied van 300.000 personen 0,18% van de bevolking. Aangezien het onbekend is hoeveel mensen met een actinische keratose medische hulp zoeken en hoeveel procent hiervan volledig door de huisarts wordt behandeld, is vergelijking met de literatuur helaas niet goed mogelijk.

Omdat het BCC in Nederland niet is opgenomen in de landelijke kankerregistratie, ontbreken exacte cijfers over de incidentie. In 2005 werden in de PALGA-database 25.000 nieuwe BCC's geregistreerd. Geëxtrapoleerde data geven aan dat tussen 1973 en 2008 de voor leeftijd gecorrigeerde incidentieratio's ongeveer verdrievoudigden van 40 tot 148 per 100.000 mannen en van 34 naar 141 in vrouwen. In de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder bedroeg de prevalentie 5,4%.⁴ Omdat verondersteld mag worden dat bij nogal wat superficiële BCC's geen histologie wordt verricht, is de daadwerkelijke incidentie waarschijnlijk hoger. De incidentie stijgt in de westerse wereld met 4% per jaar.⁵

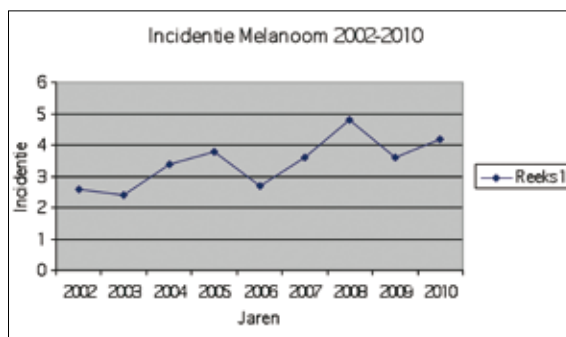
Op grond van de huidige trends wordt een aanzienlijke stijging van de incidentie van melanoom in Nederland verwacht in de komende jaren. Een verwachte stijging van 1.406 patiënten in 2000 (= 0,009% van de bevolking) naar 2.300 patiënten in 2015. De stijging bij mannen zou ongeveer 5% per jaar kunnen bedragen en bij vrouwen 4%.⁶ In de regio Gelderse Vallei kregen in 2010 al 46 patiënten een melanoom, met andere woorden 0,015% van de bevolking.



Figuur 3. Incidenties (aantal nieuwe patiënten met een bepaalde diagnose per 1000 nieuwe patiënten per jaar) van het basaalcelcarcinoom in de Gelderse Vallei van 2002-2010.



Figuur 4. Incidenties (aantal nieuwe patiënten met een bepaalde diagnose per 1000 nieuwe patiënten per jaar) van het plaveiselcelcarcinoom in de Gelderse Vallei van 2002-2010.



Figuur 5. Incidenties (aantal nieuwe patiënten met een bepaalde diagnose per 1000 nieuwe patiënten per jaar) van het melanoom in de Gelderse Vallei van 2002-2010.

STERKE PUNTEN EN BEPERKINGEN

In de literatuur zijn weinig studies over de incidentie van dermatologische aandoeningen beschreven. Met dit onderzoek wordt een goed overzicht gegeven van de incidenties van de meest gestelde diagnoses bij het vakgebied dermatologie. Omdat het onderzoek de incidenties over een tijdsspanne van negen jaar weergeeft, wordt de trend goed duidelijk. Er is gebruikgemaakt van een gecodeerde database waardoor de gegevens valide zijn.

Dit onderzoek geeft goed weer wat de veranderingen zijn van de dermatologische oncologie op de polikliniek huidziekten in de Gelderse Vallei en omstreken. Echter bij andere specialismen, zoals de algemene chirurgie en kno, worden ook regelmatig dermatologische oncologische patiënten gediagnosticeerd en behandeld. Met dit onderzoek krijgen we dus een goed beeld van deze veranderingen bij de dermatoloog in een algemene praktijk, maar de overall toename geeft het niet weer.

We hebben de incidentie berekend door het aantal nieuwe patiënten met een bepaalde aandoening te delen door het totaal aantal nieuwe patiënten. Omdat we geen gegevens tot onze beschikking hadden van het totale aantal individuele patiënten per jaar, konden we de incidentie niet berekenen met het totale aantal patiënten (sommige patiënten hebben immers meer dan één diagnose).

We kunnen concluderen dat op de polikliniek dermatologie van Ziekenhuis de Gelderse Vallei in het afgelopen decennium een substantiële toename te zien is in de incidentie van actinische keratose, het basaalcelcarcinoom, het plaveiselcarcinoom en het melanoom. Het is jammer dat de NVDV de diagnoseregistratie niet langer als kwaliteitsindicator bij visitaties ziet; het effect van preventieve campagnes zal daarom moeilijk meetbaar zijn.

LITERATUUR

1. Holterhues C, Vries E de, Nijsten T. De epidemiologie van huidkanker: zorg om de zorg. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2009;19:451-5.
2. CFH rapport Aldara (imiquimodcrème) bij basaalcelcarcinoom. Diemen: CVZ, 2005.
3. Vries E de, Poll-Franse LV van de, Louwman WJ, Gruijl FR de, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005;152:481-488.
4. Flohil SC, Vries E de, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011; 91:24-30.
5. http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=622
6. http://www.cbo.nl/Downloads/322/rl_melanoomvd-huid_2005.pdf.

SAMENVATTING

Doel Het doel van deze studie was te onderzoeken hoe de trend is geweest in de incidentie van huidkanker (basaalcelcarcinoom (BCC), plaveiselcelcarcinoom (PCC) en melanoom) in een perifere polikliniek dermatologie in het centrale deel van Nederland van 2002 tot en met 2010.

Methode Retrospectief dataonderzoek, waarbij gebruik werd gemaakt van de ICD-10-diagnosecoderingen.

Resultaten De incidentie van het BCC is gestegen van 42 nieuwe patiënten naar 76 nieuwe patiënten per 1000 patiënten per jaar. De incidentie van het SCC stijgt van 2,3 naar 3,4 patiënten. De incidentie van het melanoom stijgt van 2,6 nieuwe patiënten naar 4,2 nieuwe patiënten.

Conclusie We kunnen concluderen dat er een toename te zien is in de incidentie van BCC, PCC en melanoom. Dit komt overeen met, of is zelfs hoger dan eerder gepubliceerde data elders in Nederland.

TREFWOORDEN

huidkanker – incidentie

ABSTRACT

Aim To study the trend in incidence of skin cancer (basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC), and melanoma) in an outdoor department of dermatology in the central part of the Netherlands from 2002 to 2010.

Method Retrospective data analysis in which we used the ICD-10 diagnosis codes.

Results The incidence of BCC increased from 42 new patients to 76 new patients per 1000 patients a year. The incidence of SCC increased from 2.3 patients to 3.4 new patients. The incidence of melanoma increased from 2.6 new patients to 4.2 new patients.

Conclusion We can conclude that an increase is seen in the incidence of BCC, SCC and melanoma. This increase correlates well with previously published data from other parts of the Netherlands.

KEYWORDS

skin cancer – incidence

Oncologie in de perifere dermatologische praktijk

H.D. Hoving¹, R. Blanken²

¹ Co-assistent, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Leeuwarden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Leeuwarden

Correspondentieadres:

R. Blanken

Afdeling Dermatologie

Medisch Centrum Leeuwarden

Henri Dunantweg

28934 AD Leeuwarden

E-mail: r.blanken@ZNB.nl

INLEIDING

Het aantal patiënten met huidkanker neemt snel toe. Overmatige blootstelling aan ultraviolette straling en vergrijzing spelen daarin een belangrijke rol.¹⁻⁵ De stijgende incidentie van huidkanker en de grote invloed van deze toename op de omvang van de dermatologische (oncologische) zorg in Nederland is uitvoerig beschreven.¹⁻⁵ Een probleem daarbij is dat er waarschijnlijk sprake is van onder-

registratie van het basaalcelcarcinoom (BCC), veruit de meest voorkomende huidmaligniteit. In Nederland wordt het BCC alleen geregistreerd door het Integraal Kankercentrum Zuid. Daaruit voortvloeiend is onvoldoende bekend over de omvang en samenstelling van de oncologische zorg in de (perifere) dermatologische praktijk. Dit onderzoek omvat de registratie van alle nieuwe huidmaligniteiten die in de periode 01-11-2009 tot en met 31-10-2010 werden gezien door de vakgroep dermatologie, werkzaam in het Medisch Centrum Leeuwarden (MCL, poliklinische adherentie 249.000, STZ-ziekenhuis) en in Ziekenhuis De Sionsberg te Dokkum (poliklinische adherentie 55.000). Het doel was het kwantificeren van de omvang en aard van de geleverde oncologische zorg door de vakgroep. Op deze manier wilden we een indruk krijgen over de totale werklast en de kwaliteit van de geleverde zorg en onderzoeken of er aanknopingspunten zijn voor verbetering. Vrijwel de volledige diagnostiek en een groot deel van de behandeling van de dermatologische oncologische zorg in het adherentiegebied van beide ziekenhuizen wordt door de vakgroep zelf uitgevoerd. Met uitzondering van mohs chirurgie staan

alle behandelmodaliteiten en vriescoupeonderzoek ter beschikking. Complexe huidmaligniteiten worden afhankelijk van de lokalisatie wekelijks besproken in de hoofd-halswerkgroep of in de algemene oncologiebespreking in het MCL. Dermatologen uit de regio verwijzen af en toe patiënten voor advies en behandeling naar de hoofd-halswerkgroep. Zo nodig wordt voor medebehandeling verwezen naar de plastisch chirurg, de kaakchirurg, de oncologisch chirurg, de KNO-arts, de oogarts, de internist-oncoloog of de radiotherapeut.

PATIËNTEN EN METHODE

Tijdens de onderzoeksperiode bestond de vakgroep uit vier dermatologen van de Huidartsenmaatschap Noord Friesland, een waarnemer en gedurende vijf maanden een arts-assistent in opleiding tot dermatoloog (totaal in de onderzoeksperiode 4,5 fte).

Alle huidmaligniteiten gediagnosticeerd in het MCL en Ziekenhuis De Sionsberg in de periode 01-11-2009 tot en met 31-10-2010 werden geïncludeerd in het onderzoek. Iedere dermatoloog (arts A - B - C - D - E) en de aios registreerde per maligniteit: 1) patiëntnummer, 2) datum en 3) diagnose. Bij patiënten waarbij in de onderzoeksperiode meerdere huidmaligniteiten werden gediagnosticeerd, werd iedere maligniteit apart geregistreerd.

De initiële diagnose werd gesteld op grond van histopathologisch onderzoek van een biopsie of op grond van het klinisch beeld. Bij patiënten waarbij de diagnose werd gesteld op grond van het klinisch beeld werd de behandeling (meestal excisie) zo mogelijk direct uitgevoerd. Uit eerder onderzoek bleek dat dit een efficiënte en veilige werkwijze is.⁶

De definitieve diagnose werd gesteld op grond van 1. histopathologisch onderzoek van het biopsie, 2. histopathologisch onderzoek van het excisiepreparaat of curettement of 3. op basis van het klinisch beeld alleen (bijvoorbeeld superficiael BCC behandeld met fotodynamische therapie).

De maligniteiten werden ingedeeld in de volgende groepen (mengvormen werden ingedeeld bij de prognostisch ongunstigste vorm): nodulair BCC (BCCn), superficiael BCC (BCCsup), sprieterig BCC (BCCspr), lentigo maligna en in situ melanoom (LM / ISM), superficiael spreidend melanoom en nodulair melanoom (SSM / NM), plaveiselcelcarcinoom (PCC), morbus Bowen (Bowen) en diversen.

Per maligniteit werden de volgende gegevens uit het dossier verzameld: geslacht, geboortedatum, de diagnosticerend arts, lokalisatie (scalp, oor, neus, aangezicht, hals/nek, romp, extremiteit, genitaal) en grootste diameter van de tumor, wijze van initiële diagnose (stansbiopsie of klinische blik), histopathologische diagnose van het eventuele biopsie, aard en uitvoerder behandeling, histopathologische diagnose excisiepreparaat of curettement, excisie al dan niet in toto, aanwezigheid pathologische lymfomen bij PCC/SSM/NM en eventuele betrokkenheid hoofd-halswerkgroep.

RESULTATEN

Studiepopulatie

Tussen 01-11-2009 en 31-10-2010 werden 1449 huidmaligniteiten (tabel 1 en 2) bij 1063 patiënten gediagnosticeerd, 542 bij vrouwen (51%) en 521 bij mannen (49%). De gemiddelde leeftijd van de patiënten bedroeg 70 jaar (spreiding 24-100 jr.), zowel voor vrouwen als mannen. De gemiddelde maxi-

Maligniteit	Man	Vrouw
BCCn	430	349
BCCsup	126	130
BCCspr	11	11
LM / ISM	12	12
SSM / NM	13	31
PCC	111	100
Bowen	36	63
Diversen	7	7
Totaal	746 (51%)	703 (49%)

Tabel 1. Type maligniteit en geslacht.

Maligniteit	A	B	C	D	E	F	Totaal	Perc
BCCn	262	134	113	126	117	27	779	53,8
BCCsup	120	27	28	32	43	6	256	17,7
BCCspr	6	1	1	10	4	0	22	1,5
LM / ISM	9	2	1	4	7	1	24	1,7
SSM / NM	8	8	12	3	11	2	44	3,0
PCC	50	58	41	24	32	6	211	14,6
Bowen	32	29	13	1	19	5	99	6,8
Diversen	6	3	3	0	2	0	14	1,0
Totaal	493	262	212	200	235	47	1449	100,0
Percentage	34	18,1	14,6	13,8	16,2	3,2		

Tabel 2. Gediagnosticeerde aantallen maligniteiten onderverdeeld per arts. A-D = maatschapsleden, E = waarnemer, F = aios.

male diameter van de tumoren was 10,5 mm (spreiding 2 - 80 mm). In totaal werden er 1057 BCC's (72,9%), 211 PCC's (14,6%), 99 Bowen's (6,8%), 68 melanomen (4,7%) en 14 andere tumoren (1,0%) gediagnosticeerd. Het gemiddeld aantal tumoren per patiënt was 1,36.

Bij 237 patiënten werden er (bij het eerste bezoek of in de loop van het onderzoeksjaar) twee of meer tumoren gezien (spreiding 2-13). De patiëntengroep met multiple tumoren had in totaal 623 huidmaligniteiten, gemiddeld 2,63 tumoren per patiënt. Door regionale dermatologen werden naar de hoofdhalswerkgroep 16 BCC's, 3 melanomen en 3 PCC's verwezen. Voor incidentieberekeningen werden deze 22 tumoren geëxcludeerd.

Basaalcelcarcinomen

In de onderzoeksperiode werden 1057 (1041 uit ons eigen adherentiegebied en 16 verwezen door dermatologen uit de regio) BCC's gezien bij 770 patiënten. Bij 599 patiënten werd één BCC gevonden, bij 171 patiënten twee of meer BCC's. Het gemiddeld aantal BCC's per patiënt was 1,37. BCCn was het meest voorkomende subtype (74%), gevolgd door het BCCsup (24%) en BCCspr (2%). Patiënten met multiple BCC's hadden in vergelijking met personen met één BCC meer superficieel groeiende BCC's (33% versus 18%). Arts A diagnosticeerde gemiddeld 1,7 BCC per patiënt, de anderen 1,3-1,4. In ons adherentiegebied (304.000 inwoners) was de ruwe incidentie in de onderzoeksperiode 342,4 BCC's per 100.000 inwoners.

Plaveiselcelcarcinomen

In de onderzoeksperiode werden 211 PCC's gezien bij 163 patiënten. Daarnaast werden 99 Bowen's gediagnosticeerd bij 79 patiënten. In ons adherentiegebied was de ruwe incidentie 68,2 PCC's per 100.000 inwoners, 32,5 Bowen's per 100.000 inwoners en 100,7 voor PCC's + Bowen's per 100.000 inwoners.

Melanomen

In de onderzoeksperiode werden 68 melanomen gezien bij 64 patiënten: 24 LM/ISM en 44 SSM/NM. In ons adherentiegebied was de ruwe incidentie 21,3 melanomen per 100.000 inwoners. De Breslowdikte van de SSM / NM was gemiddeld 1,32 mm (spreiding 0,3-8,0 mm): ≤ 1 mm 56,8%; 1,01-2,0 mm 29,5%; 2,01-4,0 mm 6,8%, > 4 mm 4,5% en onbekend 2,3%.

Diversen

Het aantal diverse maligniteiten (n=14) betrof 6 lymfomen, 7 cutane metastasen (4 x melanoom, 1 x Merkelcelcarcinoom, 1 x mammacarcinoom, 1 x oesofaguscarcinoom) en één maligne fibreus histiocytom.

Diagnose

De voorlopige diagnose werd gesteld op grond van een biopst (n=773, 53,3%) of op grond van het klinisch beeld (n=676, 46,7%). Van de 676 niet-gebiopste laesies werden er 637 geëxcideerd gevolgd

door histopathologisch onderzoek. 39 tumoren werden niet gebiopsteerd en niet geëxcideerd. Hiervan werden er 10 behandeld middels curettage en coagulatie. Het curettement werd histopathologisch onderzocht (5 x BCCn, 4 x PCC, 1 x Bowen). Van de overige 29 tumoren ontbreekt een histopathologische diagnose en werd de diagnose dus op grond van alleen het klinisch beeld gesteld. Dit betrof BCCsup (n=23), BCCn (n=2) en morbus Bowen (n=4). Deze tumoren werden behandeld middels fotodynamische therapie (FDT), imiquimodcrème of cryotherapie. De beide BCCn werden niet behandeld omdat beide patiënten kort na het stellen van de diagnose overleden.

De definitieve diagnose van de huidmaligniteiten werd gesteld op basis van het excisiepreparaat (n=1235, 85,3%), op basis van alleen het biopst (n=175, 12%), op basis van histopathologisch onderzoek van het curettement (n=10, 0,7%) of op basis van alleen het klinisch beeld (n=29, 2%). De verdeling van de gediagnosticeerde tumoren per arts wordt weergegeven in tabel 2. Bij potentieel metastaserende tumoren (PCC en SSM/NM) werd onderzocht of in het dossier was vermeld of de regionale lymfeklieren waren gepalpeerd. Bij PCC werd palpatie van de lymfeklieren niet beschreven bij 118 van de 211 tumoren, bij SSM/NM ontbrak dit gegeven bij 11 van de 44 tumoren. De verschillen per arts waren groot. Palpatie leverde bij 2 patiënten afwijkende lymfeklieren op, gerelateerd aan de onderliggende huidmaligniteit.

Lokalisatie

De meest voorkomende locatie voor huidmaligniteiten was het gelaat (gelaat overig + oor + neus 49,2%), gevolgd door romp (23,1%) en extremiteiten (19,5%). Voor nodulaire BCC's was het gelaat (gelaat overig + neus + oor) de meest voorkomende lokalisatie (62,5%), terwijl voor superficieel groeiende BCC's dit de romp (54,7%) was (tabel 3). Van de PCC's was 50,7% gelokaliseerd in het gelaat (aangezicht overig + neus + oor). SSM/NM (54,5%) en M. Bowen (37,4%) waren het meest frequent op de extremiteiten gelokaliseerd (tabel 3).

Behandeling

De therapie die werd toegepast wordt weergegeven in tabel 4 en tabel 5. Het percentage tumoren welke door de vakgroep zelf werd behandeld bedroeg 81,5% (n=1181), per arts variërend van 70-91%. De door ons toegepaste behandeling bestond uit excisie (n=1011, 87,5%), FDT (n=107, 9,3%), cryotherapie (n=9, 0,8%), imiquimodcrème (n=13, 1,1%), 5-fluorouracilcrème (n=2, 0,2%) en curettage/coagulatie (n=13, 1,1%). Een klein deel van de tumoren (n=26, 1,8%) werd niet behandeld. Dit betrof laesies die na het biopst niet meer terug te vinden waren, metastasen of tumoren bij inmiddels overleden patiënten of patiënten in slechte algemene en/of mentale conditie. Voor excisie werden 228 tumoren verwezen naar andere specialismen, namelijk naar de plastisch chirurg (n=194, 71,3%), de kaakchirurg (n=23, 8,5%, tumoren vergroeid met schedelbot, lymfeklierdissecties en der-

Maligniteit	Aan- gezicht	Hals nek	Extr	Scalp	Oor	Romp	Neus	Genitaal	Totaal
BCCn	348	45	82	27	34	138	105	0	779
BCCsup	36	15	57	1	1	140	6	0	256
BCCspr	4	2	0	1	6	3	6	0	22
LM / ISM	10	2	11	0	0	1	0	0	24
SSM / NM	3	1	24	1	0	14	1	0	44
PCC	83	5	67	10	17	19	7	3	211
Bowen	35	2	37	0	5	15	5	0	99
Diversen	1	0	5	3	0	5	0	0	14
Totaal	520	72	283	43	63	335	130	3	1449

Tabel 3. Lokalisatie maligniteiten.

Therapie	A-E + aios	Anderen	Totaal	Percentage
Excisie	1011	224	1235	85,2
Fotodynamische therapie	107	0	107	7,4
Radiotherapie	0	40	40	2,8
Cryotherapie	9	0	9	0,6
5-Fluorouracilcrème	2	0	2	0,1
Imiquimodcrème	13	0	13	0,9
Curettage en coagulatie	13	0	13	0,9
Lasertherapie	0	1	1	0,1
Chemotherapie	0	3	3	0,2
Geen	26	0	26	1,8
Totaal	1181	268	1449	100,0
Percentage	81,5	18,5		

Tabel 4. Behandeling: frequentie en percentage. Anderen: plastisch chirurg, kaakchirurg, radiotherapeut en anderen.

Therapie	BCCn	BCCsup	BCCspr	LM / ISM	SSM / NM	PCC	Bowen	Diversen
Excisie	725	156	20	23	44	199	62	6
FDT	1	85	0	0	0	0	21	0
Radiotherapie	34	1	2	0	0	2	1	0
Cryotherapie	0	3	0	0	0	0	6	0
5-Fluorouracil crème	0	0	0	0	0	0	2	0
Imiquimodcrème	1	8	0	1	0	0	3	0
Curettage en coagulatie	8	0	0	0	0	4	1	0
Lasertherapie	0	0	0	0	0	1	0	0
Chemotherapie	0	0	0	0	0	0	0	3
Geen	10	3	0	0	0	5	3	5
Totaal	779	256	22	24	44	211	99	14

Tabel 5. Therapie per maligniteit.

gelijke) en incidenteel naar de uroloog (n=1, 0,4%), de gynaecoloog (n=1, 0,4%), de oncologisch chirurg (n=3, 1,1%), de KNO-arts (n=1, 0,4%) en naar een dermatoloog elders (n=1, 0,4%). 40 tumoren (14,9%) werden verwezen naar de radiotherapeut voor radiotherapie. Enkele tumoren werden behandeld met chemotherapie (metastasen, n=3, 1,1%) of met lasertherapie (PCC penis, n=1, 0,4%). De radicaliteit van de door de dermatologen uitgevoerde excisies wordt weergegeven in tabel 6. Percentages niet-radicaal uitgevoerde excisies per arts lopen uiteen van 2-12%.

Niet radicale excisies betroffen het laterale sneevlak (58%), het basale sneevlak (14%) of zowel het basale als laterale sneevlak (28%). Meestal werd een re-excisie uitgevoerd, maar in enkele gevallen werd besloten goed te controleren. Vriescoupeonderzoek werd toegepast bij 90 excisies, voor het overgrote deel door de plastisch chirurg (n=81, 90%), incidenteel door anderen. Het hoofd-halsteam was betrokken bij 52 maligniteiten (29 BCC's, 15 PCC's, 7 melanomen en 1 keratoacanthoom).

Arts	Excisies	In toto	Niet in toto	Percentage niet in toto
A	304	298	6	2
B	204	182	22	11
C	164	146	18	11
D	130	114	16	12
E	184	169	15	8
F	24	23	1	4

Tabel 6. Excisies door dermatologen: percentage niet in toto.

Bespreking

De diagnostiek en behandeling van het BCC vormt een groot deel van de oncologische werkzaamheden van de dermatoloog. De snelle toename van deze tumor is voor manpowerplanning belangrijk. In het onderzoeksjaar vonden wij in ons adherentiegebied een ruwe incidentie voor BCC's van 342,4 per 100.000 personen. Deze is duidelijk hoger dan eerder berekende ruwe incidenties (177,8 per 100.000 personen) gebaseerd op data uit 2008 van het IKZ.¹ Schattingen van het aantal (eerste, histologisch bevestigde) BCC's in Nederland bedragen 32924 BCC's voor 2010 en 44172 BCC's voor 2015, overeenkomend met een ruwe incidentie van respectievelijk 199,5 en 264,5 BCC's per 100.000 personen.¹ Vergelijking van de berekende ruwe incidentie is echter moeilijk. De IKZ-studies maken gebruik van het eerste, histologisch bevestigde en geregistreerde BCC per patiënt. Ook demografische verschillen kunnen van belang zijn. In onze studie zijn alle BCC's, dus ook meerdere BCC's per patiënt geïncordeerd. Het gemiddeld aantal BCC's in onze studie was 1,37. Feit blijft dat de door ons gevonden ruwe incidentie voor BCC's hoog is, zeker als hierbij meegenomen wordt dat niet altijd standaard de gehele huid onderzocht werd. De gemelde toename van het BCC betreft vooral tumoren die gelokaliseerd zijn op romp en extremiteiten.¹³ Het werkelijke cijfer ligt dus mogelijk nog hoger. Geëxtrapoleerd naar de Nederlandse bevolking (16.500.000), niet-westerse allochtonen (2.000.000, bij hen komen veel minder huidmaligniteiten voor) niet meegerekend, zou dit voor 2010 een incidentie van ongeveer 50.000 BCC's betekenen.

Dermatoloog A zag het meeste maligniteiten (tabel 2). A heeft oncologie als interessegebied en onderzoekt standaard de gehele huid. A diagnosticeerde een hoger aantal BCC's per patiënt (1,7) dan de andere arts (1,3-1,4) en relatief veel BCCsup (120 van de in totaal 256, deze zijn vooral op de romp en de extremiteiten gelokaliseerd). Een belangrijk deel (62,43%) van de door ons gevonden tumoren was niet gelokaliseerd in het hoofd-halsgebied. Ook uit eerder onderzoek blijkt dat veel patiënten zich presenteren met meerdere BCC's.^{7,8} Dit onderstreept het belang van onderzoek van de gehele huid bij patiënten met huidmaligniteiten.

Bij enkele tumoren in onze studie ontbreekt een his-

topathologische diagnose. Dit betrof vooral BCCsup, behandeld met FDT, curettage en coagulatie, imiquimodcrème of cryotherapie. BCCsup zijn voor de ervaren dermatoloog klinisch goed herkenbaar. Deze werkwijze is in klinisch duidelijke gevallen verantwoord, goedkoop en efficiënt. Andere tumoren lenen zich niet voor deze werkwijze.

Van alle tumoren werd 81,5% door ons zelf behandeld. Van de 1235 tumoren die werden geëxcideerd werd bij 1011 (82%) de excisie door ons zelf uitgevoerd. De overige tumoren (n=224) werden voor excisie en reconstructie vooral verwezen naar de plastisch chirurg of de kaakchirurg. Complexe tumoren werden voor verdere beleidsbepaling (aanvullend onderzoek, behandelstrategie) door ons ingebracht in het hoofd-halsteam (n=52) of de algemene oncologiebespreking (met name melanomen).

Radicaliteit van de door ons uitgevoerde excisies wisselde nogal. De arts met het grootste aantal uitgevoerde excisies scoort het best. Ervaring en chirurgische vaardigheden spelen mogelijk een rol. Palperen van lymfeklieren bij potentieel metastaserende tumoren werd (te) vaak niet (PCC 56%, SSM/NM 25%) beschreven of vergeten. Bij 2 patiënten waar naar de regionale lymfeklieren werd gevoeld werd een mogelijke lymfekliermetastase gevonden. Dit onderstreept het belang van het onderzoeken van de regionale lymfeklierstations.

40 tumoren (vooral BCCn) werden behandeld met radiotherapie. Patiëntfactoren en cosmetische redenen speelden bij deze keuze een rol.

Wij hebben de resultaten van het onderzoek in onze maatschap besproken en op onderdelen ons beleid aangepast. Standaard wordt bij oncologische patiënten de gehele huid onderzocht en bij alle potentieel metastaserende tumoren worden de regionale lymfeklieren gepalpeerd. De meer complexe ingrepen worden uitgevoerd door een recent toetredende dermatoloog met veel chirurgische ervaring. Het is niet eenvoudig een goede inschatting te maken van de werklast die de diagnostiek en behandeling van huidmaligniteiten in onze praktijk veroorzaakt. Bij een gemiddelde tijd voor diagnostiek (15 minuten) en behandeling (20 minuten) van een huidmaligniteit van 35 minuten en 10 minuten voor controle was de totale belasting bijna 1000 werkuren gedurende het onderzoek. Daaraan moet worden toegevoegd ongeveer 60 uur deelname aan multidisciplinaire oncologiesprekken. Feitelijk moet ook de tijd die wordt besteed aan premaligne aandoeningen (997 DBC's in onze praktijk in 2009), naevi (922 DBC's) en benigne tumoren (675 DBC's) worden toegevoegd omdat het in deze gevallen vaak gaat om het uitsluiten van een maligniteit. De tijd die hieraan wordt besteed schatten wij op ongeveer 30 minuten maal het aantal DBC's, in totaal 1297 uur. De totale werklast komt daarmee op ongeveer 2300 uur, ongeveer 1,5 fte. Dat is bijna een derde van onze formatie en dus een zeer aanzienlijke belasting. Verwacht wordt dat de komende jaren het aantal huidmaligniteiten en premaligniteiten sterk zal stijgen. De oncologische

werklust zal dus sterk toenemen. Het percentage behandelingen (met name ook grotere chirurgische ingrepen) dat door ons zelf wordt uitgevoerd, neemt bovendien in aantal toe.

Om de kosten van de dermatologische oncologische zorg in de hand te houden kan de hulp van gespecialiseerd verpleegkundigen nuttig zijn. Wij stellen voor om de diagnostiek en behandeling van huidmaligniteiten waar mogelijk door dermatologen uit te voeren. Immers, onze klinische expertise is groot en de kostprijs van onze oncologische zorg is laag. Daarbij is multidisciplinaire samenwerking voor ons van groot belang gebleken. Ten slotte bevelen wij aan om regelmatig het beleid ten aanzien van oncologische zorg onderling in de vakgroep te bespreken en waar nodig aan te passen.

LITERATUUR

1. Flohil SC, Vries E de, Neumann M, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011;91:24-30.
2. Holterhues C, Vries E de, Nijsten T. De epidemiologie van huidkanker: zorg om de zorg. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2009;19:451-5.
3. Vries E de, Rhee H van der, Coebergh JWW. Trends, oorzaken, aanpak en gevolgen van de huidkankerepidemie in Nederland en Europa. *Ned Tijdschr Dermatol en Venereol* 2006;15:1108-15.
4. Vries E de, Poll-Franse LV van de, Louwman WJ, Gruijl FR de, Coebergh JWW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005;152:481-8.
5. Vries E de, Nijsten T, Louwman MJW, Coebergh JWW. Huidkankerepidemie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153/A768:1-6.
6. Pop Stefaniya N, Blanken R, Vodegel RM. De positief voorspellende waarde van de klinische diagnose basaalcelcarcinoom. *Ned Tijdschr Derm en Venereol* 2006; 16L:237-240.
7. Scrivener Y, Grosshans Ecribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002; 147:41-7.
8. Flohil SC, Koljenovic S, Haas ERM de, Overbeek LIH, Vries E de, Nijsten T. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands. Accepted for publication.

SAMENVATTING

De omvang van de dermatologische oncologische zorg is groot en zal de komende jaren verder toenemen. Het is belangrijk periodiek de geleverde zorg te onderzoeken, in de vakgroep te bespreken en waar nodig het beleid aan te passen.

TREFWOORDEN

huidkanker – epidemiologie – behandeling – evaluatie zorg

SUMMARY

The size of dermatologic oncological care is vast and will increase the coming years. Periodic evaluation of care is important for the realisation of improvements

KEYWORDS

skin cancer – epidemiology – treatment – evaluation of care

DANKBETUIGING

Gaarne willen de auteurs collega S.C. Flohil van het Erasmus Medisch Centrum bedanken voor haar waardevolle aanvullingen.

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Vaseline

J.J.E. van Everdingen, H.E. Menke

*Werkgroep Geschiedenis van de dermatologie**Correspondentieadres:**E-mail: jannesev@planet.nl*

In een eerder nummer van het NTvDV hebt u kunnen lezen dat er een werkgroep Geschiedenis van de dermatologie is opgericht. Een van de eerste activiteiten die de werkgroep ontplooit is de publicatie van een serie artikelen in dit tijdschrift over dermatotherapie uit de oude doos. We beginnen de serie met vaseline.

Henk Menke, voorzitter werkgroep.

GESCHIEDENIS

De geschiedenis van vaseline begint in 1859, het jaar van de grote olievondsten in Titusville (Pennsylvania). De 22-jarige scheikundige Robert Chesebrough die een bescheiden handel in lampenolie had in Brooklyn (New York), voorzag dat zijn zaak op korte termijn zou ophouden te bestaan. De lampenolie werd tot dan toe gemaakt door bewerking van vet afkomstig van potvissen. Het overstelpende aanbod van aardolie, zo besepte hij, zou de waarde van zijn lampenolie fors doen dalen. Chesebrough wilde, zoals vele gelukszoekers in de Amerikaanse geschiedenis, nog maar één ding: rijk worden. En hij ging op zoek naar rijkdom in de aardolie.

Om de oliebronnen met eigen ogen te aanschouwen, vertrok hij vol verwachtingen naar Titusville. Hij raakte als scheikundige geïnteresseerd in de kleverige zwarte substantie die bij het boren aan de boorkoppen bleef plakken en die door werklieden werd gebruikt om op brandwonden te smeren. De wonden en blaren zouden hierdoor sneller genezen. Met het materiaal dat hij mee naar huis nam begon hij te experimenteren. Het duurde wel even, maar uiteindelijk slaagde hij er in het zaakje zo te zuiveren dat hij een zachte doorzichtige vette substantie overhield die hij petroleumjelly noemde. Anders dan reuzel en andere dierlijke en plantaardige vetten bleek het uitstekend houdbaar, reukloos en prettig smeerbaar te zijn. Tegen 1870 bracht Chesebrough zijn petroleumjelly op de markt. In zijn octrooi van 1872 noemde hij als belangrijkste toepassing het behandelen van leer. Het gebruik als pommade voor het haar en als zalf tegen kloofjes noemde hij slechts zijdelings. Het octrooi was waarschijnlijk vooral bedoeld als bescherming van de naam die hij aan zijn product



gaf: Vaseline. Het woord was afgeleid van het Duits Wasser (op zijn Engels uitgesproken als *Vahser*) en het Griekse *elazon*, 'olie'.

Het octrooi bleek weinig bescherming te bieden: andere fabrikanten vonden naar eigen zeggen al snel andere fabricagemethoden. Zo kwamen korte tijd later Cosmoline en Petroline op de markt, producten die als wondzalf steeds meer werden aangeprezen. Langzamerhand wist Chesebrough echter het verloren terrein op de concurrenten terug te winnen. In wat waarschijnlijk de eerste grote weggeefcampagne ter wereld was, trok hij met paard en wagen door de staat New York en gaf hij gratis potjes vaseline weg aan iedereen die wilde beloven het een keer te zullen proberen. Dat werkte, en zelfs veel beter dan hij had durven hopen. Zijn kopers vonden steeds meer toepassingen voor de zalf: vlekken van het fornuis verdwenen als sneeuw voor de zon, houten kasten werden weer glanzend, leren stoelen gingen langer mee en een flinke laag vaseline beschermde machines tegen roest.

Chesebrough slaagde in zijn opzet: mensen gingen naar de drogist om nieuwe potjes vaseline te halen. De orders stroomden eindelijk binnen. Ook van de drogisten zelf, die al snel bemerkten dat vaseline een uitstekende basis voor alle mogelijke zalven

vormde. Moeders met pasgeboren baby's gebruikten het product als beschermend laagje tegen luierruitslag. Mensen die in extreem koud weer moesten werken gebruikten het om hun droge gebarsten huid te verzachten. Zelfs Robert Peary had vaseline bij zich toen hij als eerste mens de Noordpool bereikte, omdat het product niet bevriest. Men schroomde niet vaseline aan te prijzen als wondermiddel tegen allerlei kwalen. Een advertentie uit de beginjaren van Vaseline bevat een gedicht met de titel *The elixir vitae*, waarvan de slotregels luiden:

*When faint and sleepless with Rheumatic pains,
Or torn with fell Neuralgia's arrows keen,
How like a balm from Paradise it flows,
Soft, soothing, mild all-healing Vaseline
Great Magic Healer of a thousand pains,
For Croup or Asthma, simple, pure and clean,
For Colds, Eruptions, Wounds, or Cuts or Burns,
There's naught on earth can equal Vaseline.*

Aan het einde van de jaren '80 van de negentiende eeuw verkocht Chesebrough vaseline in heel Noord-Amerika met een snelheid van één potje per minuut en hadden de meeste artsen vaseline erkend als de standaardremedie voor huidklachten.

Ook met de uitvoer naar Europa was Chesebrough zijn concurrenten voor. De prijs die hij daarvoor heeft moeten betalen, was de teloorgang van de merknaam: in Europa is vaseline een soortnaam geworden, in Amerika wordt het nog als merknaam beschouwd en gebruikt men 'petrolatum' als productnaam.

EIGENSCHAPPEN

Vaseline is een geregistreerd handelsmerk van Chesebrough-Ponds Inc., onderdeel van Unilever. Het is een reukloze zalfachtige substantie die vloeibaar wordt bij een temperatuur van ongeveer 40 tot 60 graden Celsius. Er bestaat gele vaseline, die minder gezuiverd is dan witte vaseline. In de apotheek wordt vooral de laatste gebruikt. Het bestaat uit koolwaterstoffen met niet in water oplosbare alifatische (langgerekte) zijketens. In ongezuiverde vorm kan het kankerverwekkende stoffen bevatten, in gezuiverde vorm is het hiervan ontdaan. Het is bestand tegen de inwerking van vrijwel alle chemicaliën.

GEBRUIK

Vaseline wordt in de geneeskunde en de industrie gebruikt. Het heeft de eigenschap om niet in de huid te trekken, het blijft op de huid liggen en dekt deze af. In de dermatologie wordt het daarom vooral gebruikt als basis bij droge huid en chronische vormen van eczeem of in andere gevallen waarbij de barrièrefunctie van de huid is aangetast. Ofschoon het ook wel in pure vorm op de huid wordt aangebracht, is het vooral populair geworden als bestanddeel in diverse crèmes en zalven. Volgens sommigen kan het gebruik van vaseline leiden tot de zoge-



Vaseline op de huid van kanaalzwemmers beschermt hen tegen de kou.

noemde vaselineverslaving. Dit is min of meer identiek aan paraffineverslaving (ook paraffine wordt gemaakt uit minerale olie en heeft een met vaseline vergelijkbaar indicatiegebied). Sommige mensen die deze producten tegen een droge huid gebruiken kunnen er op een bepaald moment niet meer zonder en gaan het zelfs steeds vaker appliceren.

EFFECTIVITEIT

Het eerste onderzoek naar de effectiviteit van vaseline als huidtherapeutikum dateert van 1875. In dat jaar stelde de Amerikaanse Farmaceutische Vereniging een onderzoek in naar de aanhoudende geruchten over de geneeskrachtige werking van de zalf. Na een bezoek aan de Cosmoline-fabriek was men overtuigd: 'bij de behandeling van brandwonden is er geen beter product, het laat het nimmer afweten als het tijdig wordt aangebracht, zelfs in gevallen waarin zo'n groot deel van het lichaam is aangetast dat de arts zich afvraagt of het slachtoffer nog enige hoop geboden kan worden'. Aldus een van de conclusies van de rapporteur. Later bleek dat de vaseline op zich zelf niet veel deed, maar dat het therapeutisch effect vrijwel geheel berustte op de afsluitende werking van de zalf waardoor de gelae-deerde huid beter werd beschermd tegen ziekteverwekkers.

Het origineelste, maar minst nagevolgde gebruik van vaseline kwam van Chesebrough zelf. Hij geloofde dat een mens een eetlepel vaseline per dag moest innemen om een goede gezondheid te bewaren. Hij werd 99 jaar oud en vergat nimmer zijn ochtendlepel. Maar wellicht was hij nog ouder geworden als hij dat wel had gedaan.

LITERATUUR

1. Al Aboud KM, Khachemoune A. Vaseline: a historical perspective. *Dermatol Nurs* 2009;21(3):143-4.
2. Albert MR. Nineteenth-century patent medicines for the skin and hair. *J Am Acad Dermatol* 2000;43: 519-26.

QUIZ

Dermatoscopie

E.A. Hamminga¹, N.A. Kukutsch²

¹ Aio, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² 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

INLEIDING

Dit zijn de laatste twee casus van de tweede serie van de quiz over dermatoscopie waarbij extra aandacht uitgaat naar dermatoscopie van bijzondere lokalisaties (onder andere nagels, handpalmen, voeten, gelaat, slijmvliezen). Wij hopen u gemotiveerd te hebben om met plezier en extra aandacht naar deze lokalisaties te kijken!

CASUS 19

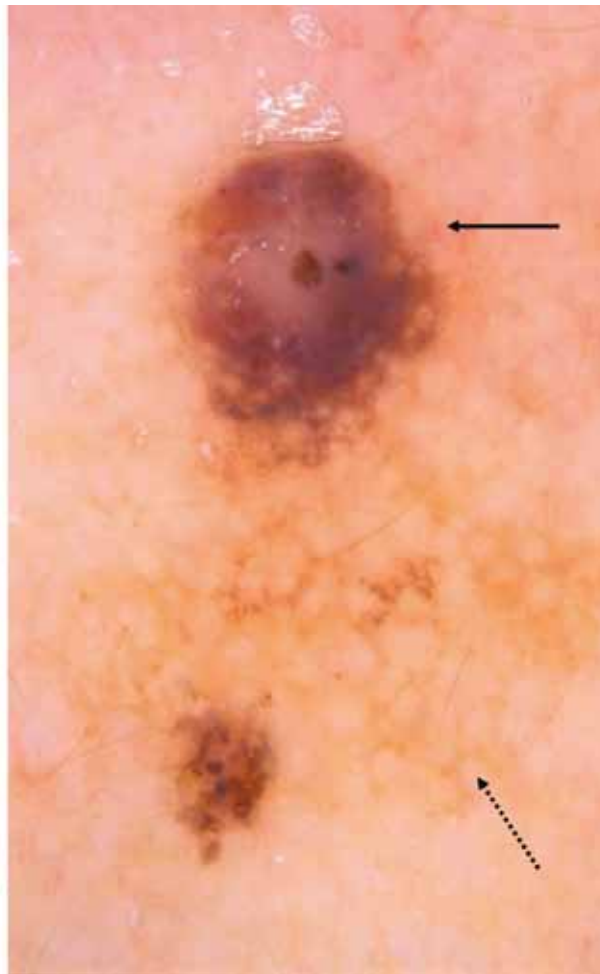
Man, 71 jaar, met een sinds jaren bestaande, iets groter wordende laesie op de linkerwang. Binnen de familie komen geen melanomen voor.

1. Bij dermatoscopie worden pseudohoorn cysten gezien.
 - a. juist
 - b. onjuist
2. De laesie toont een zogeheten fingerprintpatroon.
 - a. juist
 - b. onjuist
3. Er is sprake van een destructie van follikels in de laesie.
 - a. juist
 - b. onjuist

4. Er is een indicatie voor een diagnostische excisie/ biopt.
 - a. juist
 - b. onjuist
5. De meest waarschijnlijke diagnose is:
 - a. naevus naevocellularis
 - b. dysplastische naevus
 - c. lentigo solaris of lentigo benigna
 - d. lentigo maligna
 - e. lentigo maligna melanoom/melanoom
 - f. verruca seborrhoica
 - g. basaalcelcarcinoom
 - i. seniel angioom



CASUS 20



Vrouw, 42 jaar, met sinds twee jaar bestaande, bruine, groter wordende laesie op de bovenlip. Binnen de familie komen geen melanomen voor.

1. De op de dermatoscopie getoonde bruine laesie (zie stippellijn) staat niet in verband met de paarse tumor meer proximaal op de lip (zie zwarte pijl).
a. juist
b. onjuist
2. Er wordt een pseudopigmentnetwerk gezien.
a. juist
b. onjuist
3. Caudaal worden esdoornbladachtige structuren (*ash leaves*) gezien.
a. juist
b. onjuist

4. Craniaal worden blauwpaarse vaatkluwens gezien.

- a. juist
b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. naevus naevocellularis
b. dysplastische naevus
c. lentigo solaris of lentigo benigna
d. lentigo maligna
e. lentigo maligna melanoom/melanoom
f. verruca seborrhoica
g. basaalcelcarcinoom
i. seniel angioom

De antwoorden vindt u op pagina 36

VERENIGING

BESTUUR

De (on)zekere toekomst van de dermatoloog

Tamar Nijsten

Een slimme dermatoloog is op zijn/haar toekomst voorbereid. Maar wie is zo slim dat ie weet wat de toekomst brengt? Eén ding is zeker en dat is dat de toekomst constant verandert en dat het tempo van veranderingen sneller gaat dan menig van ons zou willen. Enkele voorbeelden van de legio veranderingen die over ons heen komen zijn de volgende:

- Exorbitante kortingen op het honorariumdeel waar een rechter zijn handen niet aan wenst te branden.
- Het stimuleren van de marktwerking in de zorg maar tegelijkertijd het wederom budgetteren van de zorg.
- Het introduceren van 'taakherschikking' voor huidtherapeuten, nurse practioners en physician assistants.
- Het beperkte aantal verwijzingen naar tweede lijn dat huisartsen wordt toegestaan (op jaarbasis circa 240).
- Een daling van het aantal ziekenhuizen in Nederland in de komende 5-10 jaar. Men streeft ernaar om door middel van fusies, opdoeken en specialisatie circa 50 volledig uitgeruste netwerk-ziekenhuizen met kernfuncties over te houden.

Veranderingen kunnen angst of op z'n minst weerstand oproepen, maar noodzaken ons ook om kritisch te kijken naar het nu en de nabije toekomst. Als dat laatste lukt dan worden hopelijk ook de kansen die de veranderingen bieden zichtbaar en kunnen we daarop anticiperen. Instinctief lijken we verandering na verandering met of zonder al te groot protest te slikken. Het verliezen van de recente rechtszaak tegen NZA over de naar onze mening onterecht hoge kortingen voor de dermatologen bevestigt het gevoel van onvermogen om invloed uit te oefenen (op de overheid of andere grote instanties). Als calimero's zijn de dermatologen in dit krachtenspel op z'n minst volgzzaam en misschien zelfs wel mak. Afzonderlijk is het lastig om elk van de bovengenoemde veranderingen tegen te houden of om te buigen, maar het pakket van veranderingen kan ons wel iets leren over mogelijke toekomstscenario's. De volgende gedachtenoefeningen zijn uiteraard speculatief, maar geven hopelijk wel stof tot nadenken en een open discussie over waar de dermatologie naartoe gaat.

Eén van onze krachten is dat we redelijk zelfstandig kunnen opereren en als je dan de op handen zijnde veranderingen in ogenschouw neemt, kun je allerlei scenario's bedenken. Het kostendeel is onderhandelbaar en dat kan ook inkomen genereren in een resultaatgerichte dermatologieafdeling of ZBC. Op deze manier kan een deel van het inkomensverlies van het honorariumdeel gecompenseerd worden. Je kunt ook wachten in de hoop dat de raad van bestuur van je ziekenhuis je extra beloont ter compensatie van de kwalitatief hoogwaardige zorg die je levert. Dan moet je wel met een goede onderbouwing komen. Het lijkt erop dat de verschillen tussen de vrij gevestigde dermatoloog en de in dienstverband werkende dermatoloog steeds kleiner worden. Worden de dermatologen werkzaam in ziekenhuizen niet stiekem richting loondienst gedreven? Als vrijgevestigde dermatoloog in een ziekenhuis moet je nu meer dan ooit je geldstromen controleren, inclusief de 20% die achter wordt gehouden door het ziekenhuis. Naar mijn ervaring kan niet elke maatschap de eigen financiën op een betrouwbare en reproduceerbare manier inzichtelijk maken. Dus dat wordt lastig. Om nog maar te zwijgen over de verdeelsleutels en bijbehorende criteria die de RvB wenst te hanteren.

Het zorg-om-de-hoek-principe is potentieel gevaarlijk voor ons omdat een aanzienlijk deel van ons werk geen ziekenhuisstructuur vereist. We hebben een verdomd lastig vak en de huisarts heeft het er moeilijk mee, maar een IC, opnamebedden en SEH hebben we maar zelden nodig. De procedures die we doen zijn over het algemeen van een laag risico. Om de (dermatologische) zorg dichterbij de mens te brengen zal er ook sprake zijn van een taakherschikking, zoals dat zo mooi heet in het lokaal Haags. Huidtherapeuten begeven zich op ons terrein door hen directe toegang tot huidpatiënten (DTH) te verlenen. Dit impliceert dat huidpatiënten nu zonder doorverwijzing naar de huidtherapeut kunnen gaan en dat zij hoe dan ook patiënten zullen opvangen uit de eerste en tweede lijn. Nurse practioners krijgen een eigen BIG-nummer hebben een voorschrijfrecht verworven. Zij zullen meer en meer de zorg van onze patiënten met chronische huidaandoeningen

(bijvoorbeeld eczeem, psoriasis, oncologie) opvangen. De doe-het-zelf-broers-en-zusjes van de nurse practitioners zijn de physician assistants. Zij richten zich vooral op de gestandaardiseerde procedures. Denk daarbij aan al je flebologische ingrepen en wigexcisies; een aanzienlijk deel van onze dagelijkse verrichtingen. Daarbij krijgen de huisartsen sinds een paar jaar nu ook een vergoeding voor huidexcisies van naevi, benigne tumoren en huidmaligniteiten en dat zullen ze dan ook meer en meer gaan doen. Als zij bovendien een quotum krijgen opgelegd voor het aantal patiënten dat zij mogen doorverwijzen, reken er dan maar niet op dat zij de patiënten met een 'lage ziektelast' zullen doorsturen. De doorverwijzingen zullen 'gespaard' worden voor de keren dat het 'echt nodig' is. Wie denkt u zouden de huisartsen eerder doorsturen: een patiënt met hartfalen of longoedeem of een patiënt met eczeem dat niet reageert op triamcinolon?

Deze oude en nieuwe personages met uitbreidende bevoegdheden kunnen onze zorg sterk beïnvloeden en bevestigen het geloof van de overheid in de 1½-lijnszorg. Voeg daarbij de trend om het aantal 'kernziekenhuizen' te reduceren waarbij meerdere ziekenhuizen worden 'gedegradeerd' tot poliklinieken of dagopnamecentra, dan kun je er donder op zeggen dat de dermatoloog niet tot het selecte gezelschap gaat behoren dat de kernziekenhuizen zal bevolken.

Onze vraag is nu hoe wij hiermee omgaan. Ik geloof sterk in eigen kunnen en kunnen moet je leren en doen. Daarom geloof ik dat een sterke opleiding dermatologie en goede praktische nascholing noodzakelijk zijn om ons fantastische vak voor de toekomst veilig te stellen. Niet alleen moeten we de algemene dermatologie uitstekend beheersen, maar moeten we ook onze dermatopathologie beheersen. Niet alleen om een ware gesprekspartner te zijn voor de pathologen, maar ook voor onze patiëntenzorg. Wij moeten alle mogelijke systeemtherapieën kunnen voorschrijven, onafhankelijk van de opleiding die men achter de rug heeft en onafhankelijk van de collega-reumatoloog, de flebologie in zijn volle breedte beheersen en in staat zijn om schuifplastieken en greffe's te verrichten zodat wij de echte behandelaars van huidkanker zijn en blijven. Dit moet geen utopie zijn, maar een waarlijk streven. Het vraagt een enorme inzet van onze opleiders en een inzet van de reeds gevestigde dermatologen onder het adagium 'men is nooit te oud om te leren'.

Meer praktische aanpassingen zijn reeds opgepakt door verschillenden onder ons. Menigeen van ons heeft reeds buitenpoli's geopend onder het dak van een HOED. Dit is ware 1½-lijnszorg. 'De dermatoloog komt naar u toe!' Dat is een mooie slogan, maar daarmee bevestigen we (on)bewust dat we ons niet perse in een ziekenhuis hoeven op te houden /vestigen. In tegenstelling tot vroeger worden nu dergelijke initiatieven ontplooid door grotere maatschappen waardoor de kans op geïsoleerd werkende dermatologen kleiner wordt. Dit zou de kwaliteit van deze laagdrempelige zorg ten goede kunnen komen. Een deel van de dermatologen kiest voor loondienst. Deze groep loopt in principe minder risico omdat ze geen goodwill heeft betaald en een gegarandeerd bovenmodaal inkomen heeft. Maar welke garanties blijven gehandhaafd en welke worden aangepast? Net als de academische collega's lijken zij reeds een keuze te hebben gemaakt waar zij zich senang bij voelen. De vrijgevestigde dermatologen zullen grotere keuzes moeten gaan maken omdat zij worden blootgesteld aan de meeste (financiële) veranderingen. Verschillende ziekenhuizen experimenteren met het opzetten van resultaat verantwoordelijke eenheden (RVE's) en sommige collega's laten zien dat de dermatologie winstgevend bedreven kan worden. Nog een stap verder gaan de ZBC's van collega's die het totale pakket van dermatologische zorg aanbieden buiten de poorten van het ziekenhuis. De constructies verschillen en variëren van het in zee gaan met het ziekenhuis of een externe financier tot het volledig zelfstandig beheren van een ZBC. Dit zijn toch tekenen aan de wand die je niet kunt negeren en die ons nopen tot het aangaan van de discussie in de gelederen.

Als bestuur hebben we geen glazen bol, maar we willen meer doen dan de leden met het bekende kluitje in het riet sturen: 'dat hangt af van de lokale situatie'. Het begint bij luisteren en elkaar informeren over en het sensibiliseren van de (doorgevoerde) wijzigingen. Bovendien zouden we binnenkort een aantal interactieve laagdrempelige sessies over de mogelijkheden die we hebben als dermatologen willen organiseren. Deze worden begeleid door collega's die sterke visies en praktijkervaring hebben met de verschillende manieren waarop een dermatoloog kan werken, variërend van loondienst tot eigen baas in een ZBC. Dus informatieverstrekking en praktische handvaten aanbieden om de toekomst met vertrouwen tegemoet te zien.

PROMOTIE

Pathophysiology and prevention of photoaging: the role of melanin, reactive oxygen species and infiltrating neutrophils

F. Rijken

Op 5 juli 2011 promoveerde de in Utrecht opgeleide dermatoloog Feiko Rijken op het proefschrift *Pathophysiology and prevention of photoaging: the role of melanin, reactive oxygen species and infiltrating neutrophils*. Promotor was prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen en de co-promotor was dr. P.L.B. Bruijnzeel.

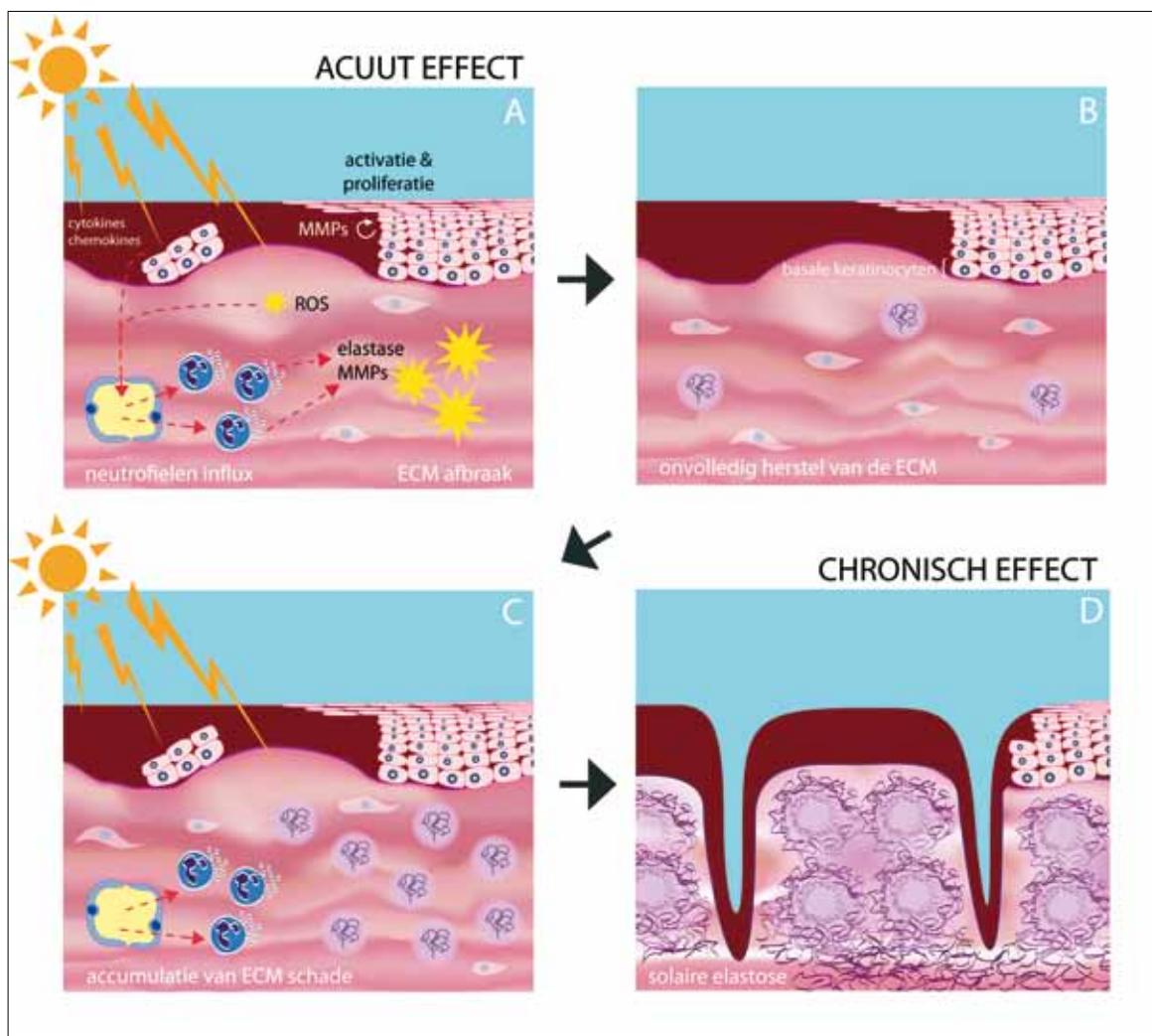
Hèt histologische kenmerk van de door zon beschadigde (*photoaged*) huid is solaire elastose: een opstapeling van elastotisch materiaal in de dermis. De algemene consensus in de literatuur is dat dit materiaal afkomstig is van afgebroken elastische vezels. Vreemd genoeg richt een breed gedragen hypothese ten aanzien van de pathofysiologie van *photoaging* zich vrijwel uitsluitend op de afbraak van collageen. In deze hypothese, gepubliceerd door Fisher et al. in de *New England Journal of Medicine* in 1997, speelt matrix metalloproteinase (MMP)-1 afkomstig van keratinocyten en fibroblasten een centrale rol. De resultaten in het proefschrift van Feiko Rijken plaatsen grote vraagtekens bij deze hypothese en met name bij de essentiële rol van MMP-1. De resultaten, onder andere verkregen door blanke en zwarte huid te vergelijken en bloot te stellen aan een kunstmatige UV-bron, hebben geleid tot het postuleren van een nieuwe hypothese ten aanzien van de patho-

fysiologie van *photoaging*. Deze nieuwe hypothese is samengevat in de onderstaande figuur. Hoewel dit concept nieuwe kansen schept ten aanzien van de ontwikkeling van anti-*photoaging*-producten zullen het beperken van zonblootstelling, het dragen van beschermende kleding en het gebruik van antizonnebrandmiddelen de belangrijkste maatregelen blijven om *photoaging* tegen te gaan.

Wat pleit voor de nieuwe hypothese en wat maakt de hypothese van Fisher et al. minder waarschijnlijk? U kunt het hele proefschrift, inclusief Nederlandse samenvatting, online inzien op Igitur Universiteitsbibliotheek Utrecht.

Vooralsnog moet de auteur vaststellen dat, ondanks publicatie van enkele hoofdstukken uit het proefschrift in deugdelijke tijdschriften, recent verschenen publicaties van andere auteurs nog uitsluitend focussen op collageenafbraak en MMP-1. Evenals voordrachten over het onderwerp op de EADV in Lissabon, oktober jongstleden. Hier komt nog bij dat het zeer lastig blijkt te zijn om kritische artikelen ten aanzien van de gevestigde ideeën gepubliceerd te krijgen.

Kortom, het werk is nog niet af en *the battle must go on*.



Figuur. Nieuwe hypothese ten aanzien van de pathofysiologie van 'photoaging' (Bron: proefschrift F. Rijken).

ROS: reactieve zuurstofdeeltjes

ECM: extracellulaire matrix.

Naast directe schade door UV-geïnduceerde reactieve zuurstofdeeltjes spelen neutrofiële granulocyten en hun producten (onder andere neutrofiel elastase en MMP-9) een centrale rol in het ontstaan van de histologische afwijkingen (solare elastose) die worden gezien in de door zonlicht beschadigde huid. Waarschijnlijk spelen MMPs afkomstig van keratinocyten een rol in andere (lokale) processen dan in beschadiging van elastische en collageen vezels in de dermis.

UV-geïnduceerde DNA-schade en reactieve zuurstofdeeltjes initiëren een cascade van gebeurtenissen die leidt tot een influx van neutrofiële granulocyten (zie A). Een eenmalige blootstelling aan UV veroorzaakt microscopische schade die niet volledig hersteld wordt (zie B). Accumulatie van restschade na herhaalde blootstellingen (zie C) leidt uiteindelijk tot de klinische en histologische kenmerken van de *photoaged* huid (zie D). Zwarte huid is minder vatbaar voor *photoaging* dan blanke huid omdat er voor zwarte huid een significant hogere dosis UV nodig is om een neutrofiel ontstekingsinfiltraat te induceren. Daarnaast is het minder waarschijnlijk dat reactieve zuurstofdeeltjes worden gegenereerd in de dermis van zwarte huid.

cyten (zie A). Een eenmalige blootstelling aan UV veroorzaakt microscopische schade die niet volledig hersteld wordt (zie B). Accumulatie van restschade na herhaalde blootstellingen (zie C) leidt uiteindelijk tot de klinische en histologische kenmerken van de *photoaged* huid (zie D). Zwarte huid is minder vatbaar voor *photoaging* dan blanke huid omdat er voor zwarte huid een significant hogere dosis UV nodig is om een neutrofiel ontstekingsinfiltraat te induceren. Daarnaast is het minder waarschijnlijk dat reactieve zuurstofdeeltjes worden gegenereerd in de dermis van zwarte huid.



Over kielzog en oogkleppen;

een verslag van de VADV-aos-dag 2011

Zaterdag 5 november 2011 vond in Utrecht de jaarlijkse VADV-aos-dag plaats. Het thema was: *Opleiding als topsport*. Voor een volle zaal trapte Bing Thio af met een college over het effect van lichaamsbeweging op het immuunsysteem. Van één effect kun je eigenlijk niet spreken; de mate van lichaamsbeweging speelt een belangrijke rol. Omdat het immuunsysteem veel energie kost, gaat de afweer op een lager pitje wanneer de spieren flink in actie komen. Thio toverde vervolgens een J-curve op het scherm: als je je echt gek beweegt, neemt de activiteit juist toe! Deze toegenomen immunactie bij intensieve sport wordt door de *innate immunity* verzorgd, met name neutrofielen dus. Conclusie: intensieve sport is, althans in theorie, goed voor je psoriasis, maar niet voor je acne of hidradenitis. Voorts legde Thio een direct immunologisch verband uit tussen topsport en honger; door de grote spiermassa neemt de expressie van IL-6 toe, hetgeen de invloed van het voedselverzadigingshormoon leptine vermindert. Vervolgens liet hij ons in verwarring achter; hoewel hij bij hoog en laag beweerde niet te sporten spoedde hij zich naar huis om uitgebreid te koken...

Het stokje werd overgenomen door Laurens Barkema, die ons wees op een gevaar van intensieve contactsport: scabiës. In een betoog vol humor deelde hij zijn ruime kennis over het onderwerp. Om te beginnen met wat epidemiologie: wereldwijd zijn er jaarlijks driehonderd miljoen infecties. Ooit geweten dat de scabiësmijt op de huid spuugt om het stratum spinosum te bereiken? Het speeksel breekt filaggrine af, zodat de mijt de stugge hoornlaag eenvoudig kan passeren. Hiermee laat ze klinisch een kielzog (*wake sign*) achter (mooi plaatje via Wikipedia!). De scabiësmijt neemt namelijk geen genoegen met droge huidschilfers, zoals de huisstofmijt, maar voedt zich met de sappige granulaire laag. De scabiësmijt is verder een kampioen in zich schuilhouden voor de afweer: meestal gaan immunologische alarmbellen pas na een maand rinkelen. Barkema liet het niet bij een parade aan feiten. Zo inspireerde hij de zaal met uitspraken als: "Wat is de evolutionaire functie van jeuk? Om mijten uit de huid te krabben!" en "Eczeem, dat is gewoon schurft, maar dan zonder mijt". Om de oren geslagen met deze verfrissende logica kon de zaal fit de laatste sprekersronde in.



Die ronde begon met kippenvel: beelden van de gouden Olympische race van zwemmer Maarten van der Weijden in 2008. Na de inleidende film stond een lange, wat smalle jongen met donkerblond haar op. Was dit...? Ja het was hem echt. Zorgvuldig bouwde hij aan zijn verhaal rond de centrale vraag: is succes maakbaar? De heldere vraag had een complex antwoord. Als puber kreeg hij van huis uit de regel mee dat hij zelf verantwoordelijk was voor alles dat hem in zijn leven zou overkomen. De regel werd al snel bevestigd door de uitzondering toen Van der Weijden op 19-jarige leeftijd getroffen werd door leukemie. Hij nam zich voor zich nooit meer blind te staren op een Doel. Na enkele weken verveelde hij zich natuurlijk kapot en kwam de motivatie om weer te gaan zwemmen. Door het behalen van een reeks kleinere doelen kwam het monsterproject, deelname aan de Olympische Spelen, in het vizier. Tot hilariteit van de toehoorders bleek de boomlange zwemmer hiervoor een jaar lang in een minuscuul hoogteten-tje geleefd te hebben. Hij kwam er slechts uit om te zwemmen en te eten. Het tentje kostte hem de prille relatie met zijn vriendin maar Maarten hield zijn oogkleppen (met verlichting; om in het juiste bioritme te blijven...echt waar) op. Om de kleine kans op een medaille te vergroten bedacht hij met

zijn coach oplossingen voor de kleinste problemen die hem tijdens de race zouden kunnen hinderen. Dat maakte het verhaal interessant. Voor zijn gevoel had hij niets aan het toeval overgelaten. Maar had hij kunnen winnen als zijn snellere concurrenten in de laatste meters geen rare bocht gemaakt hadden? Hier had hij toch geen invloed op gehad? De eerlijkheid gebod hem te zeggen dat de gerichtheid op het Doel zelf ook het mentale vertrouwen hadden gekweekt om in de laatste meters de beslissing te nemen in een rechte lijn naar de finish te gaan. Terwijl het zijn vaste strategie was om in het kielzog van snellere zwemmers te blijven...

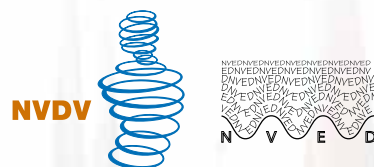
Na het sprekersprogramma vertrok de stoet aios richting Oude Gracht. Daar werd de dag afgesloten met een wijnproeverij en diner in de sfeervolle wijnkoperij Van Wageningen en De Lange.

Door de enthousiaste reacties van mede-aios mag de VADV met recht spreken van een geslaagde dag. De VADV-aios-dag 2011 werd georganiseerd door bestuursleden Anton Romeijn (UMCG), Willemijn Hovius (AMC) en Elmer Schilderman (UMCU). Tot volgend jaar!

Clarissa Vergunst



Dermatologendagen 2012



Programma

Donderdag 29 maart 2012

Dermato-farmacologie

Voorzitters: Dr. Phyllis Spuls en dr. Tamar Nijsten
10.00 Introductie door de voorzitters

Geneesmiddelenontwikkeling

10.10 Translationeel onderzoek: 'De vroege fase van drug development'
Prof. J. Schalkwijk, UMC St Radboud
10.35 Translationeel onderzoek: 'From bench to bedside'
Dr. M.A. de Rie, Erasmus MC

11.00 – 11.30 **koffiepauze**

Nieuwe ontwikkelingen in therapie van huidziekten

11.30 Doel-gericht en immunotherapie bij melanoom
Dr. C.U. Blank, NKI-AVL
11.50 Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van constitutioneel eczeem
Prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, UMC Utrecht
12.10 Interleukine-1 remming in Schnitzler syndroom en cryopyrinegeassocieerd periodiek syndroom (CAPS)
Drs. H. de Koning, UMC St Radboud
12.30 mTOR en de dermatoloog
Prof. dr. M.A.M. van Steensel, MUCM+

12.50 – 14.30 **lunchpauze**

13.30 – 14.30 **speeddaten aios-maatschappen**

14.30 Geneesmiddelgebruik bij kinderen
Dr. J.H. Sillevius Smitt / dr. M.A. Middeldijk Hup, AMC
14.55 Hepatotoxiciteit van systemische medicatie in dermatologie (PIINP, EFGR remmers)
Drs. J.N.L. Schouten, MDL, Erasmus MC
15.20 Farmacovigilantie: is melden van bijwerkingen zinvol?
Prof. A.C. van Grootheest, Lareb / UMCG

15.45 – 16.15 **koffiepauze**

16.15 Geneesmiddelenreacties, toxicodermieën, interacties
Dr. W.M. Mulder, AMC
16.40 Klinisch beeld en behandeling van stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)
Dr. J.N. Bouwes Bavinck, LUMC
17.05 Implementatie van farmacogenetica in de klinische praktijk
Prof. dr. A. de Boer, UMC Utrecht

17.30 Afsluiting
Dr. Ph.I. Spuls en dr. T. Nijsten

aansluitend
19.00 Borrel
21.00 Diner / buffet
Feest

Vrijdag 30 maart 2012

Off-label geneesmiddelengebruik in de dermatologie

Voorzitters: Dr. Jan Gerrit van der Schroeff en dr. Phyllis Spuls

09.00 Opening: Richtlijn off-label geneesmiddelen gebruik
Dr. J.G. van der Schroeff, Bronovo ziekenhuis & dr. Ph.I. Spuls, AMC

09.30 Off-label prescriptions in dermatology, the German / European perspective
Prof. dr. N.H. Brockmeyer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität, Bochum, Germany

09.55 RCT azathioprine en methotrexaat bij Atopische Dermatitis
Dr. M.E. Schram / dr. Ph.I. Spuls, AMC

10.20 Rituximab bij autoimmuun bulleuze dermatosen
Prof. dr. M.F. Jonkman, UMCG

10.45 Juridische aspecten off-label geneesmiddelengebruik
Mr. E.M. van Ardenne, juriste Regieraad Kwaliteit van Zorg

11.10 – 11.40 **koffiepauze**

11.40 – 12.40 NVDV Algemene ledenvergadering

12.40 – 13.45 **lunchpauze**

Lichen Sclerosus en Lichen Planus

Voorzitters: Dr. Wim van der Meijden en drs. Colette van Hees

13.45 Diagnostiek en behandeling van genitale lichen sclerosus
Drs C.L.M. van Hees, Reinier de Graaf Groep

14.10 Etiologie, comorbiditeit van lichen sclerosus
Dr. G. Kirtschig, VUmc

14.35 Maligne onttaarding bij lichen sclerosus
Dr. J.A. de Hullu, UMC St Radboud

15.00 – 15.30 **koffiepauze**

15.30 Genitale lichen planus
Dr. W.I. van der Meijden, Havenziekenhuis
15.55 Orale lichen planus en lichenoid reacties
Dr. E.H. van der Meij, MCLeeuwarden
16.20 Het patiëntperspectief
Drs. M. van Gestel, LS patiëntenvereniging

16.30 Quiz

16.45 Afsluiting

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een dikke lip

E. van der Zwan¹ en T. van Meurs²¹. Coassistent, thans huisarts in opleiding,
Huisartsenpraktijk Balans, Krabbendijke². Dermatoloog, afdeling Dermatologie,
Maasstadziekenhuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

T. van Meurs

Maasstadziekenhuis

Afdeling Dermatologie

Maasstadweg 21

3079 DZ Rotterdam

E-mail: tvmeurs@hotmail.com

Op onze polikliniek zagen wij een 25-jarige man vanwege een reeds acht weken bestaande zwelling van de bovenlip. Bij dermatologisch onderzoek was met name de linkerzijde van de bovenlip diffuus gezwollen (figuur 1). Elders op het lichaam en in de mondholte had hij geen afwijkingen. Hij had een blanco voorgeschiedenis. Behalve incidenteel wat buikpijn gepaard gaande met diarree had hij geen klachten.

Een biopsie van het lippenrood liet een niet-verkazende granulomateuze ontsteking met veneuze dilatatie zien (figuur 2). Op basis van het klinisch en histologisch beeld werd de diagnose cheilitis granulomatosa (CG) gesteld.

CG kan voorkomen zonder verdere ziekteverschijnselen, of als onderdeel van het melkersson-rosenthalsyndroom (MRS met de trias van CG, facialisparese en lingua plicata; overigens deze hoeven niet tegelijkertijd aanwezig te zijn, MRS kan ook pas in loop der jaren worden vastgesteld). Ook een associatie met de ziekte van Crohn of met sarcoïdose is beschreven. Vanwege de buikklachten van onze pati-



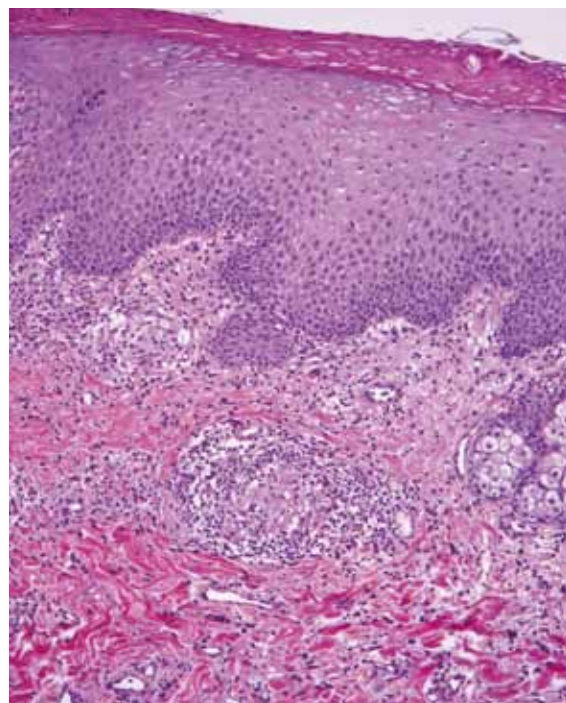
Figuur 1. Pasteus gezwollen bovenlip.

ent hebben we hem zekerheidshalve verwezen naar de internist. Onderzoek liet een geringe antrumgastritis zien, zonder aanwijzingen voor een inflammatoire darmziekte.

Behandeling van CG is moeilijk. Vaak worden intralesionaal corticosteroiden toegepast. Ook wordt in een casus behandeling met tacrolimuszalf 0,1% beschreven. Chirurgisch ingrijpen wordt meestal gereserveerd voor zeer forse en cosmetisch ontsierende gevallen.

DIAGNOSE

Cheilitis granulomatosa.



Figuur 2. Huidbiopsie (10x): niet-verkazende granulomen.

Abstract

A 25-year-old man presented with a sudden swelling of the upper lip. A biopsy revealed non-caseating granulomas. Based on the clinical and histologic findings he was diagnosed with granulomatous cheilitis.

TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra¹

¹. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

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

ANAMNESE

Een 26-jarige man heeft sinds twee dagen een pijnlijke roodheid en zwelling van penis, scrotum en de onderbuik, waar de roodheid verder omhoog trekt. Hij voelt zich ziek en heeft een temperatuur gemeten van 38,7°C. Patiënt herinnert zich een week daarvoor een 'krabwondje' gehad te hebben op zijn penis. Hij is vrijgezel en heeft de laatste maanden geen seksuele contacten gehad. Patiënt is verder gezond en gebruikt geen medicijnen. Hij is niet recent in het buitenland geweest.

Lichamelijk onderzoek

Bij onderzoek ziet u erytheem en oedeem van de genitalia en de onderbuik. De huid voelt warm aan en de laesies zijn gevoelig bij druk. Het scrotum en de testes zijn door de gevoeligheid wat moeilijk te beoordelen, maar u vindt geen duidelijke aanwijzing voor het bestaan van een hydrokèle, een hematokèle, epididymitis of orchitis.



VRAGEN

1. Wat is uw diagnose op deze aandoening, die met acuut genitaal oedeem gepaard gaat?
2. Er zijn vele oorzaken van acuut oedeem van de mannelijke genitalia.
 - a. Welke twee kenmerken zijn differentieeldiagnostisch van groot belang?
 - b. In enkele gevallen kan acuut genitaal oedeem een medische spoedsituatie zijn en wordt de patiënt direct naar de uroloog verwezen. Kent u één of twee spoedeisende vormen van acuut genitaal oedeem?
 - c. Welke andere oorzaken zijn er van acuut genitaal oedeem bij de man?
3. Naast het acuut genitaal oedeem zijn er subacute en chronische vormen. Subacuut genitaal oedeem ontwikkelt zich in een periode van enkele dagen tot maanden en is niet pijnlijk. Mogelijke oorzaken zijn varicokèle, ziekte van Crohn, sarcoidose, metastasen, hidradenitis suppurativa en testistumoren. Welke dermatologische aandoeningen kunnen aan chronisch genitaal oedeem ten grondslag liggen?

De antwoorden vindt u op pagina 36

HUD, SEKS EN CURIOSA

Geurvertoon

J.J.E. van Everdingen, F. Meulenber

¹ Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris
Regieraad Kwaliteit en Zorg

² 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

De reuk heeft een signalerende functie. Reuk berust op chemische prikkeling. Samen met de smaak en de tast- en temperatuurzin van de mond, bepaalt de reuk of iets geschikt is om als voedsel te dienen. De reuk is bij dit proeven minstens zo belangrijk als de smaak. Knijpt men bijvoorbeeld voordat men op wat uisnippers gaat kauwen de neus dicht, dan proeft men op dat moment alleen zoetheit en mist men de typische scherpe 'smaak' van ui. Dit geldt ook voor heel veel andere spijzen. De gasvormige reukstoffen passeren het reukepitheel overigens niet alleen door inademing via de neus, ze bereiken de reuksensoren ook vanuit de neus-keelholte. Met andere woorden: ook zonder te ademen, 'ruikt' men toch nog wat smaakstoffen.

De reuk kan ook waarschuwen voor dreigend gevaar in de omgeving, bijvoorbeeld een indringer met kwade bedoelingen. Maar daar zijn mensen, in tegenstelling tot vele dieren, niet goed toe in staat. De mens komt er wat dat betreft bekaaid vanaf. Het oppervlak van het reukepitheel dat boven in de neusholte ligt, is bij de mens bijvoorbeeld vijfmaal zo klein als bij een kat.

De reuk moet het hebben van gasvormige vetoplosbare stoffen. Bij de smaak moeten de sensoren daarentegen door wateroplosbare stoffen geprikkeld kunnen worden. Vergeleken met de smaak die slechts over een paar kwaliteiten beschikt (zout, zuur, zoet, bitter), loopt het aantal reukgeuren tot in de duizenden. Vele onderzoekers hebben geprobeerd sensoren te vinden met specifieke reuk kwaliteiten, maar al dat geneuzel heeft tot nu toe niets opgeleverd. Waarschijnlijk, zo stellen Bouman en Bernards, bestaat er een grote verscheidenheid aan receptoreiwitten, elk met een verschillende gevoeligheid voor een of enkele reukstoffen.¹ Voor sommige stoffen, zoals methylmercaptaan dat in knoflook voorkomt, is de gevoeligheid zo groot dat men een paar moleculen van deze stof al kan

ruiken. Methylmercaptaan wordt dan ook aan huisbrandgas toegevoegd om lekkages in leidingen snel te kunnen opsporen.

REUKZIN

De reukzin is het oudste zintuig. Evolutionair gezien zijn de hersenen daaruit ontstaan. Uit embryonaal onderzoek blijkt het omgekeerde: zoals de penis en het scrotum uitstulpingen zijn van de huid waarin de testikels na de geboorte afdalen, zo beschouwen 'ontogenetici' de reukzin als een uitstulping van het brein dat tot boven in de neus is uitgroeid. Geurimpulsen gaan rechtstreeks naar het reukcentrum in het limbisch systeem van de hersenen, zonder dat de cortex daar tussen zit en het signaal versterkt of verzwakt. Daar worden ook onze emoties verwerkt. Geen wonder dat een bijzon-



Wie het eerst ruikt, heeft zijn hondje gebruikt.

dere geur dan ook de stemming beïnvloedt. De gelijkenis doortrekkend zijn de inwendige neus en vagina te beschouwen als instulpingen van de huid. De neusschelpen en de genitaliën zijn samen met de tepels bovendien de enige organen met erectiele eigenschappen. Behalve een uiterlijke analogie in anatomische zin zijn er ook functionele verschijnselen die een relatie doen vermoeden. Als zowel de reukzin als de geurverspreiding van de geslachtsorganen niet of onvoldoende tot ontwikkeling komen, spreekt men van het olfacto-genitale syndroom, ook wel het syndroom van Kallmann, genoemd naar de persoon die deze combinatie van afwijkingen als eerste beschreef.

'Ruik je iets?'
'Hoe bedoel je?'
'Aan mij? Ruik je iets?' vraagt Lea. 'Ruik je iets vreemds? Ik ben vergeten deodorant op te doen.'
'Niets. Helemaal niets. Ik ruik niets, niets onaan-
genaams.

Huid & Haar, Arnon Grunberg

NASALE REFLEX-NEUROSEN

Naast een tekort aan reukvermogen en afscheiding is ook de omgekeerde relatie al heel lang bekend. Zo bevat de Ayurveda, het heilige boek der hindoes, een passage met seksuele opwindning als oorzaak van neusafscheiding. Rond de eeuwwisseling hebben verschillende wetenschappers aan de naso-genitale relatie een perverse betekenis toegekend. Freud baseerde hierop zijn behandeling met cocaïne, voor die tijd een revolutionaire therapie. Tot de neusaandoeningen die reflectoir door ziekten van het geslachtsapparaat kunnen worden veroorzaakt, behoorden in die tijd niet alleen de loopneus, maar ook nasale reflex-neurosen zoals astma en hooikoorts.



Heeft iemand een lucifer bij zich?

FEROMONEN

In de huidige medische leerboeken komt men de nasale reflex-neurose niet meer tegen. Toch is de relatie tussen neus en geslachtsorgaan niet geheel verlaten. Veel dieren verspreiden via hun excreta niet alleen kenmerkende lichaamsgeuren waarmee ze elkaar herkennen en hun territorium afgrenzen, maar zij produceren ook andere door de lucht dwarrelende stoffen waarmee ze elkaar signalen geven, vooral seksuele. Deze zogenoemde feromonen worden meestal niet als geur waargenomen, maar wel achterin in de neusgang gedetecteerd door een speciaal orgaantje, het vomeronasale orgaan (VNO). Zo is van het muskushert en de civetkat al heel lang bekend dat zij lokstoffen produceren die hun soortgenoten aanzetten tot ovulatie en baltsgedrag. Feromonen komen in de dierenwereld veel voor. Vooral van de kleinere soorten zoals slakken, teken en mijten is bekend dat ze zich ervan bedienen om over grote afstanden een partner te traceren of te waarschuwen.

Ook de 'dichter bij huis' staande zoogdieren wer-

ken graag met feromonen als strooigoed bij hun partnerkeuze. Mannetjesvarkens (beren) scheiden bijvoorbeeld androstenon af, ook wel 'berengeur' genoemd. Vrouwtjesvarkens (zeugen) die vruchtbaar zijn, 'verstijven' onmiddellijk. Bij varkens wordt zo'n halve liter sperma geproduceerd, dus het duurt even voordat alles is uitgewisseld. Voor een geslaagde depositie is de rigor sexualis van het vrouwtje minstens even belangrijk als de verstijving van het mannelijke lid.

MENSTRUELE SYNCHRONISATIE

Geuren - of liever feromonen - spelen in het dierenrijk niet alleen een rol bij het vinden van de juiste partner en het tonen van paringsbereidheid, maar geven ook informatie over gemoedstoestand, mogelijke gevaren, de plaats van een voedselbron, territoriumafbakening en soort- en groepsidentificatie. In hoeverre dat allemaal nog opgaat voor de mens in de 21^e eeuw, is nog onzeker. Wel is duidelijk dat ook bij de mens feromonen een rol spelen in het seksueel verkeer. Een interessant verschijnsel in dat kader is de synchronisatie van de menstruatie. Dit fenomeen dat bij kuddedieren heel gebruikelijk is, wordt tegenwoordig voornamelijk toegeschreven aan feromonen. Bij vrouwen die dicht op elkaar leven, wonen en werken (kloosters, kostscholen, harems) blijken de menstruaties op den duur synchroon te verlopen. Dat was al langere tijd uit overleving bekend, maar werd pas in 1971 door Martha McClintock wetenschappelijk aangetoond.² Lange tijd had men daar geen goede verklaring voor, maar een kleine dertig jaar later deed zij een experiment dat een antwoord gaf in de richting van feromonen.³ Zij verzamelde reukloze stoffen uit de oksels van vrouwen die in de folliculaire fase (na de menstruatie maar voor de eisprong) van de menstruatiecyclus waren en ook van vrouwen ten tijde van de eisprong. Zij bracht deze stoffen tweemaal per dag aan op de bovenlip van andere vrouwen gedurende twee menstruatiecycli en nam waar dat de stoffen uit de folliculaire fase de menstruatiecyclus verkortten en die van de periode rond de eisprong een verlenging teweegbrachten.

DE IDEALE PARTNER



Vrouwen met synchroon lopende menstruatiecycli.



Telefooncel besprenkeld met feromonen.

Er zijn meerdere onderzoeken waaruit naar voren komt dat mensen niet alleen hun ogen als wegbereider de kost geven bij hun partnerkeuze, maar ook hun neus gebruiken om dit kronkelpad te berijden. Vrij bekend is het onderzoek waarbij enkele telefooncellen in New York werden besprenkeld met mannelijke hormonen, waarna het belgedrag van mannen en vrouwen werd bestudeerd. Vrouwen hadden een duidelijke voorkeur voor de geurende cellen, terwijl mannen juist in de andere cellen gingen bellen. In een ander onderzoek werden vrijwilligers, allemaal mannen zonder vaste relatie, gevraagd twee

opeenvolgende nachten in hetzelfde T-shirt te slapen. Daarna werden de shirts voorgelegd aan vrouwen met de vraag welke zij het lekkerste vonden ruiken. Nadat zij hun keuze hadden gemaakt, bekeken de onderzoekers wat de immunologische eigenschappen waren van de koppels die zich zo hadden gevormd. Dergelijke experimenten waren daarvoor al uitgebreid gedaan bij muizen. Net als bij de muizen bleek dat de MHC-genen van de virtuele koppels verder uit elkaar lagen dan wat je op grond van toeval mocht verwachten. Of anders gezegd: de vrouwen hadden gekozen voor mannen die immunologisch gezien relatief ver van hen afstonden. De hypothese daarbij is dat nakomelingen van dergelijke oudercombinaties over betere erfelijke eigenschappen beschikken in relatie tot de afweer, dus een efficiënter wapenarsenaal hebben om binnen-dringende ziektekiemen en parasieten te lijf te gaan dan nakomelingen van andere oudercombinaties. Het gaat dus inteelt tegen.

Of het allemaal waar is, valt te betwijfelen. Er zijn ook onderzoeken die dit resultaat tegenspreken, maar die worden nooit aangehaald. Bovendien zegt dit alles nog niet zoveel over het bestaan van feromonen bij de mens, want de definitie van feromonen is nu juist dat mensen die niet kunnen ruiken. Of feromonen werkelijk veel invloed hebben op lentedrift en heupgedrag van mensen, is dan ook nog steeds niet duidelijk. Wel staat vast, dat in de periode rond de ovulatie vrouwen meer bloot tonen. Simpele observaties leren dat ten aanzien van decolleté en rokzoom de grens tussen bedekt en onbedekt dan aanmerkelijk is verschoven in de richting van de navel. Een soort oprukkende reukzoom.

LITERATUUR

1. Bouman LN, Bernards JA. *Medische fysiologie*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2010.
2. McClintock MK. *Menstrual synchrony and suppression*. *Nature* 1971;291:244-5.
3. Stern K, McClintock MK. *Regulation of ovulation by human pheromones*. *Nature* 1998;392:177-9.
4. Pieters F. *Verliefdheid is gewoon stress*. *Natuurwetenschap & Techniek*, 1 november 2003.

DERMATOSCOPIE

ANTWOORDEN

Casus 19

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

Diagnose: lentigomalignamelanoom, breslowdikte 0,35 mm, clarkniveau 2 tot 3 zonder ulceratie of microsatellitose.

Bespreking

Schiffner et al. hebben in 2000 een dermatoscopisch progressiemodel beschreven dat behulpzaam is om ook vroege stadia van lentigo maligna/lentigomalignamelanoom te herkennen en een optimaal gebied voor biopsie uit te kiezen. In deze laesie is er geen sprake meer van een duidelijk regelmatig annulair/granulair patroon (zoals in vroege fase van lentigo maligna), maar van homogene gebieden, gedestrueerde follikels en wazige/rode gebieden. Bij kleinere laesies zoals deze zou men een diagnostische excisie met een marge van 2 mm kunnen verrichten. Bij iets grotere laesies, waarbij een primaire diagnostische excisie met 2 mm marge zou leiden tot een groter defect dat mogelijk door een plastiek of transplantaat gesloten zou moeten worden, kan men kiezen voor een representatief incisiebiopsie. Dit heeft de voorkeur boven een ponsbiopsie omdat dit laatste vaak te klein is voor het stellen van een correcte histopathologische diagnose gezien de sterke variabiliteit in een lentigomalignamelanoom. Daarom wordt ook verder aanbevolen het weefselstuk te markeren en de meest verdachte partij aan te wijzen voor de patholoog. De meest verdachte partij kan door dermatoscopisch onderzoek geïdentificeerd worden (in deze casus het gebied bij de zwarte pijl). Bij dunne melanomen (zeker bij melanomen in situ zoals een lentigo maligna) wordt de prognose niet ongunstig beïnvloed door het nemen van een (incisie)biopsie. Kenmerken van een verruca seborrhoeica, zoals geleachtige begrenzing, pseudohoorn cysten, vingerafdrukpatroon, *moth eaten* begrenzing en opake gele gebieden ontbreken.

Casus 20

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

Diagnose: nodulair melanoom, breslowdikte 1,01 mm, clarkniveau IV zonder ulceratie of microsatellitose

Bespreking

De retelijsen in het gelaat zijn zeer vlak en de follikelopeningen prominent aanwezig. Daarom tonen zowel melanocytaire als niet-melanocytaire laesies op deze lokalisatie een pseudopigmentnetwerk, dat tot stand komt door de ligging van pigment rond de haarfollikels en zweetklieren. De nodulaire partijen caudaal en craniaal behoren tot de laesie. De sterke asymmetrie in vorm, structuren en kleuren, de wisselend scherpe begrenzing, de verschillende kleuren, met name de wazige blauwpaarse kleur en de nodulaire component in deze laesie pleiten voor een melanoom. Hoewel zeldzamer dan lentigomalignamelanomen is het belangrijk dat ook 'gewone' melanomen zoals superficiael spreidende en nodulaire melanomen in het hoofd-halsgebied voorkomen. Paars-rode vaatkluwens zoals gezien wordt bij angiomen zijn over het algemeen scherp begrensde, ronde, kleinere structurelementen verspreid over de gehele laesie (met ontbreken van kenmerken voor een melanocytaire laesie). Kenmerken voor een basaalcelcarcinoom, zoals esdoornbladachtige structuren (*ash leaves*), ovoidale structuren, spaakwielstructuren en vertakkende vaatjes ontbreken.

Omdat bij deze casus differentiaaldiagnostisch gedacht moet worden aan een melanoom met een nodulaire component en potentieel snelle groei is excisie de enige diagnostische optie.

TEST UW KENNIS

ANTWOORDEN

1. U denkt op basis van de combinatie progressieve cellulitis met oedeem, pijn en koorts bij een patiënt met een wondje in de anamnese en geen 'verdachte' seksuele contacten, aan erysipelas.

2a. Differentieeldiagnostisch is vooral van belang of er sprake is van pijnlijk of niet-pijnlijk oedeem en de aan- of afwezigheid van erytheem. Ook priapisme (een erectie die langer duurt dan vier uur) is diagnostisch een onderscheidend kenmerk.

2b. Pijnlijk acuut genitaal oedeem is een medische spoedsituatie, wanneer er sprake is van *torsio testis* (pijnlijke en acute verdraaiing van de zaadstreng) of *priapisme*. Bij torsio testis zijn de testes extreem pijnlijk en is de patiënt misselijk en moet overgeven.

2c. Mogelijke oorzaken van acuut genitaal oedeem zijn opgesomd in tabel 1. Niet altijd wordt een oorzaak gevonden, vooral niet bij jongens met acuut oedeem van het scrotum: acuut idiopathisch scrotaal oedeem (AISO). Ongeveer 70% van de kinderen onder de 10 jaar met acuut scrotaal oedeem heeft AISO. Het oedeem is meestal eenzijdig, erythemateus, geeft geen klachten en verdwijnt na enkele dagen vanzelf. Bij volwassenen komt AISO nagenoeg niet voor.

Pijnlijk oedeem	Niet-pijnlijk oedeem
Erythemateus	Erythemateus
- epididymitis	- allergisch contacteczeem
- epididymo-orchitis	- angio-oedeem
- orchitis	- frictieoedeem
Niet-erythemateus	- orchitis
- beknelde hernia	- ziekte van Kawasaki
- torsio testis	Niet-erythemateus
Met ecchymosen	- angio-oedeem
- hematokèle (bijvoorbeeld door trauma)	- henoch-schönleinpurpura
Met erectie (priapisme)	- hernia inguinalis
- alcoholisme	- hydrokèle
- infecties	- pancreatitis
- metastasen	- ziekte van Kawasaki
- sikkelcelziekte	
- toxinen	
- trauma	
- trombo-embolie	
- idiopathisch	
Soa (venerisch oedeem)	
- gonorroe	
- herpes genitalis	
- lymfeklierzwellingen in de lies	
- scabies op de genitalia	

Tabel 1. Oorzaken van acuut genitaal oedeem.

3. Chronisch genitaal oedeem is meestal het gevolg van een aanlegstoornis van de lokale lymfevaten (ziekte van Milroy, genitaal oedeem en oedeem van de benen op jonge leeftijd) of van beschadiging van de lymfevaten. Veel vormen van acuut of subacuut genitaal oedeem kunnen overgaan in chronisch oedeem, wanneer ze de lymfevaten beschadigen of de circulatie belemmeren of blokkeren. Zo kunnen recidiverende streptokokkencellulitis, herpes genitalis of urethritis door gonokokken en langjarig bestaande hidradenitis op termijn tot chronisch genitaal oedeem aanleiding geven. Ook filariasis kan een oorzaak zijn, net als van lymfoedeem van de benen.

LITERATUUR

1. Groot AC de, Toonstra J. Casuïstiek in de dermatologie – deel 1. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009: 273-4.
2. Komen DJC, Doorn MBA van, Zeegelaar JE. A 22 year old man with acute genital oedema and a swollen ankle. *BMJ* 2011;343:bmj.d3132.
3. Weinberger LN, Zirwas MJ, English JC III. A diagnostic algorithm for male genital oedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:156-62.

BOEKBESPREKING

Handboek Flebologie

Diagnostiek en behandeling van veneuze ziekten

C. van der Vleuten

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. Carine van der Vleuten

Afdeling Dermatologie

UMC St Radboud

Nijmegen

E-mail: c.vandervleuten@derma.umcn.nl

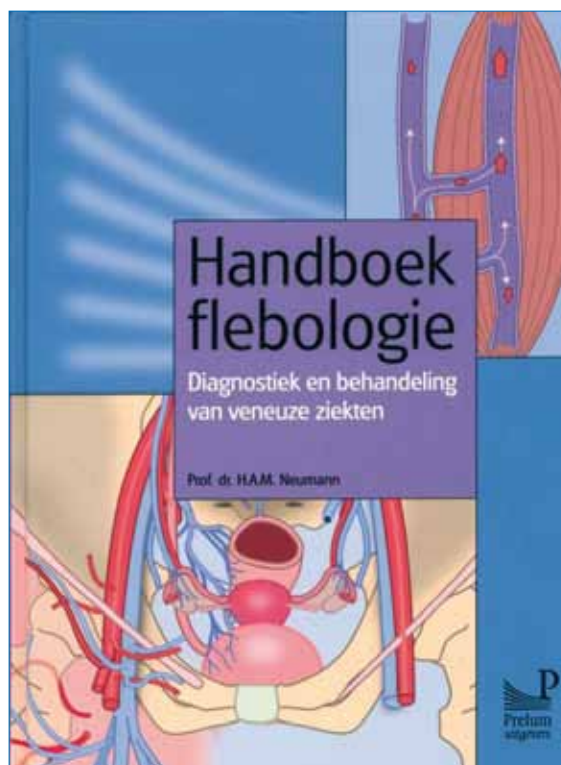
In de wandelgangen had ik al van verschillende collegae vernomen dat de hoofdstukken voor het oude blauwe *Flebologie* moesten worden ge-update binnen deadlines zus en zo... De zwangerschap was een feit. Wachten op de nieuwe boreling, die juist in de aanloopfase van het COCOM-onderwijs *Flebologie* het levenslicht zag.

En wat een prachtig kind is het geworden. Een mooi groot boek, een ruime drieponder!

Op het eerste gezicht een heel ander boek dan de oudere (kleine) broer/zus. Maar als ik de twee exemplaren naast elkaar leg, zie ik in de hoofdstukindeling grote overeenkomsten en dat maakt de vergelijking, waar deze bespreking dan toch ook deels voor bedoeld is, weer wat doenlijker.

Wat meteen al opvalt, zijn de prachtige schematische anatomische plaatjes. Met name op het onderdeel anatomie waren in de eerdere versie wel wat punten van kritiek. Ik denk dat de huidige uitgave zeer succesvol is op dit punt. Maar ook de duplex- en flebografieplaatjes zijn in het onderdeel anatomie heel netjes gekozen en maken het boek tot een lust voor het oog voor zowel de jonge als ervaren fleboloog.

Maar ook wat betreft de inhoud is een mooie slag gemaakt. Het 'Maastrichtse model' waarin de microcirculaire veranderingen ten gevolge van CVI zijn samengevat, is hier goed op zijn plaats. Ook hoofdstuk 4: *Historica Phlebologica* voegt in een overzichtsboek altijd wat toe. Praktische schema's over bloedstolling, differentiële diagnose van veneus ulcus en een beslisboom voor DVT-



Prof. dr. H.A.M. Neumann

Onder redactie van S.I. Langendoen, prof. dr. M.

De Maeseneer, prof. dr. C.H.A. Wittens

Prelum Uitgevers, Houten 2011

ISBN nummer 978 90 8562 108 9

440 pagina's

Prijs: € 89,50

diagnostiek maken dit tot een nuttig naslagwerk. Verder heeft de flebologie de laatste jaren, met name in therapeutisch opzicht, een enorme groei doorgemaakt. Om die reden was de geboorte van dit boek een wel zeer gewenste baby. Hoofdstukken over de endovasculaire behandelingen voor stamvarices, maar ook over foamechosclerose hebben daarom in deze uitgave hun verdiende plaats gekregen, zoals verwacht!

Maar ook de grotere en uitgebreidere aandacht voor onderwerpen als *pelvic congestion syndrome*, lymfoedeem, lipoeedeem, het pijnlijke been en *life style* maken deze uitgave veel meer tot een echt naslagwerk.

De klassieke chirurgische behandeling van varices wordt heden ten dage steeds minder belangrijk; daar is in deze uitgave nog niet zo veel van te merken. Met name ook de uitgebreide technische aandacht voor de SEPS-techniek is mijns inziens niet in verhouding met het wel piepkleine indicatiegebied.

Gelukkig ook wel een enkel puntje van kritiek; als 'aandachtsvelder' hemangiomen en aangeboren vaatafwijkingen heb ik het betreffende hoofdstuk 15 gezond kritisch gelezen. Wat opvalt is dat in het nieuwe flebologieboek het hoofdstuk klippel-trenaunaysyndroom (KTS) is komen te vervallen. Prima om een en ander te integreren in de veneuze malformaties. Voor de spataderdokter die toch voor een belangrijk deel de doelgroep vertegenwoordigt van dit boek blijft het wel nuttig om te onderstrepen dat de varices bij een KTS-patiënt geen 'gewone' varices zijn en dus ook niet als zodanig mogen worden benaderd.

Dit hoofdstuk over congenitale veneuze malformaties is aardig herschreven; de toenemende kennis van genetische oorzaken van vasculaire malformaties is hier mooi en begrijpelijk samengevat. Helaas zijn er enkele kleine slordigheidsfoutjes in de referenties van de tabellen geslopen; referentie 24 (NTvG, Zweep et al.) ontbreekt en referentie 3 verwijst niet naar de goede.

Een laatste inhoudelijk punt is voor mij echter niet verwaarloosbaar: in tabel 15.1 staat nog steeds dat het syndroom van Kasabach Merritt een complicatie is van een gewoon infantiel hemangioom. En dat is toch iets wat echt niet klopt. Sinds 1997 hebben Enjolras et al. beschreven dat dit een complicatie is van echt heel andere vasculaire tumoren zoals het kaposiform hemangio-endothelioom of het *tufted angioma*. Als de incorrecte informatie nog steeds in zo'n prachtig boek gedrukt staat, duurt het lang om deze informatie te verspreiden bij alle nieuwe en oude flebologen.

Maar dat terzijde: ik denk een prachtig boek dat zorgt voor een goede dosis (Nederlandse) flebologie in de boekenkast en op het bureau.

Oproep tot inzending

Uw kunst op de voorkant van het NTvDV



Wij weten dat veel dermatologen iets kunstzinnigs doen en hun vrije tijd besteden aan het creëren kunst, bijvoorbeeld beelden of schilderijen.

De redactie nodigt deze dermatologen uit, een foto en een korte beschrijving, max. 200 woorden, te mailen naar; hans.groen@dchg.nl

Wie weet staat

Uw kunst de volgende keer voorop het NTvDV

Verkorte productinformatie Enbrel

Samenstelling: Enbrel bevat als werkzaam bestanddeel etanercept en 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:** 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), onvoldoende is gebleken. Enbrel kan als monotherapie verstrekt worden bij intolerantie voor methotrexaat, wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren en voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Enbrel is tevens geïndiceerd voor: **polycyculaire juveniele idiopathische artritis** bij kinderen vanaf 2 jaar die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor methotrexaat. Enbrel is niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 2 jaar. Actieve en progressieve **arthritis psoriatica** bij volwassenen, bij onvoldoende respons op disease-modifying antirheumatic drugs'. Behandeling van ernstige actieve **spondylitis ankylopoetica** bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie onvoldoende was. Matige tot ernstige **plaque psoriasis** bij volwassenen waarbij andere systemische therapie (zoals PUVA, methotrexaat of ciclosporine) onvoldoende effectief of gecontra-indiceerd was. **Chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten** vanaf 6 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor andere systemische therapieën of fototherapieën. **Farmacotherapeutische groep:** Immunosuppressieve middelen, tumornecrosfactoralfa-(TNF- α -) remmers ATC code: L04AB01. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Sepsis of een risico op sepsis. Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties. **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Infecties: Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd. 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 actieve infectie, inclusief chronische en lokale infecties. 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 active- 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 verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Gelijktijdige behandeling met azsukine, 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 aangeast, aangezien TNF-ontstekingen mediet en de cellulair 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). Melanoom en non-melanoma huidkanker zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. Gevallen van Merkelcarcinoom zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld werden met Enbrel. Het wordt aanbevolen om periodiek huidonderzoek te verrichten bij alle patiënten, in het bijzonder bij hen die een verhoogd risico hebben op huidkanker. Vaccinaties: Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Indien mogelijk, wordt het aanbevolen pediatriche patiënten alle relevante immunisaties toe te dienen voordat zij beginnen met Enbrel. 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 bloed dyscrasieën. Neurologische aandoeningen: Er zijn zelden demyeliniserende aandoeningen van het CZS gemeld na behandeling met Enbrel. Daarnaast zijn er zeer zeldzame meldingen geweest van perifere demyeliniserende polyneuropathieën. Congestief hartfalen (CHF): Er zijn postmarketing meldingen geweest van verergeren van 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:** Zeer vaak: Infecties, reacties op de injectieplaats. Vaak: Allergische reacties, auto-antilichamen vorming, pruritus, koorts. Soms: Ernstige infecties (zoals pneumonie en sepsis), non-melanoma huidkanker, systemische vasculitis (waaronder antineutrofile cytoplasmatische antilichampsitieve vasculitis), uveitis, interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose), angio-oedeem, urticaria, uitslag, psoriasisvormige huiduitslag, psoriasis (inclusief nieuwe of erger wordende uitbraken die met pyodermie gepaard gaan, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen). Zelden: tuberculose, opportunistische infecties, lymfomen, melanomen, anemie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie, ernstige allergische/anafylactische reacties (waaronder angio-oedeem, bronchospasme), sarcoidose, epileptische aanvallen, demyelinisatie van het CZS wijzend op multiple sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen, zoals optische neuritis en myelinitis transversa, verergering van congestief hartfalen, verhoogde leverenzymen, auto-immuun hepatitis, cutane vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis), Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, subacute cutane lupus erythematosus, discoidale lupus erythematosus, lupusachtig syndroom. Zeer zelden: aplastische anemie, perifere demyelinisatie (inclusief het syndroom van Guillain-Barré, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie), toxicose epidermale necrolyse. Niet bekend: leukemie, Merkelcarcinoom, macrofagaagactivatiesyndroom. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tot 17 jaar tevens varicella, appendicitis, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, sepsische shock door streptokokken groep A, diabetes mellitus type I en infectie van zacht weefsel en postoperative wonden gemeld. Verder werden bij deze groep patiënten hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en braken vaker gemeld dan bij volwassenen. **Allevingsstatus:** U.R. Registratienummers: EU/19/125/001-022. **Vergoeding en prijzen:** Enbrel wordt onder voorwaarden vergoed. Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334638). De volledige productinformatie (SPC van 24 augustus 2011) is op aanvraag verkrijgbaar. **Registratiehouder:** Pfizer Limited, Jeroenig Koninkrijk. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel. (oktober 2011)**

Voor de volledige IB-tekst zie www.pfizer.nl of www.enbrel.nl

Referenties:

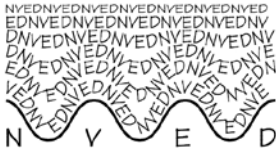
1. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two year double blind study. *Arthritis Rheum.* 2010;52:674-682. 2. Weinblatt ME et al. Safety and Efficacy of Etanercept Beyond 10 Years of Therapy in North American Patients With Early and Long-Standing Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* doi: 10.1002/acr.20372. 3. Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden. *Arthritis Rheum.* 2006;54:600-606. 4. Hetland ML, Christensen U, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62:22-32. 5. ENBREL Summary of Product Characteristics, Pfizer Inc.



Pfizer bv Postbus 37, 2900 AA Capelle aan den IJssel,
www.enbrel.nl, www.pfizer.nl



11. ENB. 1.49



13th Annual scientific meeting of the Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie

9 and 10 February 2012 in Luntenen

PROGRAMME

At the 13th Annual scientific meeting of the NVED the ongoing scientific research in dermatology in the Netherlands will be presented.

PROGRAMME SUMMARY

Thursday 9 February

- 09:30 - 10:15 Registration and welcome with coffee/tea
- 10:15 - 10:25 Opening by the chair of the NVED
- 10:25 - 12:05 Session 1: Skin physiology and -structure
- 12:05 - 13:05 Lunch
- 13:05 - 14:15 Session 2: Epidemiology
- 14:15 - 15:30 Postersession
- 15:30 - 17:10 Session 3: Oncology
- 17:10 - 17:40 14th general assembly of the NVED
- 17:40 - 20:00 Drinks and dinner
- 20:00 - 21:00 Guest lecture by Prof.dr. H. Clevers (Hubrecht Institute, Utrecht)

Friday 10 February

- 09:00 - 10:40 Session 4: Immunology
- 10:40 - 11:00 Coffee/Tea
- 11:00 - 12:10 Session 5: Clinical Research
- 12:10 - 13:10 Lunch
- 13:10 - 14:10 Guest lecture by Prof.dr. H.J.C. de Vries (AMC, Amsterdam)
- 14:10 - 15:20 Session 6: Gene mutations and - functions
- 15:20 - 15:30 Award for best presentation and poster
- 15:30 Closure

THURSDAY 9 FEBRUARY 2012

- 9.30 - 10.15 Registration and welcome with coffee / tea
- 10.15 - 10.25 Opening by the chair of the NVED, Prof.dr. J. Schalkwijk
- 10.25 - 12.05 Session 1: Skin physiology and -structure (introduction by session chairs)
Session chairs: A. El Ghalbzouri and C.M.A. Reijnders
 1. E.H. van den Boogaard RUNMC Rho kinase inhibitor Y-27632 prolongs the life span of adult human keratinocytes, enhances skin equivalent development and facilitates lentiviral gene delivery
 2. M. Alloul-Ramdhani LUMC Validation of molecular markers of skin sensitization in human 3D reconstructed skin models
 3. L.J. van den Broek VUMC Validation of a human full-thickness tissue-engineered hypertrophic scar model with well-known and novel scar therapeutics
 4. A. Poot UMCG The diagnostic value of an array of laboratory techniques for paraneoplastic pemphigus
 5. M.A. Boink ACTA, Amsterdam Novel histatin peptides enhance wound closure in skin and gingiva
 6. M. Janssens LUMC The lipid composition and organization in stratum corneum of atopic eczema skin differs from healthy skin
- 12.05 - 13.05 Lunch

13.05 - 14.15 Session 2: Epidemiology (introduction by session chairs)

Session chairs: P.I. Spuls and E.M.G.J. De Jong

7. M. Wakkee
Erasmus MC Antidepressant drug exposure and episodes in psoriasis patients: a longitudinal population based cohort
8. J.J. van der Helm
GGD Amsterdam Urogenital Chlamydia trachomatis is a hyperendemic disease in Paramaribo Suriname: results from a multiethnic society
9. A.C. de Waal
RUNMC Melanoma of unknown primary in the Netherlands, 1989-2009
10. L.M. Hollestein
Erasmus MC NSAIDs and low dose Aspirin may prevent melanoma and keratinocytic cancers

14.15 - 15.30 POSTER SESSION (with coffee/ tea)

- P1. L.M.C. Gijzen
MUMC Topical rapamycin to treat fibrofolliculomas in Birt-Hogg-Dubé syndrome
- P2. W.Y. Yuen
UMCG Long-term follow-up of patients with Herlitz type junctional epidermolysis bullosa
- P3. D. Janson
LUMC Different expression patterns human papillary and reticular fibroblasts
- P4. M.C.J. van Rijsingen
RUNMC The clinical diagnoses of skin tumors: how good are we?
- P5. O. Richel
AMC Risk Factors for Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV+ Men
- P6. J.A. Easton
MUMC Porokeratotic eccrine nevus may be caused by somatic connexin26 mutations
- P7. P. van Lümig
RUNMC Efficacy of etanercept and adalimumab therapy for psoriasis in real-world practice
- P8. M.O. Eweje
LUMC Mimicking the microenvironment of atopic eczema in vitro
- P9. T. Claessens
MUMC The Birt-Hogg-Dubé protein Folliculin localizes to primary cilia
- P10. A.J. Onderdijk
Erasmus MC IL-4 inhibits proinflammatory responses in epidermal cells
- P11. E.A.W. Wolberink
RUNMC RCM: an effective tool in monitoring UVB phototherapy in psoriasis
- P12. T. Brinkhuizen
MUMC Aberrant promoter methylation in basal cell carcinoma
- P13. L.J.N. Masthoff
UMCU Diagnostics of hazelnut allergy in children. Is atopic dermatitis a risk factor for hazelnut allergy in children?
- P14. H.E. Teulings
AMC Retrospective analysis of melanoma and non-melanoma skin cancer incidence in a large vitiligo patient cohort
- P15. A. Vredenburg
LUMC Benign melanocytic nevi in childhood as a major indicator of risk for melanoma in hereditary melanoma. An explorative analysis

15.30 - 17.10 Session 3: Oncology (introduction by session chairs)

Session chairs: R. van Doorn and R.M. Luiten

11. W.H. Zoutman
LUMC Validation of diagnostic and prognostic biomarkers for Sézary syndrome
12. O. Richel
AMC Clinical Features of Anal Intraepithelial Neoplasia and Anoscopic Interobserver Agreement in HIV+ MSM
13. F. Çetinözman
LUMC Differential expression of programmed death-1 (PD-1) in Sezary syndrome and mycosis fungoides
14. S.J. Sparks
LUMC Engineering melanoma in an in vitro human skin model to study tumour behaviour and progression
15. M.H. Roozeboom
MUMC Clinical and histological prognostic factors for local recurrence and metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma: Analysis of a defined population
16. M.F. Benner
LUMC Prognostic factors in transformed Mycosis Fungoides: A retrospective analysis of 100 cases

17.10 - 17.40 14th General Assembly of the NVED

17.40 - 20.00 Drinks and dinner

20.00 - 21.00 Introduction: E.F. Knol (UMCU)

Invited lecture Prof.dr. H. Clevers (Utrecht):

"Manipulating Lgr5 stem cells in the intestinal tract and the skin"

21.00 Party

FRIDAY 10 FEBRUARY 2012

9.00 - 10.40 **Session 4: Immunology** (introduction by session chairs)

Session chairs: M.B.M. Teunissen and H.D. de Koning

- | | | |
|-----|----------------------------|--|
| 17. | E.P.M. Tjin
AMC | T cell immune function in tumor, skin and peripheral blood of advanced stage melanoma patients implications for immunotherapy |
| 18. | C.M.A. Reijnders
VUMC | Simple wound exudate collection method identifies bioactive cytokines and chemokines in (arterio-)venous ulcers |
| 19. | E.M. Haisma
LUMC | P60.4, a synthetic antibacterial peptide, is effective in eradicating methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> from human skin equivalents |
| 20. | R.R.M.C. Keijsers
RUNMC | T cell mediated immune regulation at the border of psoriatic lesions |
| 21. | E. van Hoffen
UMCU | Modification of major allergens in peanut results in reduced IgE activation, while maintaining T cell activation properties |
| 22. | K. Szegedi
AMC | Large-scale in vivo detection of inflammatory mediators in interstitial fluid of lesional and non-lesional chronic atopic dermatitis skin |

10.40 - 11.00 **Coffee/tea**11.00 - 12.10 **Session 5: Clinical research** (introduction by session chairs)

Session chairs: M.H. Vermeer and E.R. de Haas

- | | | |
|-----|--------------------------|--|
| 23. | H.D. de Koning
RUNMC | Interleukin-1 beta it is: high efficacy of canakinumab in Schnitzler Syndrome |
| 24. | S.E. Boonk
LUMC | Should second degree relatives of melanoma patients from families with a germline mutation in <i>CDKN2A</i> be screened? |
| 25. | M.J. van Geel
UMCU | IgE mediated food allergy and food sensitization in adult patients with atopic dermatitis |
| 26. | K.M.G. Klaassen
RUNMC | Nail psoriasis: epidemiology and the burden of disease |

12.10 - 13.10 **Lunch**13.10 - 14.10 **Introduction: L. van der Fits**

Invited lecture by Prof dr. H.J.C. de Vries (AMC):

"Genetic fingerprinting in infectious diseases epidemiology. Thriller stories to keep you up after lunch"

14.10 - 15.20 **Session 6: Gene mutations and - functions** (introduction by session chairs)

Session chairs: M.A.M. van Steensel and M. van Geel

- | | | |
|-----|--------------------------|---|
| 27. | A.M. Oostveen
RUNMC | Genetics of juvenile psoriasis |
| 28. | L. Gao
LUMC | An epigenomics guided screen for melanoma progression genes |
| 29. | M.N.H. Luijten
MUMC | A zebrafish model of Birt-Hogg-Dubé syndrome |
| 30. | J.G.M. Bergboer
RUNMC | The psoriasis risk genes <i>LCE3B</i> and <i>LCE3C</i> are involved in skin barrier repair, but are not associated with the Koebner phenomenon in psoriasis |

15.20 - 15.30 **Awards for best presentation and poster Closure****Meeting location:**

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

Accreditation:

The NVDV has awarded 11 points to participation to this complete scientific meeting

Programme committee:

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

Jury for presentation and poster prizes:

H.H. Pas (chairman), P.L. Zeeuwen, A. El Ghalbzouri, R.M. Luiten

Information:

Dr. M.M.B. Seyger, *secretaris ad interim* NVED,
UMC St Radboud, Nijmegen,
M.Seyger@derma.umcn.nl and on our website www.nved.nl

*This meeting has been made possible in part by financial contribution of ZonMw
Programme and abstracts of the NVED Annual Meeting are the editorial responsibility of the guest editor E.F. Knol*

ABSTRACTS

1. RHO KINASE INHIBITOR Y-27632 PROLONGS THE LIFE SPAN OF ADULT HUMAN KERATINOCYTES, ENHANCES SKIN EQUIVALENT DEVELOPMENT AND FACILITATES LENTIVIRAL GENE DELIVERY

E.H. van den Bogaard^{1,2}, D. Rodijk-Olthuis¹, P.A.M. Jansen¹, I.M.J.J. van Vlijmen-Willems¹, P.E. van Erp¹, I. Joosten², P.L.J.M. Zeeuwen¹, J. Schalkwijk¹

¹Departments of Dermatology, Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands ²Laboratory Medical Immunology, Nijmegen Institute for Infection Inflammation and Immunity, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands

Tissue engineered human skin equivalents (HSEs) can be used for a variety of purposes such as industrial screening of consumer products and drugs, reconstructive surgery and gene therapy. For these applications, it is required to expand keratinocytes from a limited number of skin biopsies donated by adult healthy volunteers or patients. A pharmacological inhibitor of Rho-associated protein kinases, Y-27632, was recently reported to immortalize neonatal human foreskin keratinocytes.

Methods. We investigated the potential use of Y-27632 to expand human adult keratinocytes and evaluated its effects on HSE development by morphologic analysis, quantitative real-time PCR and immunohistochemistry and used Y-27632 for *in vitro* gene delivery assays.

Results. Y-27632 was found to significantly increase the life span of human adult keratinocytes (up to 5-8 passages). Epidermal morphology of HSEs generated from high passage, Y-27632-treated keratinocytes resembled native epidermis, displaying normal expression patterns of epidermal differentiation proteins and improved by supplementing Y-27632 during the submerged phase of HSE development. In addition, Y-27632-treated keratinocytes responded normally to inflammatory stimuli, and could be used to generate HSEs with a psoriatic phenotype, upon stimulation with relevant cytokines. Furthermore, Y-27632 significantly enhanced both lentiviral transduction efficiency of primary adult keratinocytes and epidermal morphology of HSEs generated thereof.

Discussion. Our study indicates that Y-27632 is a powerful tool for large scale human adult keratinocyte culture and subsequent HSE development. In addition, Y-27632 facilitates gene delivery studies in primary keratinocytes thereby providing biologically relevant applications.

2. VALIDATION OF MOLECULAR MARKERS OF SKIN SENSITIZATION IN HUMAN 3D RECONSTRUCTED SKIN MODELS

M. Alloul-Ramdhani¹, T. van der Zon¹, C.P. Tensen¹, A. El Ghalbzouri¹

¹Dermatology, LUMC, Leiden

Allergic contact dermatitis (ACD) is a delayed type IV

hypersensitivity immune response caused by skin contact with sensitizing chemicals. From recent genetic studies (genome wide screening as well as candidate gene approaches) a significant body of evidence has emerged suggesting that the KEAP1-NRF2-ARE regulatory pathway is activated by sensitizing chemicals and therefore might be used to create a valuable genetic marker. The aim of this study was to validate biomarkers that have the potential to discriminate between chemical (contact) sensitizers and non-sensitizers in human keratinocyte mono layers and in reconstructed epidermal skin equivalents.

Methods. Activation of the NRF2 transcription factor and its translocation to the nucleus was analyzed by immunohistochemistry, and subsequently the mRNA activation of its target genes by qRT-PCR. Furthermore, total and nuclear protein levels of NRF2 transcription were measured by western blot.

Results. We demonstrated that HMOX1 and other antioxidant genes (down-stream targets of the transcription factor NRF2) are up-regulated in response to contact sensitizers in primary human keratinocytes and epidermal skin equivalents.

Discussion. From our data we conclude that the antioxidant genes in the skin are potential biomarkers that could be used to distinguish between sensitizers and irritants. However a large subset of chemicals needs to be tested in order to confirm this.

3. VALIDATION OF A HUMAN FULL-THICKNESS TISSUE-ENGINEERED HYPERTROPHIC SCAR MODEL WITH WELL-KNOWN AND NOVEL SCAR THERAPEUTICS

L.J. van den Broek¹, F.B. Niessen², R.J. Scheper³, S. Gibbs¹

¹Departments of Dermatology, ²Plastic, Reconstructive and Hand Surger and ³Pathology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

A major problem in burn wound care is the quality of scar. Scar management and development of new therapies are hindered by a lack of physiologically relevant test models. We have developed an *in vitro* human full-thickness hypertrophic scar (HTS) model derived from a reconstructed epidermis on a dermal matrix containing adipose mesenchymal stem cells (ASC). The goal of this research is to validate this HTS model with known therapeutics used in the clinic and also to test the model with potential new therapeutics.

Methods. The HTS model was first validated with known therapeutics used in the clinic: 5-fluorouracil (5-FU), and triamcinolone (TC), and a therapeutic known not to be effective in scar reduction: 1,25-dihydroxy vitamin D3 (VitD3). It was then further tested with therapeutics of unknown capacity to reduce HTS characteristics: all-trans-retinoic acid (RA) and atorvastatin calcium salt trihydrate (atorvastatin). The following scar forming parameters were assessed: thickness of the dermis, contraction, collagen 1

secretion, number of epidermal cell layers, degree of epithelialisation, IL-6 secretion and CXCL8 secretion.

Results. Treatment with 5-FU gave decreased contraction and decreased number of epidermal cell layers. TC treatment resulted in decrease in the number of epidermal cell layers, dermal thickness and collagen I secretion. Adding VitD₃ resulted in increased number of epidermal cell layers and decreased CXCL8 secretion. RA treatment resulted in decreased collagen I secretion and atorvastatin decreased the dermal thickness, the number of epidermal cell layers and increased CXCL8 secretion.

Discussion. In line with the clinical experience, 5-FU and TC were not able to totally restore HTS to normal skin. Each therapeutic selectively effected a different combination of parameters. VitD₃, which is not effective in scar reduction, did not positively influence the scar characteristics. Our results suggest that the HTS model can be used to test new anti-scar therapeutics (e.g. RA and atorvastatin) and that combined therapies may have a better therapeutic effect than single therapies.

4. THE DIAGNOSTIC VALUE OF AN ARRAY OF LABORATORY TECHNIQUES FOR PARANEOPLASTIC PEMPHIGUS

A. Poot¹, G.F.H. Diercks¹, I. Schepens², T. Hashimoto³, L. Borradori², M.F. Jonkman¹, H.H. Pas¹

¹Center for Blistering Diseases, Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands, ²Department of Dermatology, Inselspital, Bern University Hospital, Switzerland,

³Department of Dermatology, Kurume University School of Medicine, Kurume University Institute of Cutaneous Cell Biology, Japan

Paraneoplastic pemphigus (PNP) is a multiorgan autoimmune syndrome with mucocutaneous involvement associated with an underlying neoplasm. Immunologically it is characterized by an autoantibody response directed against plakins, desmogleins and the alpha-2-macroglobulin-like-1 (A2ML1) protein. PNP is associated with high mortality and its accurate diagnosis is important. We compared the sensitivities and specificities of various laboratory techniques in detecting auto-antibodies in PNP.

Methods. We performed immunoblotting, radioactive and non-radioactive immunoprecipitation (IP) assays, an envoplakin-ELISA, and indirect immunofluorescence (IIF) on rat-bladder using sera of 19 PNP as well as 24 pemphigus vulgaris (PV) patients, and 3 patients with mucosal lesions and anti-desmoplakin antibodies (a-DPK) as control.

Results. Immunoblotting detected anti-envoplakin and anti-periplakin antibodies in 89% of PNP, and in none of the PV or a-DPK cases. Either anti-envoplakin and periplakin or anti-A2ML1 antibodies were detected in 95% of PNP cases by radioactive IP, and in 94% of PNP cases by non-radioactive IP, and in none of the controls. Anti-envoplakin ELISA was positive in 63% of PNP, 4% of PV, and none of the a-DPK patients. IIF studies were positive in 74% of PNP sera, but none of the controls. Staining patterns varied, but PNP patterns could consistently be distinguished from PV and a-DPK patterns. Interestingly, two PNP sera that tested negative by immunoblot and ELISA, were positive by rat-bladder IIF. These sera also

tested positive for anti-A2ML1 antibodies by immunoprecipitation. Furthermore, medication-induced decrease in antibody titer resulted in negative outcomes of ELISA and IIF, but not of immunoblotting and immunoprecipitation. **Discussion.** These results indicate that radioactive-, closely followed by non-radioactive immunoprecipitation, is most sensitive in detecting PNP associated auto-antibodies. In addition, IIF on rat bladder can be of complementary diagnostic value when used alongside immunoblotting, and provides a more feasible option for most laboratories.

5. NOVEL HISTATIN PEPTIDES ENHANCE WOUND CLOSURE IN SKIN AND GINGIVA

M.A. Boink¹, M.J. Oudhoff¹, J.G.M. Bolscher¹, S. Roffel¹, R.J. Scheper³, E.C.I. Veerman¹, S. Gibbs²

¹Oral Biochemistry, ACTA Amsterdam, ²Dermatology,

³Pathology, VUMC Amsterdam

Wounds in oral mucosa heal faster and with better scar quality than skin wounds. Saliva is thought to be essential for the superior oral wound healing. Previously we have found that histatins, a family of peptides in human saliva, accelerate migration of epithelial cells in vitro. In the present study we investigated whether histatins heal skin and oral wounds, using in vitro wound models. Therefore, the effect of histatins on wound closure, contraction and secretion of inflammatory cytokines was investigated in reconstructed skin and gingival equivalents.

Methods. Human skin- and gingival equivalents were wounded and culture medium was supplemented with histatin. The degree of re-epithelialization was measured six days later. Wound contraction was measured in fibroblast populated collagen lattices exposed to histatins for two weeks. Keratinocyte and fibroblast gingival and skin cultures were exposed to histatins for 24 hours and secretion of cytokines was assessed in culture supernatant by ELISA.

Results. Quantification of re-epithelialization showed enhanced wound closure after histatin exposure, with comparable rates as rhEGF. Histatin increased contraction of oral equivalents, but not skin equivalents. Histatin treatment did not result in an increase in IL6, IL8, CCL2 and CXCL1 secretion.

Discussion. Histatins enhance closure without initiating an immediate inflammatory response from fibroblasts or keratinocytes. Contraction only occurred with oral derived fibroblasts and not skin fibroblasts. These results suggest that histatins may eventually lead to an alternative treatment for hard to heal skin wounds where the quality of the final scar is of importance.

6. THE LIPID COMPOSITION AND ORGANIZATION IN STRATUM CORNEUM OF ATOPIC ECZEMA SKIN DIFFERS FROM HEALTHY SKIN

M. Janssens¹, J. van Smeden¹, G. Portale², S. Kezic³, P.J. Caspers⁴, R.J. Vreeken⁵, A.P.M. Lavrijsen⁶, J.A. Bouwstra¹

¹Division of Drug Delivery Technology, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden University, The Netherlands,

²Netherlands Organization for Scientific Research, DUBBLE CRG/ESRF, Grenoble, France ³Coronel Institute of

Occupational Health, Academic Medical Centre, University of

Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands ⁴ Center for Optical Diagnostics and Therapy, Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands ⁵ Department of Analytical Biosciences, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden University, Leiden, The Netherlands ⁶ Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

The outermost layer of the skin, the stratum corneum (SC), offers a protective barrier against allergens and irritants. SC lipids are essential for a proper skin barrier function and consist of ceramides, cholesterol and fatty acids. In atopic eczema (AE) the skin barrier is impaired. Mutations in the filaggrin gene (FLG) are known to be major risk factors for developing AE. However, recent findings report a reduced skin barrier function irrespective of FLG genotype, which suggests the importance of additional factors for an impaired skin barrier in AE. In this study we aim to investigate the role the SC lipids play in the reduced barrier function in AE.

Methods. In this study 15 healthy subjects and 28 AE patients were included. The four most prevalent FLG mutations in European Caucasians were determined by genotyping after DNA extraction from buccal mucosa cells. We used tape-stripping, followed by lipid extraction and liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS) in order to determine the lipid composition. Attenuated total reflection Fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR) and small-angle X-ray diffraction (SAXD) were used to determine the lipid organization. The barrier function of the skin was measured by transepidermal water loss (TEWL). The severity of the disease was determined by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD).

Results. Our results show significant changes in the ceramide composition, in particular in the carbon chain length, when comparing AE patients with healthy subjects. These changes cause an altered lipid organization which in turn shows a clear correlation with a decreased barrier function. This altered lipid profile in AE also correlates with an increased disease severity. Filaggrin mutations do not show clear correlations with the studied lipid parameters.

Discussion. We show that both lipid composition and organization are essential for a proper barrier function. This may give new insights for future studies on therapy of AE.

7. ANTIDEPRESSANT DRUG EXPOSURE AND EPISODES IN PSORIASIS PATIENTS: A LONGITUDINAL POPULATION BASED COHORT

M. Wakke, E.A. Dowlathshahi, L.M. Hollestein, T. Nijsten
Department of Dermatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Psoriasis is known for its major impact on health related quality of life. The objective of this study was to investigate the impact of psoriasis on antidepressant drug exposure and treatment episodes among a psoriasis cohort compared to a randomly selected reference cohort.

Methods. We selected all hospitalizations for psoriasis and prescriptions for antipsoriatic and antidepressive drugs between 1998 and 2007 from a linked hospital and

pharmacy database of approximately 2,5 million Dutch residents. In this longitudinal cohort study a multivariate Cox regression analysis was used to compare the incidence of antidepressants between the psoriasis and reference cohort and a Poisson regression model to compare the frequency of antidepressive treatment episodes. **Results.** A total of 25,691 psoriasis cases and 128,573 reference subjects were followed for more than 9 years. The incidence of first antidepressant use was 21 and 9 per 1,000 person years respectively, with Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) making up the majority of prescriptions in both populations. After adjusting for age, gender and number of unique prescriptions dispensed 6 months before index date (used as a proxy for comorbidity), the HR decreased from 2.37 (95% Confidence Interval (CI) (2.29-2.45) to 1.55 (95% CI 1.50-1.61). Comparable results were obtained for episodes of antidepressant use. Within the psoriasis cohort, the HR of receiving an antidepressant was significantly higher after the first antipsoriatic treatment (HR 1.07, 95%CI 1.02-1.12).

Discussion. Psoriasis patients use more antidepressant medication than the general population, especially around the time when they seek medical care for their psoriasis and thereafter. Physicians should be aware of the possible presence of psychiatric comorbidity when consulted by psoriasis patients

8. UROGENITAL CHLAMYDIA TRACHOMATIS IS A HYPERENDEMIC DISEASE IN PARAMARIBO SURINAME: RESULTS FROM A MULTIETHNIC SOCIETY

J. J. van der Helm¹, R. Bom², A.W. Grunberg³, A. Speksnijder², S. Bruisten², L. Sabajo⁴, H. J.C. de Vries^{1,5,6,7}

¹STI outpatient clinic, Public Health Service Amsterdam (GGD Amsterdam); ²Public Health Laboratory, Public Health Service Amsterdam; ³Lobi Foundation, Paramaribo; ⁴Dermatology Service, Ministry of Health, Paramaribo; ⁵Department of Dermatology, Academic Medical Center, University of Amsterdam; ⁶Centre for Infections and Immunity Amsterdam (CINIMA), Academic Medical Center, Amsterdam; ⁷Centre for Infectious Disease Control, National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven

Suriname has many ethnic groups, like Creoles, Maroons, Hindustani, Javanese, Chinese, Caucasians, indigenous Amerindians, and Mixed race persons.

To estimate prevalence and risk factors for *Chlamydia trachomatis* (Ct), and rate of sexual mixing between ethnic groups in Paramaribo, Suriname.

Methods. From 2008-2010 436 men and 292 women were included in a high-risk sexually transmitted infections clinic and 829 women in a low-risk birth-control outpatient clinic. Male urine samples and nurse-collected vaginal swabs were obtained for Ct testing (Gen-Probe, USA) in Amsterdam. Logistic regression analysis was used to identify risk factors for Ct. Multi-locus sequence typing (MLST) was used to genotype Ct, create minimum spanning trees, and identify networks and mixing.

Results. Ct prevalence was 23% for men and 20% for women at the high-risk clinic and 10% for women at the low-risk clinic. High Ct prevalence was found among Creoles (20%), Mixed race (17%) and Javanese (16%) indi-

viduals. Adjusted for age and test site, Ct prevalence was significantly higher among Creole and Javanese individuals compared to Hindustani, $OR=2.0$ (95%CI=1.2-3.3) and 2.1 (95%CI=1.2-3.8) respectively. Four distinct Ct clusters could be identified, in which a high rate of disassortative sexual mixing was found.

Discussion. This is the first report on Ct epidemiology in Suriname. The prevalence is alarmingly high, with 10% at the low-risk clinic and 23% at the high-risk clinic. Testing facilities are needed to minimize further disease burden of Ct. Ct prevalence is not equally distributed among ethnic groups, but there is a high level of inter-ethnic group mixing.

9. MELANOMA OF UNKNOWN PRIMARY IN THE NETHERLANDS, 1989-2009

A.C. de Waal^{1,2}, K.K.H. Aben¹, M.M. van Rossum², L.A.L.M. Kiemeny¹

¹Departments of Epidemiology, Biostatistics and HTA,

²Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen

Up to 18% of melanoma patients are diagnosed with a melanoma metastasis without a detectable primary tumour, i.e. melanoma of unknown primary (MUP). A theory is that MUP may arise from a cutaneous melanoma that has gone in regression. It remains unclear if patients with a MUP have a different survival compared to patients with a metastasized melanoma of known primary (MKP). **Methods.** In this population-based study, all cases of MUP and MKP diagnosed between 1989-2009 were extracted from the Netherlands Cancer Registry. We evaluated differences in patient characteristics and crude survival of MUP patients versus MKP patients.

Results. 1965 patients (2.8% of all melanoma patients) were diagnosed with an unknown primary; 735 (1%) had a metastasized MKP at diagnosis. The male to female ratio was 58% to 42% in the MUP group versus 57% to 43% in the MKP group. The mean age at diagnosis was slightly lower in the MUP group compared to the MKP group (58.6 versus 61.6 years). The survival of MUP patients was significantly better compared to the survival of MKP patients (log-rank test, $p<0.001$). The 2- and 5-year survival of MUP patients were 39% (95% CI, 37-42%) and 28% (26-30%) respectively, compared to 21% (18-24%) and 12% (9-15%) of MKP patients.

Discussion. The survival of MUP patients appeared to be substantially better compared to the survival of MKP patients. Part of the difference in survival might be explained by the fact that MUP patients represent a heterogeneous group.

10. NSAIDS AND LOW DOSE ASPIRIN MAY PREVENT MELANOMA AND KERATINOCYTIC CANCERS

L.M. Hollestein¹, M.P.P. van Herk-Sukel², T.R. Ruiter^{3,4}, R.H.J. Mathijssen⁵, E. de Vries^{1,6}, R.M.C. Herings², B.H.C. Stricker^{3,4}, T. Nijsten¹

¹Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands, ²PHARMO Institute for Drug Outcome Research, Utrecht, The Netherlands, ³Department of

Epidemiology, Erasmus MC, The Netherlands, ⁴Drug Safety Unit, Inspectorate for Health Care, The Hague, The Netherlands, ⁵Department of Medical Oncology, Erasmus MC – Daniel den Hoed Cancer Center, Rotterdam, The Netherlands, ⁶Department of Public Health, Erasmus MC, The Netherlands

Data from many observational studies suggest that Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) may prevent skin cancer. The objective of our study was to investigate the possible preventive effect of NSAIDs and low dose Aspirin on the incidence of melanoma and keratinocytic cancers.

Methods. We designed a prospective population-based cohort study with detailed information on NSAID exposure and cancer incidence by using the linkage between the prescription database of the PHARMO Record Linkage System and the Eindhoven Cancer Registry (ECR). The study cohort included 1.2 million inhabitants above 18 years old, who were included in the PHARMO database between 1998 and 2008 and were free of cancer at the start of follow up. We analysed the data by using a Cox proportional hazard model with drug use as a time-dependent variable. We calculated hazard ratios (HR) of cumulative NSAID use on the incidence of melanoma, squamous cell carcinoma (SCC) and basal cell carcinoma (BCC).

Results. We included 727,950 NSAID users and 462,954 nonusers. During the follow up 1,331 patients developed a melanoma, 1,790 patient developed an SCC and 9,775 patients developed a BCC. The mean age was 43 years for the unexposed group and 47 years for the exposed group. Each additional year of low dose Aspirin use was associated with a 8% decrease of the HR for melanoma (HR) (adjusted HR 0.92 95% CI 0.89-0.96). For BCC the HR decreased with 8% as well (adjusted HR 0.92; 95% CI 0.91-0.93). For SCC the HR decreased with 3% for each additional year of low dose Aspirin use (adjusted HR 0.95; 95% CI 0.95-0.98). The results for all NSAIDs together were comparable (adjusted HR for melanoma 0.91; 95% CI 0.88-0.94).

Discussion. NSAIDs and low dose aspirin may prevent melanoma and keratinocytic cancers. Additional research is necessary to assess the benefits (and possible associated risks) of long-term aspirin use in patients with high risk on skin cancer.

11. VALIDATION OF DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC BIOMARKERS FOR SÉZARY SYNDROME

W.H. Zoutman, L. van der Fits, C. Out, C.P. Tensen, R. Willemze, M.H. Vermeer
Dermatology, LUMC, Leiden

Sézary syndrome (SS) is a rare and aggressive type of cutaneous T-cell lymphoma, characterized by erythroderma, lymphadenopathy and malignant clonal CD4+ T-cells in skin, lymph nodes and peripheral blood. The 5-year survival is less than 25%. Differentiation between SS and other (benign) diseases clinically presenting with erythroderma can be extremely difficult.

Last decade, various potential biomarkers for SS were identified by different groups that may be of diagnostic and prognostic value. However, validation of these bio-

markers in a large multicenter study is still lacking.

Methods. Recently we initiated a prospective European multicenter study to analyze these biomarkers on a large group of confirmed SS patients ($n > 100$), as well as (benign) controls ($n > 100$). At inclusion, and at 12, 24, 36 and 48 months of follow-up, peripheral blood mononuclear cells are analyzed by flow cytometry for expression of the cell surface proteins CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD26, CD27, CD45RA, CD1d, and CD158a, -b and -k. At inclusion, CD4+ cells will be isolated, and DNA will be assayed for copy number variation by quantitative PCR (qPCR) for the genes *JUNB*, *TWIST*, *MYC* and *MNT*, whereas RNA will be assayed by reverse transcription (RT)-qPCR for the expression of *PLS3*, *DNM3*, *CDO1*, *TRAIL*, *CD1D*, *GATA3*, *STAT4*, *JUNB*, *TWIST1*, *EPHA4* and *MYC*. In addition, patients' clinical information will carefully be collected and stored in a database.

Results. During the first year of this study, samples from 40 SS patients were collected from our 6 European academic collaborators. Alterations in copy number for *MYC* and *MNT* were confirmed in the samples analyzed so far. In addition, aberrant expression of CD7, CD26, *CDO1* and *STAT4* was confirmed by flow cytometry and RT-qPCR.

Discussion. To conclusively demonstrate the diagnostic and prognostic value of the previously suggested biomarkers for SS, more (control) samples need to be analyzed, as well as follow up material. However, some of these biomarkers can already be confirmed by different techniques in the sample set analyzed so far.

12. CLINICAL FEATURES OF ANAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AND ANOSCOPIC INTEROBSERVER AGREEMENT IN HIV+ MSM

O. Richel, N.D.L. Hallensleben, A. Kreuter, C.J.M. van Noesel, J.M. Prins, H.J.C. de Vries
Departments of Dermatology, Infectious Diseases and Pathology of the AMC, Amsterdam

High resolution anoscopy (HRA) is increasingly advocated to screen HIV+ men who have sex with men (MSM) for anal intraepithelial neoplasia (AIN). We analysed inter-observer agreement in HRA and compared features of suspect intra-anal lesions with their histopathological outcome.

Methods. HRA was performed in 163 HIV+ MSM. Suspect intra-anal lesions were photographed and biopsies taken. Two HRA-experienced dermatologists, blinded for histopathological outcome, independently classified the lesions on clinical features.

Results. AIN was seen in 168 of 304 (55%) biopsies and HGAIN in 67 (22%). The kappa-coefficient was 0.65 for condylomatous lesions, 0.14 for surface configuration, 0.54 for punctuation, 0.08 for mosaicism, 0.43 for atypical vessels. Condylomas showed HGAIN in 18% (95%CI 11-27). In lesions with flat leukoplakia, punctuation and atypical vessels, HGAIN was seen in 25%, 31% and 23% respectively. Mosaicism was only seen in 9 lesions, none of which showed HGAIN. In lesions with a combination of punctuation/atypical vessels and punctuation/flat leukoplakia/atypical vessels HGAIN was found in 38% and 40% respectively.

Discussion. This study demonstrated a moderate to substantial inter observer agreement in recognising condylomas, punctuation and atypical vessels with HRA. Further, HGAIN is present in a high proportion of intra-anal condylomata. In HIV positive patients intra-anal condyloma cannot be considered benign lesions upon clinical screening only. Histopathologic examination is required to exclude HGAIN. A combination of punctuation, flat leukoplakia and atypical vessels is the best predictor for HGAIN.

13. DIFFERENTIAL EXPRESSION OF PROGRAMMED DEATH-1 (PD-1) IN SEZARY SYNDROME AND MYCOSIS FUNGOIDES

F. Çetinözman¹, P.M. Jansen², M.H. Vermeer¹, R. Willemze¹
Departments of ¹Dermatology and ²Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden

Programmed death-1 (PD-1) is generally accepted as a diagnostic marker for angioimmunoblastic T cell lymphoma. We recently described PD-1 as a useful marker for primary cutaneous CD4+ small-medium sized pleomorphic T-cell lymphoma. In the present study we investigated whether PD-1 could serve as useful diagnostic marker to differentiate between Sezary syndrome (SS) and mycosis fungoides (MF). In addition, we tested if PD-1 may serve as a useful marker to differentiate between SS and erythroderma with MF.

Methods. Formalin-fixed, paraffin-embedded skin biopsies from 25 patients with SS, 58 skin biopsies from MF that includes 10 patients erythroderma with MF, were stained for PD-1. In addition, PD-1 positive cases were stained with antibodies against BCL6, CXCL13 and CD10 to find out a possible relationship with follicular helper T cells (TFH).

Results. In all 25 cases of SS, the neoplastic T cells consistently expressed PD-1, BCL6 and CXCL13, thereby resembling the phenotype of TFH. PD-1 expression was found in more than 50% of the neoplastic T cells in 6 of 58 cases (10%) of MF and only 1 of 10 of erythroderma with MF.

Discussion. It is concluded that PD-1 is typically expressed by the neoplastic T cells in SS, but not or rarely in other clinical and pathological subtypes of MF, and therefore may serve as a suitable adjunct in differential diagnosis, especially to distinguish between SS and erythroderma with MF. The atypical cells in SS exhibit a TFH phenotype, suggesting they might originate from TFH. The differential expression of PD-1 in SS and MF support the view that SS and MF represent biologically different entities.

14. ENGINEERING MELANOMA IN AN IN VITRO HUMAN SKIN MODEL TO STUDY TUMOUR BEHAVIOUR AND PROGRESSION

S.J. Sparks, S. Commandeur, C. Out, N.A. Gruis, R. van Doorn, A. El Ghalbzouri
Department Dermatology, Leids University Medical Center, Leiden, Netherlands

Melanoma progression is a multi-step process that follows malignant transformation of melanocytes. It involves a

radial growth phase of incipient tumor cells, invasion into the dermis and finally formation of distant metastases. Currently, there is no curative treatment for metastatic disease. The ability of melanoma cells to invade the dermis, and thereby penetrating the basement membrane (BM), is correlated with their capacity to metastasize. Appropriate models to study melanoma invasion are lacking. In the following study, we aimed to engineer multiple *in vitro* human cutaneous melanoma skin models using different dermal matrices containing or lacking a BM to investigate the invasive behaviour and growth of melanoma cells.

Methods. Melanoma models were generated by seeding primary normal healthy epidermal keratinocytes and melanoma cell lines (primary: WK, WM115; metastatic: AN, RU, M14) onto dermal matrices. In addition to our three in-house dermal matrices (rat tail collagen, fibroblast-derived matrix (FDM) and acellular de-epidermized dermis (DED)), we also used the cellular DED, a dermal equivalent containing living primary normal human dermal fibroblasts.

Results. Melanoma cells from primary and metastatic melanoma cell lines showed invasion into the dermis when seeded onto rat tail collagen and FDMs, which lack a BM when melanoma cells are seeded. Neither primary nor metastatic melanoma cell lines showed invasive behaviour when seeded onto acellular DEDs. In contrast, metastatic melanoma cells invaded the dermal compartment when seeded onto cellular DEDs.

Discussion. Since the BM on rat tail collagen and FDMs has not yet developed when epidermal cells are seeded, the applicability of these models to study melanoma invasion can be questioned. In contrast, both acellular and cellular DEDs display an intact BM, making these dermal equivalents commendable to study invasive behaviour *in vitro*. Additionally, fibroblasts may contribute to the invasive behaviour of melanoma. This study showed that invasive behaviour of melanoma cells depends on the composition of the dermal compartment.

15. CLINICAL AND HISTOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS FOR LOCAL RECURRENCE AND METASTASIS OF CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA: ANALYSIS OF A DEFINED POPULATION

M.H. Roozeboom¹, B.G.P.M. Lohman², A. Westers-Attema¹, P.J. Nelemans³, A.A. Botterweck⁴, A.M.W. van Marion^{2,5}, N.W.J. Kelleners-Smeets¹

¹Dermatology, ²Pathology, ³Epidemiology, Maastricht University Medical Center, Maastricht ⁴Maastricht Cancer Registry, Comprehensive Cancer Centre Limburg, Maastricht ⁵Pathology, VieCuri Medical Center, Venlo

Cutaneous squamous cell carcinomas (cSCC) can locally recur and metastasise. The objective of this retrospective study was to better define clinical and histopathological prognostic factors for local recurrence and metastasis in cSCC.

Methods. In 224 patients with cSCC who underwent treatment from January 2005 until December 2007, clinical and histopathological data were collected. Three independent observers examined the histopathological slides of all

skin biopsies and excisions.

Results. During the mean follow-up period of 42 months (range 0-73), local recurrence occurred in 11 (4.9%) and metastasis developed in 7 patients (3.1%). In univariate analyses, the only prognostic factor for local recurrence was tumour thickness >4 mm. Metastasis was predicted by invasion of deeper structures, location on the ear, poor differentiation and tumour diameter >20 mm. Independent prognostic factors on multivariate analysis were tumour thickness >4 mm for local recurrence (HR 4.0 (95% CI 1.1 – 15.2); $p=0.041$) and tumour diameter >20 mm for metastasis (HR 15.5 (95% CI 2.5 – 97.9); $p=0.004$). Tumour diameter and thickness were generally correlated ($R=0.43$, $p<0.0001$).

Discussion. This first study of cSCC of the whole body demonstrated that both tumour diameter and tumour thickness are important prognostic factors for metastasis and local recurrence respectively. Moreover, tumour diameter and tumour thickness are generally correlated. It is therefore important to report the diameter in the clinical file and the tumour thickness in the histological report. Other clinical and histopathological characteristics as location on the ear and poor differentiation and invasion of deeper structures are also important in determining prognosis. Defining prognostic variables is important for diagnostic work-up, treatment and follow-up for an individual patient.

16. PROGNOSTIC FACTORS IN TRANSFORMED MYCOSIS FUNGOIDES: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 100 CASES

M.F. Benner¹, P.M. Jansen², M.H. Vermeer¹, R. Willemze¹

¹Departments of Dermatology and ²Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden

Large cell transformation (LCT) in mycosis fungoides (MF) is generally associated with an aggressive clinical course and poor survival, requiring aggressive therapeutic approach. However, a proportion of cases may follow an indolent clinical course. The aim of this study was to better define the prognosis and prognostic factors in patients with transformed MF.

Methods. Clinical, histological and immunophenotypical features of 100 patients with transformed MF, including 75 patients with only skin lesions, 19 patients with LCT in lymph nodes and skin and 6 patients with LCT in lymph nodes only, were retrospectively evaluated.

Results. Disease specific survival (DSS) after 2, 5 and 10 years was 62%, 38% and 36%, respectively, and overall survival (OS) was 57%, 33% and 24%, respectively. Multivariate analysis of the total group showed that CD30 negativity, folliculotropic MF and extracutaneous transformation were associated with reduced DSS and, except for folliculotropic MF, also OS. In a multivariate analysis of 75 patients with only skin lesions at the time of LCT, CD30 negativity, folliculotropic MF and the presence of generalized skin lesions were independent parameters for both DSS and OS. Using the three most discriminating parameters as a prognostic index, in both study groups the differences in DSS between patients with 0-1 unfavorable prognostic factor(s) and patients with 2-3 unfavorable prognostic factors were statistically significant ($p<0.001$).

Discussion. This study reveals independent prognostic factors and provides a prognostic index, which may be helpful in predicting which patients with transformed MF will have an aggressive and which a more indolent clinical course, and which may be a valuable tool to select the most appropriate treatment.

17. T CELL IMMUNE FUNCTION IN TUMOR, SKIN AND PERIPHERAL BLOOD OF ADVANCED STAGE MELANOMA PATIENTS: IMPLICATIONS FOR IMMUNOTHERAPY

E.P.M. Tjin^{1,2,3}, D. Konijnenberg¹, G. Krebbers², J.W. Drijfhout⁶, O.E. Nieweg⁴, C.J.M. Melief⁵, F.A. Vyth-Dreese³, R.M. Luiten^{1,2}

¹Dept of Dermatology and ²The Netherlands Institute for Pigment Disorders, University of Amsterdam; ³Division of Immunology and ⁴Dept of Surgical Oncology, The Netherlands Cancer Institute-Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam; ⁵Dept of Immunohematology and Blood Transfusion, ⁶Dept of Clinical Oncology, LUMC, Leiden, The Netherlands

To predict the potential anti-tumor effect of antigen-specific T cells in melanoma patients, we investigated T cell effector function in relation to tumor escape mechanisms.

Methods. CD8⁺ T cells isolated from tumor, adjacent normal skin and peripheral blood of 17 HLA-A2⁺ patients with advanced-stage melanoma were analyzed for their antigen specificity and effector function against melanocyte differentiation antigens MART-1, gp100 and tyrosinase using HLA-A2/peptide tetramers and functional assays. In addition, the presence of tumor escape mechanisms PD-L1/PD-1 pathway, FoxP3 and loss of HLA or melanocyte differentiation antigens, both required for tumor cell recognition and killing, were studied.

Results. Higher percentages of melanocyte antigen-specific CD8⁺ T cells were found in the melanoma tissues as compared to adjacent normal skin and peripheral blood. Functional analysis revealed 2 important findings: 1) in 5 out of 17 patients we found cytokine production after specific peptide stimulation by tumor-infiltrating lymphocytes (TIL), not by autologous peripheral blood lymphocytes (PBL); 2) CD8⁺ T cells from 7 out of 17 patients did not produce cytokines after specific stimulation, which corresponded with significant loss of tumor HLA-A2 expression. The presence of other tumor escape mechanisms did not correlate to T cell function.

Discussion. Our data show that functional T cell responses could be missed when only PBL and not TIL are evaluated, emphasizing the importance of TIL analysis for immunomonitoring. Furthermore, loss of tumor HLA-A2 may explain the lack of T cell functionality. These findings have important implications for selecting melanoma patients who may benefit from immunotherapy.

18. SIMPLE WOUND EXUDATE COLLECTION METHOD IDENTIFIES BIOACTIVE CYTOKINES AND CHEMOKINES IN (ARTERIO-)VENOUS ULCERS

C.M.A. Reijnders¹, M. Breetveld¹, K.L. Kroeze¹, L. Vink¹, E.M. de Boer¹, R.J. Scheper², C. van Montfrans¹, S. Gibbs¹

¹Departments of Dermatology and ²Pathology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

A major challenge for clinicians is determining whether an (arterio-)venous leg ulcer will heal by standard therapy or whether advanced intervention is required. The aim of this study was to develop a simple method to collect human material representative of the chronic wound environment which can be used to identify biomarkers for prognostic test development.

Methods. Superficial surgical debridement of 14 therapy resistant leg ulcers was collected using a Vidal curette during weekly visits to the outpatient clinic. In the chronic wound extract seventeen cytokines, chemokines and growth factors were analysed with ELISA. In addition, bioactivity assays like fibroblast migration were performed.

Results. Notably, CXCL8 was by far the most abundant protein present in the chronic wound extract. Inflammatory mediators were more abundant than anti-inflammatory mediators (e.g. IL-10, TGF-β1). Bioactivity assays showed that chronic wound extract was capable of stimulating fibroblast migration in a chemokine dependent manner, and was also capable of stimulating healthy cells within skin substitutes to secrete wound healing mediators (CCL2, CXCL1, CXCL8, IL-6) in an IL-1α dependent manner.

Discussion. Collection of debridement tissue enables investigation of the chronic wound environment in an easy non-invasive manner which may be suitable for prognostic test development. A clinical study to compare healing and non-healing ulcers is underway to identify prognostic markers which in turn will be helpful to understand the pathogenesis of chronic wounds and treatment of ulcers.

19. P60.4, A SYNTHETIC ANTIBACTERIAL PEPTIDE, IS EFFECTIVE IN ERADICATING METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS FROM HUMAN SKIN EQUIVALENTS

E.M. Haisma¹, A. de Breij¹, J.W. Drijfhout², P.S. Hiemstra³, P.H. Nibbering⁴, A. El Ghalbzouri⁴

¹Departments of ¹infectious diseases, ²Immunohematology and Blood Transfusion ³Pulmonary Diseases and ⁴Dermatology, Leiden University, Medical Center, Leiden

Burn wound infections are often difficult to treat due to the presence of antibiotic resistant strains and biofilm formation. Because of their multiple modes of action antimicrobial peptides, such as the cathelicidin LL-37, are considered candidates for the design of new antimicrobial agents. In this study we have used a recent developed burn wound infection model to explore the bactericidal properties of LL-37 and its new generation peptide P60.4.

Methods. We first compared the in vitro antibacterial properties of LL-37 and P60.4 using the methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain LUH14616 and *Pseudomonas aeruginosa* strain PAO1. Next, we determined the effects of both peptides on MRSA-infected thermally-injured human skin equivalents (HSE).

Results. At physiological conditions, LL-37 demonstrated a poor in vitro killing capacity against both metabolically active (log-phase) and less active (biofilm-derived) bacteria.

In contrast, P60.4 resulted in a 90% reduction already at a peptide concentration of 1–3 μ M for both log-phase and biofilm associated MRSA. For *P. aeruginosa* PAO1 similar results were obtained. Treatment of thermally-injured HSEs that were infected with MRSA for 1 hour with these peptides resulted in complete elimination of the bacteria from the HSE. When treatment was started 8 hours after infection of the HSE a major reduction (99%) in bacterial load was seen for P60.4 while a much smaller reduction (<90%) was observed for LL-37.

Discussion. The new generation antibacterial peptide P60.4 is an attractive candidate for the development of new antimicrobial therapies for burn patients suffering from infections. For this purpose human skin equivalents are a useful and important tool in this development.

20. T CELL MEDIATED IMMUNE REGULATION AT THE BORDER OF PSORIATIC LESIONS

R.R.M.C. Keijsers^{1,2}, P.E.J. van Erp¹, R.T. de Boer-van Huizen¹, I. Joosten², H. Koenen², P.C.M. van de Kerkhof¹

¹Department of Dermatology and ²Laboratory of Medical Immunology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen

Psoriasis is strongly associated with CD4⁺ T helper 17 (Th17) cells and impaired functioning of CD4⁺ regulatory T cells (Tregs). Th17 cells are highly pro-inflammatory T cells and are characterized by the production of IL-17. Tregs are important in preventing autoimmune responses and they are recognized by expression of transcription factor Foxp3. Intrigued by the sharp demarcation of the psoriatic lesions we became interested in the immunological status of the adaptive T cells at the border of psoriatic lesions. The goal of this study was to elucidate the dynamics of these T cells, using the margin zone of a psoriatic lesion.

Methods. From nine patients with mild-to-moderate chronic plaque psoriasis, biopsies were taken from the margin of the psoriatic plaque, the centre of a psoriatic plaque, perilesional skin and distant uninvolved skin. After paraffin-embedding, tissue sections were stained for CD4, IL-17 and Foxp3 using immunohistochemistry. The tissues were visualized using microscopy. Positively stained cells were quantified using image analyses.

Results. We found similar amounts of CD4⁺ cells present in the centre versus margin of a psoriatic plaque. But there was a dramatic reduction in the number of CD4⁺ cells in the perilesional skin as compared to the margin of a psoriatic plaque. Interestingly, the perilesional skin contained significantly more CD4⁺ cells compared to distant uninvolved skin. This was supported by epidermal changes in the perilesional skin. An increased number of Foxp3 expressing cells were found in the margin as compared to the centre of the lesion, while the number of IL-17 producing cells was similar.

Discussion. We here show that there are more Foxp3⁺ T cells present in the margin of a psoriatic plaque, suggesting that Tregs might be involved in controlling the lesional size. Furthermore, there was a dramatic decrease of T cells in the perilesional skin of a psoriatic plaque. This dynamic model, involving the margin of a psoriatic lesion, offers a great opportunity to elucidate the involvement of

adaptive immune responses in the pathogenesis of psoriasis in vivo.

21. MODIFICATION OF MAJOR ALLERGENS IN PEANUT RESULTS IN REDUCED IGE ACTIVATION, WHILE MAINTAINING T CELL ACTIVATION PROPERTIES

E. van Hoffen¹, H. van der Kleij², H. van Doorn¹, C.F. den Hartog Jager¹, D. Opstelten², A.C. Knulst¹, S.J. Koppelman², E.F. Knol¹

¹Dept. Dermatology/Allergology, UMC Utrecht, Utrecht,

²HAL Allergy BV, Leiden, The Netherlands

In eczema a significant number of patients, both children and adults, suffer from food allergy. Peanut allergy is one of the top three food allergens in the Netherlands. Until now, 10 different allergenic proteins have been described in peanut, of which Ara h 2 and Ara h 6 are the most relevant in the Dutch population. Specific immunotherapy using peanut extract has been associated with significant side effects, mainly via their mast cell and basophil activating properties via IgE binding.

Aim: To evaluate the IgE binding and T cell activation properties of chemically modified Ara h 2 and Ara h 6 to select an improved approach for immunotherapy.

Methods. Purified native peanut conglutin, containing Ara h2 and Ara h6, was chemically modified by reduction and alkylation (RA). Serum of 14 peanut allergic patients was analyzed for peanut-specific antibodies by IgE immunoblot and IgE, IgG1 and IgG4 ELISA. Allergen-induced basophil activation was analyzed by basophil activation test (BAT). Conglutin-specific T cell lines were analyzed for proliferation and cytokine production.

Results. IgE binding on immunoblot and IgE, IgG1 and IgG4 binding by ELISA to RA was significantly reduced compared to native conglutin. In most patients, whole blood basophil activation by RA was reduced compared to native conglutin. In 4 patients, modification did not result in a reduced basophil response. These 4 patients had significantly higher levels of conglutin-specific IgG1 (ELISA) compared to the other 10 patients. T cell proliferation to RA was unchanged, Levels of cytokines (IL-13, IFN- γ , TNF- α) correlated with proliferation. No IL-10 production was observed.

Discussion. Modification of peanut conglutin, containing Ara h 2 and Ara h 6, reduces IgE/IgG binding. Allergen-induced basophil activation is reduced in most patients. T cell immunogenicity is retained, especially to RA. This shows that chemical modification may be a promising approach for the development of immunotherapy for peanut allergy.

22. LARGE-SCALE IN VIVO DETECTION OF INFLAMMATORY MEDIATORS IN INTERSTITIAL FLUID OF LESIONAL AND NON-LESIONAL CHRONIC ATOPIC DERMATITIS SKIN

K. Szegedi¹, P.C. Res¹, R. Lutter², M.B.M. Teunissen¹, J.D. Bos¹, R.M. Luiten¹, S. Kezic^{3*}, M.A. Middelkamp-Hup^{1*}

¹Department of Dermatology, ²Departments of Pulmonology and Experimental Immunology and ³Coronel Institute of Occupational Health, AMC, Amsterdam *Both authors have contributed equally to the research

In vivo levels of inflammatory mediators in chronic atopic dermatitis (AD) skin are not well known. Therefore, we investigated the local cytokine milieu present in chronic AD.

Methods. We obtained skin-derived interstitial fluid (ISF) using a novel minimally invasive technology that comprises the creation of micropores in skin by a laser, after which ISF is harvested through suction. After three hours, ISF was collected from lesional and non-lesional skin of AD patients and healthy volunteers. We determined the levels of 26 different pro-inflammatory, anti-inflammatory and immunoregulatory cytokines, chemokines and growth factors by 24-plex Luminex and ELISA. In parallel, T cells were isolated from lesional AD skin or healthy donor skin and analysed for IL-13, IL-31, IL-17, IL-22 and IFN- γ cytokine production upon PMA/ionomycin stimulation.

Results. Out of 26 examined mediators 21 could be detected in the ISF. The levels of several cytokines, such as IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-22, CXCL-9, CXCL-10, showed significant differences between lesional, non-lesional and/or healthy skin. More IL-31 was found in ISF of lesional AD skin vs. non-lesional and healthy skin, corresponding to higher IL-31 producing T cell levels in lesional AD skin.

Discussion. Laser poration mediated ISF is suitable to determine the production of inflammatory mediators in lesional and non-lesional AD skin, and healthy skin. In ISF of chronic lesional AD skin, levels of cytokines associated with Th2/Th22 pathway are increased compared to non-lesional AD skin and healthy skin, while cytokines associated with Th1 pathway are not detectable, suggesting that Th2/Th22 cytokines may be important contributors in the pathogenesis of AD. The correlation between increased IL-31 levels and IL-31 producing T cells in chronic AD lesions, especially CD8⁺ T cells, suggests that these cells represent an important source of IL-31 in AD skin.

23. INTERLEUKIN-1 BETA IT IS: HIGH EFFICACY OF CANAKINUMAB IN SCHNITZLER SYNDROME

H.D. de Koning^{1,4}, J. Schalkwijk^{2,4}, J. van der Ven-Jongekrijg^{1,3}, M. Stoffels^{1,3,4}, J.W.M. van der Meer^{1,3}, A. Simon^{1,3}

Departments of ¹General Internal Medicine and ²Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands; ³Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i); and ⁴Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences (NCMLS), Nijmegen, The Netherlands

Schnitzler syndrome is a chronic disabling autoinflammatory disorder, characterized by chronic urticaria, paraproteinemia and systemic inflammation. The effectiveness of the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) anakinra in over 40 cases to date implies a crucial pathophysiological role of IL-1, but does not discriminate between IL-1 α and IL-1 β . Here we report our results of a trial of the long-acting monoclonal anti-IL-1 β antibody canakinumab in Schnitzler syndrome to determine long-term safety and efficacy.

Methods. Upon ethical approval and patients' informed consent, we started an open-label trial (ClinicalTrials.gov NCT01276522) with canakinumab (150 mg subcutaneously once every 4 weeks) in eight patients with Schnitzler syndrome, either classical or variant type, for 6 months.

Results. Within 36 to 96 hours after stopping anakinra, the patients gradually became symptomatic. Four to six days after discontinuing anakinra, they presented with disseminated urticaria, arthralgia (arthritis in some), and elevated inflammatory markers. Upon a single subcutaneous injection of canakinumab, their symptoms started to abate within 6-16 hours, and all were asymptomatic after two to seven days. CRP concentration dropped dramatically within the first week and remained low or undetectable. After an initial complete response, one patient quit the study because symptoms returned within four weeks and he did not want an increased dose. The others remained in complete remission during the 6-month trial.

Discussion. Monthly injection with canakinumab is an effective long-acting treatment of Schnitzler syndrome. This observation singles out IL-1 β as the key cytokine responsible for inflammation in Schnitzler syndrome, thereby providing a pivotal pathophysiological clue for this enigmatic disorder.

24. SHOULD SECOND DEGREE RELATIVES OF MELANOMA PATIENTS FROM FAMILIES WITH A GERMLINE MUTATION IN CDKN2A BE SCREENED?

S.E. Boonk¹, J.I. van der Rhee¹, S.C. Cannegieter², L.E. Flinterman², H.F.A. Vasen³, N.A. Gruis¹, N.A. Kukutsch¹, W. Bergman¹

Departments of ¹Dermatology and ²Medical Statistics, LUMC, Leiden; ³The Netherlands Foundation for the Detection of Hereditary Tumors, Leiden

In the Dutch national surveillance guidelines for familial melanoma it is recommended that all affected relatives, their first degree relatives as well as their second degree relatives should be under regular surveillance. Currently the Dutch guidelines are under revision. In the process there has been serious debate about the necessity and effectiveness of screening second degree relatives. In this retrospective follow-up study we evaluate the yield of screening second degree relatives in families with the founder mutation in CDKN2A (the p16-Leiden mutation).

Methods. Melanoma incidence rates were calculated for first and second degree relatives of 21 proven p16-Leiden mutation families. These melanoma incidences were compared to the general population.

Results. In total 745 persons were included in the study, 356 first degree relatives and 389 second degree relatives. A total of 56 relatives were diagnosed with melanomas, of which 45 melanomas in first degree relatives and 11 melanomas in second degree relatives. Overall, melanoma incidence rate was 2.1 per 1000 person years (95% CI = 1.2 to 3.8) in second degree relatives compared to 9.9 per 1000 person years (95% CI = 7.4 to 13.3) in first degree relatives. Our analysis show a Standardized Morbidity Ratio for melanoma of 17.9 (95% CI 9.9-32.2) in second degree relatives and 58.4 (95% CI 43.6-78.2) in first degree relatives compared to the general population.

Discussion. This study shows evidence of a high incidence rate of melanoma in second degree relatives in p16-Leiden mutation families, also compared to the general population. This suggests that is useful to screen second degree relatives in p16-Leiden mutation families

25. IGE MEDIATED FOOD ALLERGY AND FOOD SENSITIZATION IN ADULT PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

M.J. van Geel, M.S. de Bruin-Weller, A.C. Knulst, J. Huiskes, E. van Hoffen, H. Rockmann

Department of Dermatology/Allergology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Limited data are available on the frequency of immediate type food allergy (FA) in adult patients with atopic dermatitis (AD). In this retrospective study we investigated the relationship between severity of AD and the frequency and type of immediate type FA in adults, taking into account both symptomatic allergy as well as asymptomatic sensitization at the level of component resolved diagnostics.

Methods. 348 patients aged > 16 years were included who visited our outpatient clinic between January 2010– July 2011 and have been diagnosed with AD (UK criteria of Williams) and/or FA (positive history and sensitization). Severity of AD was determined based on therapy intensity and was confirmed by LSS and TARC levels. Specific IgE levels were routinely measured by ImmunoCap ISAC®.

Results. 266/ 348 patients had AD. Distribution in mild, moderate and severe AD was 21.3%, 51.7% and 27.0% respectively. FA was found in 62% of all AD patients without association with severity to AD. Pollen-food syndrome accounted for most of the food-induced allergic reactions. The percentage of patients sensitized to animal derived food allergens tended to be higher with increasing AD severity, in contrast to pollen related cross-reactive food allergens. 20/ 266 (7.5%) of AD patients had cow's milk allergy (CMA). The percentage of cow's milk allergic patients increased with eczema severity. A significant AD-severity dependent increase was found of sensitization to cow's milk allergens (nBos d 8 and nBosd lactoferrin) and fish (rCyp c 1).

Discussion. In this retrospective study AD was frequently associated with IgE mediated food allergy and food sensitization. In general, FA did not occur more frequently in severe AD. More severe AD was significantly associated with an increased percentage of patients sensitized to animal food allergens, in particular to cow's milk.

26. NAIL PSORIASIS: EPIDEMIOLOGY AND THE BURDEN OF DISEASE

K.M.G. Klaassen, P.C.M. van de Kerkhof, M.C. Pasch

Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre

Skin manifestations are the most characteristic finding of psoriasis. However, nail involvement is also a clinical symptom of the disease although it is often overlooked. The documented prevalence of nail psoriasis varies between 15 and 79%, with an estimated lifetime incidence of 80–90%. The aim of this investigation was to gain knowledge about the epidemiology of nail psoriasis and the burden of nail disease in psoriatic patients.

Methods. A structured self-administered questionnaire was distributed to all members (n=5400) of the Dutch Psoriasis Association. The questionnaire enquired about socio-demographic patient characteristics (e.g. age, gender,

work) and disease-related data (e.g. localization, severity and age at onset of psoriasis, nail involvement). Patients reported their nail manifestations after instruction with photographs. The questionnaire included validated instruments concerning quality of life (Dermatology Life Quality Index; DLQI) and psoriasis severity (Self Administered Psoriasis Area and Severity Index; SAPASI).

Results. A total of 1459 (27.0%) questionnaires were returned and included. Of all respondents, 66.0% was diagnosed with nail psoriasis. The most frequent observed psoriatic nail manifestation was pitting (65.4%), followed by onycholysis (57.7%). The group of patients with nail involvement had more severe psoriasis (SAPASI score 6.6 vs 5.3), longer disease duration (32.4 yr vs 30.3 yr) and younger age at diagnosis (24.4 yr vs 28.3 yr) compared to the patients without nail involvement. Patients with both nail bed and nail matrix manifestations showed a significant worse quality of life and more severe psoriasis compared with patients with either nail bed or nail matrix involvement (DLQI: 5.3 vs 4.3 and 4.3; SAPASI 7.2 vs 5.6 and 5.8). Sixteen percent of patients received treatment.

Discussion. Nail psoriasis is a relevant manifestation of psoriasis. Psoriasis severity and quality of life are influenced by nail psoriasis. Combination of nail bed and nail matrix manifestations is related to a higher severity of psoriasis and inferior quality of life. Management of psoriasis should include a focus on nail involvement.

27. GENETICS OF JUVENILE PSORIASIS

A.M. Oostveen^{1*}, J.G.M. Bergboer^{1,2*}, M.E.A. de Jager¹, P.C.M. van de Kerkhof^{1,3}, P.L.J.M. Zeeuwen^{1,3}, E.M.G.J. de Jong¹, J. Schalkwijk^{1,3}, M.M.B. Seyger¹

¹Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen. ²Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences, Nijmegen. ³Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i), Nijmegen. * These authors contributed equally to this work

Recent genome-wide association studies have identified strong genetic risk factors for psoriasis, but data on their association with age of onset are lacking. The goal of this study was to compare the association between known risk alleles and psoriasis in well-defined cohorts of juvenile and adult onset psoriasis.

Methods. Based on previous studies we selected seven genes and loci associated with psoriasis. Psoriasis patients with juvenile (< 18 years) and adult onset psoriasis (≥ 18 years) and controls were genotyped. Genotype frequencies were compared between controls (n=450) and all cases (n=217), and between controls and cases stratified for confirmed age of onset (juvenile onset n=85, adult onset n=80).

Results. Juvenile onset psoriasis showed a significant association with single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *ERAP1* (P=0.042) and in the *IL23R* locus (P=0.042), *LCE3C-LCE3B* deletion (P=0.003) and *HLA-C*06* (P=1.72E-19) when compared with the control group. A significant association of these four genes was also demonstrated when all psoriasis cases were compared with controls. In adult onset psoriasis a significant association was found for *HLA-C*06* (P=5.11E-06) and for *LCE3C-LCE3B* deletion (P=0.042). No associations were

found for the *IFIH1*, *IL12B* and *TRAF3IP2* loci.

Discussion. Notwithstanding the small cohort sizes, we could demonstrate an association with established and recently discovered genetic risk factors in juvenile onset psoriasis including genes involved in epidermal barrier function and adaptive immunity. Our data suggest that heritable factors may play a more important role in juvenile onset psoriasis than in adult onset psoriasis.

28. AN EPIGENOMICS GUIDED SCREEN FOR MELANOMA PROGRESSION GENES

L. Gao¹, J. Goeman², E. Verdegaal³, M. Smit⁴, S. van der Burg³, J. van den Oord⁵, D. Peeper⁴, R. van Doorn¹
Departments of ¹Dermatology, ²Medical Statistics and ³Clinical Oncology, LUMC, Leiden. ⁴Molecular Genetics, NKI, Amsterdam. Department of Pathology, KU Leuven, Leuven

Genetic and epigenetic alterations, such as aberrant DNA methylation, underlie the malignant progression of benign naevus towards melanoma. The DNA methylation patterns of naevus and primary melanoma tumors were analyzed in this study in order to identify novel tumor suppressor genes.

Methods. The methylation status of DNA isolated from fresh-frozen naevus and primary melanoma biopsies was analyzed using the Illumina Infinium Beadchip assay, interrogating 27,578 CpG sites across 14,495 genes. Comparative analyses of methylation patterns were performed by non-parametric statistical testing, followed by validation on an independent biopsy sample set using bisulphite melting curve analysis and decitabine reactivation experiments. Functional analysis of target genes was performed by lentiviral transduction and in vitro oncogenicity assays.

Results. Comparative analysis of naevus and primary melanoma resulted in hundreds of significantly differentially methylated genes with an enrichment for homeobox genes. Among genes with highly recurrent promoter hypermethylation was a MAPK family member with a potential tumor suppressive role in melanoma.

Discussion. The transition from benign naevus to primary melanoma is associated with aberrant methylation of a large number of genes.

29. A ZEBRAFISH MODEL OF BIRT-HOGG-DUBÉ SYNDROME

M.N.H. Luijten^{1,2}, M. Rawlings², B.J. Coull¹, F. Müller², M.A.M. van Steensel¹

¹Dermatology Department, GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

²Department of Medical and Molecular Genetics, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHD) is a rare autosomal dominant disorder characterised by the development of benign facial tumours, or fibrofolliculomas, an increased risk on renal cancer and spontaneous pneumothorax. The latter is caused by cysts, which are also found in other organs of BHD patients, including the kidney, liver and pancreas. The syndrome is caused by mutations in the

BHD gene, which encodes the highly conserved protein Folliculin. The exact function of Folliculin still remains unknown, but recently we have shown that it is a nuclear protein, which also localises to cilia in various cell types. Zebrafish (*Danio rerio*) are very well suited for the study of cilia and the phenotypes associated with their disruption. Therefore, we decided to generate a zebrafish model for BHD to further investigate Folliculin's function.

Methods. We are using Morpholinos to knock down expression of Folliculin and one of its main interactors, FNIP1 (Folliculin Interacting Protein 1) in zebrafish embryos, followed by phenotype analysis.

Results. After injection of Folliculin or FNIP1 Morpholinos, the zebrafish embryos displayed several developmental abnormalities, including hydrocephalus, reduced size and circulatory problems, which are not observed in embryos injected with a control Morpholino.

Discussion. Injection of Morpholinos against both Folliculin and FNIP1 resulted in a similar phenotype in zebrafish embryos, indicating that the proteins have similar functions. In addition, development of hydrocephalus is often associated with ciliary defects. Several embryonic zebrafish structures have cilia, which we are currently investigating in Morpholino-injected embryos using immunofluorescent staining.

30. THE PSORIASIS RISK GENES LCE3B AND LCE3C ARE INVOLVED IN SKIN BARRIER REPAIR, BUT ARE NOT ASSOCIATED WITH THE KOEBNER PHENOMENON IN PSORIASIS

J.G.M. Bergboer^{1,2}, A.M. Oostveen¹, M. Kamsteeg¹, H.D. de Koning^{1,2}, M.E.A. de Jager¹, P.L.J.M. Zeeuwen^{1,2}, I. Joosten³, M.M.B. Seyger¹, J. Schalkwijk^{1,2}

¹Department of Dermatology, ²Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences, ³Department of Laboratory Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen

The deletion of the Late Cornified Envelope (*LCE*) genes *LCE3B* and *LCE3C* has been established as an important genetic risk factor for psoriasis. Humans have 18 *LCE* genes divided over six groups; *LCE1-6*. Our research showed that the *LCE3B* and *LCE3C* deletion might lead to insufficient barrier repair, which could lead, in combination with other risk factors, to psoriasis. This hypothesis prompted us to investigate the possible association between the *LCE3B* and *LCE3C* deletion and the Koebner phenomenon, the appearance of psoriatic lesions in uninvolved skin as a consequence of trauma.

Methods. In healthy individuals we investigated the expression of almost all *LCE* genes following barrier disruption (tape-stripping or SDS application), by qPCR and immunohistochemistry. In our Dutch cohort of psoriasis patients we assessed their propensity to koebnerize following skin injury. Using questionnaires, we evaluated how often a psoriasis plaque appeared after skin damage of patients' non-involved skin. A total of 259 patients were approached. These patients were typed for the *LCE3B* and *LCE3C* deletion.

Results. Our data show that specifically the *LCE3* genes are induced after barrier disruption. 192 patients responded to our questionnaire and 24% were considered as Koebner positive (46 patients), which is in line with

previously reported data. Logistic regression analysis showed no association between the deletion of *LCE3B* and *LCE3C* and the Koebner phenomenon in psoriasis patients ($P=0.835$, OR 1.06, 95%CI: 0.64 - 1.74).

Discussion. Although deletion of *LCE3B* and *LCE3C* is likely to affect barrier function in psoriasis patients, it does not explain the Koebner phenomenon.

P1. TOPICAL RAPAMYCIN TO TREAT FIBROFOLLICULOMAS IN BIRT-HOGG-DUBÉ SYNDROME

L.M.C. Gijzen¹, F.H. Menko², M.A.M. van Steensel¹

Departments of ¹Dermatology, Maastricht University Medical Centre, ²Clinical Genetics, VU Medical Centre Amsterdam

Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHD) is a rare autosomal dominant disorder leading to the development of benign hair follicle tumours called fibrofolliculomas. Patients can also develop lung cysts that may cause pneumothorax and have an increased renal cancer risk. Usually patients seek medical attention because of the mostly facial fibrofolliculomas (FF), which can be disfiguring. Current treatment is surgical, which is unsatisfactory because of potential scars and temporary results. A therapy to prevent growth of FF would be preferable. Our recent progress in understanding BHD now makes such a treatment feasible. BHD is caused by mutations in the BHD gene coding for folliculin (FLCN). FLCN's function is unclear but experimental data suggest that it may amplify mTOR signaling. In vitro and in vivo, rapamycin can inhibit this amplification. We have thus hypothesized that BHD manifestations, in particular FF, can be treated with rapamycin.

Methods. In this double-blind placebo-controlled randomized trial, 19 patients with BHD and facial FF were treated with rapamycin 1 mg/ml solution on one facial half and a placebo on the other facial half during 6 months. FF number and size were assessed clinically at baseline, 3 months and 6 months. Additionally, FF and response to treatment were evaluated by 3 dermatologists on standardized medical photographs obtained at baseline and follow-up visits.

Results. Data analysis is in progress and will be finalized by the end of December.

Discussion. Evaluation of the effectiveness of rapamycin for FF in BHD is of great importance, because this has implications for the treatment of BHD manifestations in general. If effective for FF, rapamycin and other mTOR inhibitors might also be useful for the treatment or prevention of (malignant) kidney growths.

P2. LONG-TERM FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH HERLITZ TYPE JUNCTIONAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA

W.Y. Yuen¹, J. C. Duipmans¹, B. Molenbuur², I. Herpertz³, J. M. Mandema⁴, M.F. Jonkman¹

Departments of ¹Dermatology, ²Anesthesiology, ³Dietetics, and ⁴Pediatrics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands

Junctional epidermolysis bullosa, type Herlitz (JEB-H) is a rare, autosomal recessive disease caused by absence of the epidermal basement membrane adhesion protein laminin-332. It is characterized by extensive and devastating

blistering of the skin and mucous membranes, leading to death in early childhood. Aim of the study is to present the long-term follow-up of a cohort of JEB-H patients, and to give guidelines for prognosis, treatment and care.

Methods. All JEB-H patients included in the Dutch Epidermolysis Bullosa (EB) Registry between 1988 and 2011 were followed longitudinally by our EB team. Diagnosis was established by immunofluorescence antigen mapping, electron microscopy, and DNA analysis.

Results. In total, we included 22 JEB-H patients over a 23-year period. Their average age at death was 5.8 months (range 0.5-32.6 months). The causes of death were, in order of frequency, failure to thrive, respiratory failure, pneumonia, dehydration, anemia, sepsis, and euthanasia. The pattern of weight gain was the only predictor of lifespan that we could identify. Invasive treatments to extend life did not promote survival in our patients.

Discussion. It is important to diagnose JEB-H as soon as possible after birth, so that the management can be shifted from life saving to comfort care. The palliative end-of-life care can take place in hospital, but is also safe in the home setting. Suffering in JEB-H patients can become so unbearable that in some patients, who do not respond to adequate analgesic and sedative treatment, newborn euthanasia, performed according to the Groningen protocol, is legally permitted in the Netherlands

P3. DIFFERENT EXPRESSION PATTERNS HUMAN PAPILLARY AND RETICULAR FIBROBLASTS

D. Janson¹, G. Saintigny², A. van Adrichem¹, C. Mahé², A. El Ghalbzouri¹

¹Department of dermatology, Leiden University Medical Center, The Netherlands, ²Chanel Parfums Beauté, Paris, France

The dermis contains two distinct layers: the papillary dermis and the reticular dermis. It has been shown that fibroblasts isolated from the respective layers behave differently. For example, papillary fibroblasts have increased replicative capacity, secrete different growth factors and produce different matrix molecules. It has been hypothesized that during skin aging the papillary dermis decreases in volume, which affects skin homeostasis in both dermal layers. This change may contribute to certain characteristics of aging skin.

Method. At present, no biomarkers exist that can distinguish between both layers, or a reticular from papillary fibroblast. The aim of this study was to identify biomarkers that could discriminate between both populations. For this purpose, we performed gene expression analysis on fibroblasts isolated from the papillary and reticular dermis.

Results. A hundred and sixteen genes were found to be differentially expressed. Of these, thirteen were validated by RT-PCR analysis and two markers could be validated at the protein level in monolayer cultures. Three markers showed differential expression in in vivo skin sections.

Discussion. The identified markers of the two fibroblast subpopulations provide useful tools to perform functional studies on reticular and papillary fibroblasts.

P4. THE CLINICAL DIAGNOSES OF SKIN TUMORS: HOW GOOD ARE WE?

M.C.J. van Rijsingen, S.C.A. Hanssen, M.J.P. Gerritsen
Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen

Skin cancer (SC) is the most common type of cancer in the Caucasian population worldwide and its incidence is still increasing. Dermatologists, but also general practitioners (GP's) will be confronted with rising numbers of patients. To control this burden on healthcare organization, GP's should play a larger role in the management of these patient groups. The aim of the present study was to assess GP's diagnostic and treatment skills in this field.

Methods. Of 997 referral letters, concerning patients with skin tumors, in the years 2008-2010, the referral diagnosis and treatments were collected. These data were compared with the diagnosis and treatment provided by the dermatologist, and with the final diagnosis, if necessary, based on pathologic results.

Results. Overall, GP's diagnosed correctly in 39.8% of the patients, compared to 84.5% of the dermatologists/residents (DR's). GP's diagnosed SC accurately in 42.9%, while DR's made the correct diagnosis in 84.8% of patients. GP's were best in diagnosing basal cell carcinoma, but had difficulties diagnosing squamous cell carcinoma. In all of the referred patients 230 additional SC's where diagnosed by DR's. Prior to referral, the GP's had taken a biopsy in 1.4% of the patients and treatment was initiated in 4.8%.

Discussion. This study provides an overview of the gaps in knowledge of GP's in the diagnosis and treatment of SC. These data may help us to generate specialized trainings for GP's, with the focus on common forms of SC and their treatments. This will enable the GP's to play a larger role in SC care.

P5. RISK FACTORS FOR ANAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN HIV+ MEN

O. Richel, H.J.C. de Vries, M.G.W. Dijkgraaf, C.J.M. van Noesel, J.M. Prins

Departments of Dermatology, Infectious Diseases and Pathology of the Academic Medical Center in Amsterdam

Precursor lesions of anal cancer (Anal Intraepithelial Neoplasia, AIN) are present in the majority of HIV+ men who have sex with men (MSM) and routine AIN-screening is subject of discussion. It would be helpful to identify risk factors for AIN, in order to target screening programs.

Methods. We screened 311 HIV+ MSM by high resolution anoscopy, and biopsied lesions suspect for AIN. HIV-parameters, previous STI's, anal pathology, sexual practices and substance use were analysed in relation to AIN by uni- and multivariable logistic regression.

Results. AIN (any grade) was found in 175/311 MSM (56%), high grade (HG)AIN in 30%. In the univariable analysis, years since HIV diagnosis, years of antiretroviral therapy (cART) and anal XTC use decreased AIN risk, while a history of anogenital warts and use of GHB (-hydroxybutyric acid) increased this risk. In the multivariable analysis three parameters remained significant:

years of cART (OR=0.92 per year, $p=0.003$), anal XTC use (OR=0.10, $p=0.002$) and GHB use (OR=2.60, $p=0.003$). No parameters were significantly associated with HGAIN, but there was a trend towards increased risk with anal enema use prior to sex (>50 times ever; $p=0.07$) and with a history of AIN ($p=0.06$). CD4 count, STI's, anal pathology, smoking, number of sex partners and anal fisting were not associated with (HG)AIN.

Discussion. GHB use increases the risk for AIN, while duration of cART and anal XTC use are negatively correlated with AIN. Given the high prevalence of AIN in HIV+ MSM, these associations are not helpful to guide a screening program.

P6. POROKERATOTIC ECCRINE NEVUS MAY BE CAUSED BY SOMATIC CONNEXIN26 MUTATIONS

J.A. Easton^{1,2*}, S. Donnelly^{3*}, P.M. Steijlen^{1,2}, G. Tadini⁴, R. Janssens⁵, M. van Geel^{1,2}, M.A.M. van Steensel^{1,2}

¹Department of Dermatology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, the Netherlands; ²GROW School for Oncology and Developmental Biology, University of Maastricht, Maastricht, the Netherlands; ³Department of Biological & Biomedical Sciences, Glasgow Caledonian University, Glasgow, UK; ⁴Institute of Dermatological Sciences, School of Medicine and Surgery and Post Graduated School of Dermatology and Venereology, University of Milan, Italy; ⁵Department of Dermatology, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch, the Netherlands; *authors have contributed equally to the work

Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus, or porokeratotic eccrine nevus (PEN), is a hyperkeratotic epidermal nevus. Several cases of widespread involvement have been reported, including one in association with keratitis-ichthyosis-deafness syndrome (KID, MIM #148210), a rare disorder caused by mutations in the *GJB2* gene coding for the gap junction protein connexin26 (Cx26). The molecular cause is still unknown. We have noted that PEN histopathology is shared by KID. The clinical appearance of PEN is reminiscent of the spiky hyperkeratosis in KID syndrome. Furthermore, a recent report of cutaneous mosaicism for a *GJB2* mutation associated with KID describes linear hyperkeratotic skin lesions that might be consistent with PEN. From this, we hypothesised that PEN might be caused by Cx26 mutations associated with KID or similar gap junction disorders.

Methods. Skin samples from two patients referred with generalized PEN were analysed for *GJB2* mutations. Identified mutations were investigated for pathogenicity using an in vitro cell culture model. Several biochemical analyses were utilised including Immunofluorescence, Co-culture Assay and ATP release.

Results. In both patients we found *GJB2* mutations within the PEN lesions, but not in unaffected skin or peripheral blood. One mutation was already known to cause KID syndrome, the other had not previously been associated with skin symptoms. We provide extensive functional data to support its pathogenicity and conclude that PEN is caused by mosaic *GJB2* mutations

P7. EFFICACY OF ETANERCEPT AND ADALIMUMAB THERAPY FOR PSORIASIS IN REAL-WORLD PRACTICE

P. van Lümig, R. Driessen, J. Boezeman, P. van de Kerkhof, E. de Jong
Radboud University Nijmegen Medical Centre, Department of Dermatology

Randomised controlled trials (RCTs) investigating the efficacy and safety of etanercept and adalimumab were conducted in selected patients, fulfilling strict inclusion and exclusion criteria and according to a predefined course of therapy. Therefore, the results of RCTs cannot simply be extrapolated to daily practice.

Methods. Data were extracted from a prospective patient registry, containing efficacy and safety data from all patients starting biological treatment for psoriasis in a daily practice setting. Efficacy was analysed using different analytical approaches: as treated analysis, last observation carried forward (LOCF) and modified nonresponder imputation (modified NRI). For etanercept and adalimumab, respectively, the influence of patient characteristics and biologic-naïveté versus nonnaïveté on the efficacy was investigated.

Results. The long-term efficacy of etanercept and adalimumab for psoriasis is substantial. The methodological approach chosen had a great influence on the efficacy. **Results.** At week 24 of etanercept therapy, the mean PASI reduction in patients with a BMI below 25 kg/m² was significantly higher compared with patients with a BMI above 25 kg/m². Only the PASI 75 response rate to adalimumab at week 12 differed significantly between biologic-naïve (56%) and nonnaïve patients (29%).

Discussion. This study shows that, when comparing efficacy data from different studies, it is important to consider the method of analysis used. Additional studies with larger numbers of patients are needed to investigate the influence of patient characteristics and biologic-naïveté versus nonnaïveté on the efficacy results.

P8. MIMICKING THE MICROENVIRONMENT OF ATOPIC ECZEMA IN VITRO

M.O. Eweje¹, V. van Drongelen², A.El Ghalbzouri², J.A. Bouwstra¹

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

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

Methods. LEMs were generated and supplemented with Th2 cytokines IL-4, IL-13, IL-31 and TNF- α . Morphology,

proliferation and differentiation markers were analysed with immunohistochemistry. The stratum corneum lipid properties i.e. lamellar and lateral lipid organisation was evaluated by small angle x-ray diffraction (SAXD) and fourier transformed infra-red spectroscopy (FTIR) respectively. Keratinocyte thymic stromal lipoetoin (TSLP) secretion was measured by ELISA.

Results. Supplementation of cytokines to the LEMs altered the expression of epidermal differentiation proteins and resulted in epidermal spongiosis. TSLP secretion was significantly elevated in keratinocytes and cytokine supplemented LEMs showed significant changes in the lamellar and lateral lipid organisation compared to control LEMs.

Discussion. The observed changes in epidermal and barrier in the presence of Th2 cytokines closely mimic the epidermal characteristics of lesional AE skin in vivo. After further validation, this model can be a useful tool to develop new therapies for AE.

P9. THE BIRT-HOGG-DUBÉ PROTEIN FOLLICULIN LOCALIZES TO PRIMARY CILIA

T. Claessens¹, M. Luijten¹, M. Vernooij², M. Kamps^{1,2}, J. Broers², M. van Geel, B.J. Coull¹, M.A.M van Steensel¹

¹Laboratory for Experimental Dermatology, ²Molecular Cell Biology, Maastricht University Medical Centre, GROW School for Oncology and Developmental Biology

The Birt-Hogg-Dubé (BHD, MIM #135150) syndrome is an autosomal dominant disease characterised by skin tumours called fibrofolliculomas, lung cysts, kidney cysts and kidney tumours. The disease is caused by mostly truncating mutations in the *BHD* gene, coding for the protein folliculin (FLCN), whose function is unknown. Because of the cyst formation in *BHD*, we reasoned that *BHD* might be a ciliopathy. This is a group of diseases caused by dysfunction of the primary cilium, a sensory organelle on the cell membrane of the cell. Most ciliopathies cause cystic abnormalities in organs such as kidney and liver. To test our hypothesis, we set out to examine whether FLCN localises to primary cilia.

Methods. For kidney cells to form cilia, they were grown on coverslips and serum starved for 48h or grown at confluency for 5 days depending on the cell line used. In addition, to investigate if FLCN was present in cilia, cells were grown in a collagen matrix in the absence or presence of HGF. Cells were fixed and stained for FLCN and acetylated-alpha-tubulin, a marker for cilia.

Results. We showed that wild-type FLCN is present in primary cilia in several different ciliated cell types, however a carboxy terminal truncated form of FLCN is only found at the base of the cilium.

Discussion. Wild-type FLCN is present in cilia, whereas FLCN missing the C-terminus does not. This indicates that the C-terminus might be required for ciliary localisation of FLCN. Furthermore, full-length FLCN is not required for ciliogenesis, since cells lacking full-length FLCN are still able to form cilia.

P10. IL-4 INHIBITS PROINFLAMMATORY RESPONSES IN EPIDERMAL CELLS

A.J. Onderdijk^{1,2}, E.M. Baerveldt^{1,2}, D.M Kurek³, M. Kant^{1,2},

E.F. Florencia^{1,2}, R. Debets, J.D. Laman^{1,2}, E.P. Prens^{1,2}
Dept. of ¹Dermatology, ²Immunology and ³Cell biology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Infiltrating Th1 and Th17 cells are considered of key importance in psoriatic lesion formation. Currently, clinical trials focus mainly on targets within the Th17 regulation. However, in patients with psoriasis, antagonism of Th1 by treatment with recombinant human IL-4 showed impressive clinical improvement. The beneficial effect of IL-4 in psoriasis was initially attributed to its effects on the dermal infiltrate via deviation of the Th1/Th2 balance, and to modulation of APC function. Although increasing knowledge of psoriasis pathophysiology suggests a crucial role of the epidermal compartment. So far, little is known about the effects of IL-4 on human psoriatic epidermal cells.

Methods. We therefore investigated the effects of IL-4 on psoriatic skin biopsies, freshly isolated psoriatic and normal epidermal cells and cultured HaCaT keratinocytes.

Results. In all samples, IL-4 inhibited the expression and secretion of the proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-6, but also the expression of nerve growth factor, which all are upregulated and functionally active in psoriasis lesions. On the other hand GATA-3 mRNA and protein were significantly induced in ex vivo lesional psoriatic skin biopsies, epidermal sheets and HaCaT keratinocytes.

Discussion. Our results indicate that IL-4 strongly inhibits proinflammatory cytokine production in psoriatic epidermal cells and in cultured HaCaT keratinocytes and IL-4 induces reversal of some characteristic psoriatic epidermal abnormalities. The beneficial clinical effect of IL-4 in psoriasis includes direct inhibition of the inflammatory response in keratinocytes and extends beyond its effects on the dermal Th1/Th2 infiltrate and deviation of dermal APC function.

P11. RCM: AN EFFECTIVE TOOL IN MONITORING UVB PHOTOTHERAPY IN PSORIASIS

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

Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen

In vivo reflectance confocal microscopy (RCM) is a novel technique which enables imaging of skin at a cellular resolution comparable to conventional microscopy. Objective of the study: evaluation of RCM as a tool for monitoring UVB phototherapy in psoriasis.

Methods. In 6 patients with psoriasis, RCM imaging was performed in lesional and distant uninvolved skin using a standardized protocol to visualize the well-known histological features of psoriasis. RCM-imaging was performed at baseline (before first irradiation), after 9 irradiations, at sanata and 12 weeks after sanata. In 4 patients, 4 mm punch biopsies were performed and immunohistochemical stained with HE, Ki67, Ki16, Filaggrin, CD3, CD31 and CD1a for correlation to RCM images.

Results. We found a high correlation between the clinical, the RCM and the histological features. Clinical improvement of psoriasis corresponded highly to normalization of

the RCM features and histological features as compared with uninvolved skin.

Discussion. This study is the first to establish the use of RCM as an effective tool for non-invasive monitoring of UVB phototherapy in patients with psoriasis. Potentially, RCM could be used in many other skin diseases for monitoring therapeutic response on a cellular level in a clinical or research setting.

P12. ABERRANT PROMOTER METHYLATION IN BASAL CEL CARCINOMA

T. Brinkhuizen¹, V. Winnepenninckx², J. Veeck², A. Marion³, J. de Hoon², M. van Engeland², M. van Steensel¹
Departments of ¹Dermatology and ²Pathology Maastricht University Medical Centre and ³VieCuri Medical Centre Venlo

Basal-cell carcinoma (BCC) is among the most frequent malignancies. Genetic alterations of the Sonic Hedgehog (SHH) and Wntless (Wnt) pathways contribute to BCC growth, but cannot completely explain it. Epigenetic alterations such as promoter hypermethylation silence tumour suppressor genes (TSG) in several malignancies and, we assume that such changes are likely to also affect BCC tumorigenesis. Therefore, we investigated the promoter methylation status of 10 candidate tumour suppressor genes (TSGs). More knowledge of epigenetic alterations in BCC may impact our understanding of its biology and could lead to novel strategies for treatment and/or prevention.

Methods. DNA was extracted from collected tumor tissue of 113 formalin-fixed, paraffin-embedded BCC. CpG island methylation status of 10 promoter regions was analyzed by methylation-specific PCR on sodium bisulfite-treated DNA. Bisulfite sequencing was used for PTCH1 and SHH to verify correctness of the primers. 124 normal skin tissue samples were used as controls and the data were analyzed using Fisher's Exact Chi-Square test. Immunohistochemical analysis was applied on a subset of samples to confirm gene silencing. Statistical significance was defined as a p-value ≤ 0.05 .

Results. Promoter methylation levels were significantly higher in tumor versus normal skin tissue for SHH (40.0% vs. 24.6%), APC (58.8% vs. 37.9%), sFRP5 (47.7% vs. 28.0%) and RASSF1a (46.4% vs. 31.5%). PTCH1, sFRP1, sFRP2, sFRP4, CYLD and TSC1 promoters were not hypermethylated. Immunohistochemical staining for APC showed no significant difference for methylated vs unmethylated samples (81.2% vs 77.2%). For SHH, a trend towards lower expression was seen (57.9% vs 68.0%).

Discussion. From our data, we conclude that in BCC promoters of several TSGs involved in negative regulation of the Wntless pathway show aberrant methylation. This is consistent with the known constitutive activation of Wntless signalling in BCC. Our data provide the first evidence that epigenetic gene silencing putatively contributes to BCC tumorigenesis.

P13. DIAGNOSTICS OF HAZELNUT ALLERGY IN CHILDREN. IS ATOPIC DERMATITIS A RISK FACTOR FOR HAZELNUT ALLERGY IN CHILDREN?

L.J.N. Masthoff¹, Y. Meijer^{2,3}, M.J. Knol⁴, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen¹, A.E. Flinterman¹, A.C. Knulst¹, E. van Hoffen¹, S.G.M.A. Pasmans^{1,2,3}

¹Department of Dermatology/Allergy, University Medical Center Utrecht, The Netherlands. ²Center for Paediatric Allergy, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht, The Netherlands ³Department of Paediatric Pulmonology, University Medical Center Utrecht, The Netherlands ⁴Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, The Netherlands

The diagnostic value of hazelnut allergy tests in double-blind challenged children is largely unknown. The aim of this study was to analyse the performance of current diagnostic tests for hazelnut allergy in children.

Methods. Data of 151 children who underwent a DBPCFC for hazelnut were analyzed. Reported accidental ingestion leading to an allergic reaction to hazelnut, the presence of atopic dermatitis, asthma or allergic rhinconjunctivitis were analyzed in relation to hazelnut allergy. The positive and negative predictive value (PPV/NPV) of level of specific IgE (sIgE) for hazelnut, the influence of rCor a 1 spiking of the ImmunoCAP, and size of the skin prick test (SPT) for hazelnut was determined, also in relation to the severity of the hazelnut allergy.

Results. A history of accidental ingestion leading to an allergic reaction to hazelnut had a predictive value of 59% for hazelnut allergy. Atopic dermatitis in the history showed a trend ($p=0.075$) to occur more often in the children with hazelnut allergy. Children with atopic dermatitis had a significantly higher level of sIgE for hazelnut compared to children without atopic dermatitis (median 6.8 kU^A/L versus 1.35 kU^A/L, $p=0.007$). sIgE ≥ 0.35 kU^A/L for hazelnut had a PPV of 41 to 38% (before and after spiking) and a NPV of 91% to 100% (before and after spiking). Level of sIgE before spiking was significantly different between different grades of severity and was lost after spiking. SPT was a better predictor for hazelnut allergy and severity than the level of sIgE.

Discussion. History of accidental ingestion is a helpful tool to diagnose hazelnut allergy in children however, easily confused with peanut or other tree nut allergies. Atopic dermatitis might be a risk factor for hazelnut allergy in children. This study showed that sIgE and SPT for hazelnut are reliable tools in the exclusion of hazelnut allergy however, may lead to many false positive test results and therefore unnecessary elimination diets. The DBPCFC remains the 'gold' standard to diagnose hazelnut allergy in children, until better tools have been developed, such as component-resolved-diagnosis.

P14. RETROSPECTIVE ANALYSIS OF MELANOMA AND NON-MELANOMA SKIN CANCER INCIDENCE IN A LARGE VITILIGO PATIENT COHORT

H.E. Teulings^{1,2}, M. Overkamp¹, E. Ceylan¹, J.D. Bos¹, T. Nijsten³, A.W. Wolkerstorfer¹, R.M. Luiten¹, J.P.W. van der Veen^{1,2}

¹Department of Dermatology and the Netherlands Institute for Pigment Disorders (SNIP), Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands, ²Skin and Melanoma Center, the Netherlands Cancer Institute-Antoni van Leeuwenhoek Hospital (NKI-AVL), Amsterdam, the Netherlands, ³Department of Dermatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Vitiligo development in melanoma patients is associated with effective anti-melanoma immunity and consequent favourable clinical outcome. Anti-melanoma immunity can mediate vitiligo by targeting both melanoma cells and melanocytes. This suggests that vitiligo patients, having active anti-melanocyte immunity, have a decreased risk of developing melanoma. Little is known about the incidence of melanoma in vitiligo patients. We evaluated the lifelong incidence of melanoma in a large vitiligo patient cohort and in a healthy control group. Vitiligo patients lack pigmentation and are therefore expected to have a higher risk of developing non-melanoma-skin-cancer (NMSC), we therefore also evaluated the lifelong incidence of NMSC.

Methods. We performed a retrospective survey in patients of the SNIP aged 50 years or older and diagnosed with vitiligo vulgaris. The questions in this survey concerned patient demographics, skin type, onset of vitiligo and treatment history, sun exposure/behaviour and history of skin cancer. All patients were asked to have a control questionnaire filled in by their (non-vitiligo) partner or non-blood line related family member or friend. All skin cancers reported by patients or controls were validated by the official pathology report. Statistical significant differences in outcome between both groups as well as external factors contributing to melanoma or NMSC incidence were analysed, using uni- and multivariate logistic regression analyses.

Results and conclusion. We collected and analysed 1300 vitiligo- and 800 controls' questionnaires. In the vitiligo group, a history of melanoma is less frequently found as compared to healthy controls. NMSC incidence is also lower, despite a history of NB-UVB/PUVA therapy in most vitiligo patients. Also after adjustment for confounding factors, the results of our study suggest that vitiligo patients have a decreased risk for both melanoma and non-melanoma skin cancer development.