

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE



Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur
Ziekenhuis Gelderse Vallei,
afdeling Dermatologie
W. Brandtlaan 10 | 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007
E-mail: p.arnold@nvdv.nl

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. C.J.W. van Ginkel

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

DERMATOCHIRURGIE

Dr. R.I.F. van der Waal

DERMATOLOGIE DIGITAAL

DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal, dr. A.J. Onderdijk

DERMATOPATHOLOGIE

P.K. Dikrama

DERMATOSCOPIE

Dr. N.A. Kukutsch

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J. Toonstra, A. Glastra

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, J. Hendriks

PRAKTIJKVOERING

Dr. C. Vrijman

REFERATEN

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

RICHTLIJNEN

Dr. J.J.E. van Everdingen

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, J.L. Klatte; Leiden, R.E.J. Roach;
Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandeck;
Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. A.J. Onderdijk;
Utrecht, F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht
Jannes van Everdingen (j.vaneverdingen@nvdv.nl)
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIECOÖRDINATIE EN EINDREDACTIE

Laura Fritschy (L.fritschy@nvdv.nl)

VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden (info@grafitext.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2018 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ABONNEMENTEN

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

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;

INHOUD

VOORWOORD VAN DE HOOFDREDACTEUR

3 Een nieuw begin

ARTIKELN

4 Dagbehandeling bij psoriasis vulgaris

KENNISQUIZ

9 Dermatopathologie

VERENIGING

10 VADV 40 jaar

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

11 Gelokaliseerde verworven cutis laxa

15 Cystic fibrosis en acne

INTERVIEWS MET OUD-VOORZITTERS

19 Paul de Cock: polderaar en opiniepeiler

CRITICALLY APPRAISED TOPIC

22 Scabiës: ivermectine oraal of permethrine lokaal?

RICHTLIJNEN

28 Infectiepreventiemaatregelen bij dermatochirurgische ingrepen

KENNISQUIZ

31 Dermatoscopie

HUID IN DE BELLETRIE

33 Moord met melanoom

DERMATOLOGIE IN BEELD

36 Pulserende bloeding bij excisie zwelling voorhoofd

VERENIGING

41 Het roer gaat om

42 Erelidmaatschap voor dr. Henk Sillevius Smitt

43 Standpunt brodalumab en guselkumab

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

45 Kunst kijken verbetert observatievermogen

NVED

52 Programma

56 Abstracts

COVERFOTO

Natascha Kwee, zie ook het artikel 'Moord met melanoom' op pagina 33.

evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren. ISSN 0925-8604

SPECIALS TEN BEHOEVE VAN CONGRESSEN/ NASCHOLING/VERGADERINGEN

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.



Een nieuw begin

Voor u ligt het eerste exemplaar van het voortaan in eigen beheer door de NVDV uitgegeven *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie & Venereologie* (NTvDV). Voorheen was Elsevier de uitgever en de afgelopen negen jaar DCHG medische communicatie onder leiding van Hans Groen. Hieronder kunt u lezen dat dit ons vakblad geen windeieren heeft gelegd, doch onder het adagium 'stilstand is achteruitgang' voelden zowel de NVDV als Hans Groen vorig jaar de behoefte om nieuwe wegen in te slaan. Hans, bedankt voor alles, het ga je goed!

Volgens de in 2017 onder de lezers van het NTvDV gehouden enquête vindt de overgrote meerderheid (69%) de huidige inhoud erg nuttig en 31% redelijk nuttig. Niemand vond het tijdschrift slechts incidenteel nuttig of zelfs onbelangrijk. Dit vertaalde zich ook in de beantwoording van de vraag of het 'dermatologische nieuwswaarde' voor de lezer heeft: 96% volmondig ja, 4% soms en dus 0% nee. Ook het wetenschappelijke niveau wordt door de lezers hoog gewaardeerd: 69% goed, 31% voldoende en niemand gaf aan dit onvoldoende te vinden.

Er bestaan echter grote verschillen tussen de lezers met betrekking tot de hoeveelheid gelezen artikelen: 7% leest 1 op de 5 en 45% leest de helft van de artikelen; 31% leest 80% van de inhoud en 17% zegt het NTvDV zelfs van A tot Z te lezen ... En opmerkelijk in deze digitale tijd: 69% bewaart alle tijdschriften, 7% soms en 24% gooit ze na afloop in de papierbak. De verschillende rubrieken in ons vakblad voldoen blijkbaar in een behoefte, want de waardering uitgedrukt in rapportcijfers was over de volle breedte ruim voldoende. Een gedeelte 1^e plaats voor Dermatologie in beeld & Leerzame ziektegeschiedenissen (8,1), een gedeelte 2^e plaats voor Kennisquiz dermatopathologie & Quiz dermatoscopie (7,8) en een 3^e plaats voor Wetenschappelijke artikelen (7,7). Onderaan de lijst bungelde de rubriek Interviews vakgroepen met een 6,7 als gemiddeld rapportcijfer. Dat de huidige inhoud van het NTvDV geen duidelijke hiaten (meer) heeft, bleek ook uit de oproep om een goed idee in te sturen. Slechts 5 mensen maakten hiervan gebruik: 3x werd een 'artikel over rol / functie / meerwaarde verpleegkundig

Opdat het tijdschrift ook in de komende jaren een sprankelende kennis- en inspiratiebron voor alle praktiserende dermatologen en een waardig representant van ons dynamische vakgebied blijft.

specialist / physician assistant' genoemd (deze suggestie gaan we zeker overnemen), 1x een rubriek met 'samenvattingen van relevante buitenlandse onderzoeken / artikelen' (collega Njoo geeft dit volgens mij al uit) en 1x 'praktijkperikel met oplossing' (de redactie ziet van hem/haar een eerste voorzet welwillend tegemoet).

Zijn dat redenen om nu tevreden achterover te gaan leunen? Nee, want rust roest en zonder wrijving geen glans! De huidige redactie en nieuwe uitgever zullen sowieso hiervoor waken. Bovendien is het niet duidelijk of er reeds vooraf bij de keuze om de enquête wel of niet te gaan invullen een bias heeft plaatsgevonden, waardoor kritische NVDV leden onderverteenwoordigd kunnen zijn. Uw bijdragen met op- en aanmerkingen, artikelen, oproepen, suggesties en aanvullingen blijven daarom meer dan welkom. Bij voorbaat dank! Opdat het tijdschrift ook in de komende jaren een sprankelende kennis- en inspiratiebron voor alle praktiserende dermatologen en een waardig representant van ons dynamische vakgebied blijft.

Mede namens alle redactieleden en Laura Fritschy (redactiecoördinator), Frits van der Heijden (grafisch vormgever), Jannes van Everdingen en Frans Meulenberg (als uitgevers namens de NVDV) wens ik u een gezond, gelukkig en voorspoedig 2018 toe!

W. Peter Arnold





Dagbehandeling bij psoriasis vulgaris

A.M.J.D. de Bruin-Vanlaerhoven¹, M. Brakman², I.M. Haeck², M.M. Hulshof², M. Tijssen²

Een groot deel van de patiënten die behandeld worden in dermatologische dagbehandelingscentra zijn patiënten met psoriasis. [1,2] Een onderzoek dat in 1990 gepubliceerd is, toonde al aan dat de behandeling van psoriasis door middel van dagbehandeling effectief is, waarbij de dagbehandeling een reductie van de PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) van 84,3% na gemiddeld 28,4 behandelingen teweegbracht. [3] Een retrospectieve analyse van patiënten met psoriasis in een dagbehandelingcentrum in Vancouver toonde aan dat deze behandeling een snelle en effectieve therapie is voor psoriasis, met een PASI-reductie van 59,6% na elf dagen. [4] Ook onderzoek dat verricht is door dermatologen van de Reinier de Graaf Groep (RdGG) laat zien dat de dagbehandeling leidt tot een significante reductie van de PASI en de Skindex-29. [5]

De plaats van de dagbehandeling bij de behandeling van psoriasis is niet helemaal duidelijk. Als gekeken wordt naar de richtlijn voor de behandeling van psoriasis, wordt gestart met lokale therapieën en indien dit onvoldoende effect heeft, wordt gekozen voor lichttherapie als volgende stap. Deze stap kan eventueel gecombineerd worden met de dagbehandeling, die bestaat uit de combinatie van bad-, licht- en teertherapie. Als deze behandeling niet effectief is, wordt overgegaan op systemische therapieën, waaronder de biologicals. [6] Slechts een beperkt aantal patiënten die matig tot ernstige psoriasis hebben, krijgt dagbehandeling. Er wordt vaak gezien dat direct gestart wordt met systemische therapieën. De dagbehandeling biedt echter naast het behandelen van de aandoening ook voorlichting en psychische begeleiding. Dit is een belangrijk onderdeel van de dagbehandeling, aangezien psoriasis vaak gepaard gaat met een verminderde kwaliteit van leven. [7-9] In dit artikel worden de indicaties van de dagbehandeling in de RdGG in kaart gebracht en wordt gekeken naar de effectiviteit van deze dagbehandeling bij psoriasis vulgaris.

METHODE

Studiepopulatie en statistische analyse

Volwassen patiënten die de dagbehandeling hebben ondergaan voor psoriasis vulgaris in de RdGG tussen 11 september 2013 en 17 februari 2017 werden geïncludeerd. Gegevens over deze patiënten werden verzameld uit patiëntendossiers, vragenlijsten en brieven. Er is gekeken naar de leeftijd van de patiënt ten tijde van de behandeling, het geslacht, het aantal behandelingen en de PASI- en de Skindex-29-score voorafgaand en na de behandeling. Middels een e-mail werden aan alle acht dermatologen in de RdGG individueel vragen gesteld omtrent de indicaties van de dagbehandeling. Informatie over psychologenbezoek werd verkregen uit evaluatieformulieren na afloop van de dagbehandeling. Voor het vergelijken van de scores vóór en na de dagbehandeling

is gebruikgemaakt van de *Wilcoxon Signed-Rank Test*. Voor het vergelijken van de effectiviteit van de dagbehandeling tussen de verschillende maten van ernst bij psoriasis werd gebruikgemaakt van de Mann-Whitney-U-test. De data werden geanalyseerd met behulp van SPSS.

Dagbehandeling RdGG

Dagbehandeling bij volwassen patiënten met psoriasis bestaat uit een combinatie van bad, licht en zalftherapie (tabel 1). Toevoegen van zout aan het bad is het enige onderdeel van de dagbehandeling waarvoor geen medische evidence is. [10] Echter, het toevoegen van 'ontspannend' zout is belangrijk voor de beleving van de dagbehandeling door de patiënt. Oliën worden toegevoegd aan het badwater ter voorkoming van uitdroging van de huid. Na de badtherapie volgt licht- en zalftherapie. Bij de zalftherapie worden de psoriasisplekken ingesmeerd met ditranol zalf,

Tabel 1. Inhoud dagbehandeling RdGG bij volwassenen met psoriasis.

Bad	Licht	Zalf
30 ml olijfolie of Balneum extra vetend (in 150 L bad), en	UVB TL-01	Ditranol zalf (0,1-7,5% ditranol, 3% salicylzuur, vloeibare paraffine 2% in vaseline)*, gedurende 15 min., en
60 gram zout (in 150 L bad)		
Gedurende 15 min.		
		Pix Lithanthracis 1%, 2% en 3% in vaselinanettecrème*, of
		LCD 10% en 20%* vaselinanettecrème, of
		Corticosteroïd houdende zalf of vette emolliëns

* Bereiding Ditranol zalf: Pharmline, GMP

* Bereiding LCD en Pix Lithanthracis: Apotheek De Magistrale Bereider

¹ Oudste coassistent, afdeling dermatologie, Reinier de Graaf Groep, Delft en Voorburg

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Reinier de Graaf Groep, Delft en Voorburg

die er na vijftien minuten wordt afgewassen. De concentratie van de ditranol zalf wordt langzaam opgehoogd in de loop van de behandelingen. Indien geen irritatie van de huid is opgetreden ten gevolge van de ditranol zalf, wordt de concentratie na drie behandelingen opgehoogd, met de opeenvolgende concentraties: 0,1%, 0,25%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4% en 5%. De 7,5% ditranol zalf wordt alleen gebruikt ter plaatse van de knieën. Na de zalftherapie met ditranol zalf volgt de behandeling met de teerzalven. Ook hierbij wordt de concentratie in de loop van de behandelingen op dezelfde wijze opgehoogd, met de opeenvolgende concentraties van deze zalven zoals genoemd in tabel 1. Dit houdt in dat de Pix Lithanthracis per drie behandelingen wordt opgehoogd met stappen van 1% tot de concentratie van 3% wordt bereikt, die gedurende de rest van de behandeling gecontinueerd wordt. LCD 10% wordt gedurende de eerste week van de dagbehandeling gebruikt. De overige weken krijgen patiënten zalftherapie met LCD 20%. Het gezicht wordt daarentegen gedurende de gehele behandeling behandeld met LCD 10%. De keuze voor Pix Lithanthracis en/of LCD is patiëntafhankelijk. Indien patiënten bijvoorbeeld huidirritatie hebben ten gevolge van de Pix Lithanthracis, kan beter gekozen worden voor LCD.

Tijdens de behandelperiode op de dagbehandeling wordt gestreefd naar corticosteroïdsparend werken. [11] Bij een geselecteerde groep patiënten is de behandeling met lokale corticosteroïden echter toch nodig als crisisinterventie, bijvoorbeeld bij therapieresistente patiënten wanneer eveneens bestaand nummulair eczeem tot een köbnerreactie leidt. Daarnaast wordt de meerwaarde van lokale corticosteroïden gezien bij bepaalde 'schaduw'locaties, zoals bij patiënten met psoriasis inversa.

Er wordt bij de dagbehandeling niet standaard gebruikgemaakt van zalven met salicylzuur. Echter, op indicatie is er zeker ruimte voor deze optie. Bij patiënten met dikke psoriasis plaques wordt hier bijvoorbeeld regelmatig gebruik van gemaakt. Dit ter bevordering van de penetratie van het UV-licht. Vitamine D-preparaten zijn ook geen standaard onderdeel van het behandelprotocol, maar patiënten krijgen regelmatig advies om in de thuissituatie vitamine D-derivaatzalf te smeren.

De dagbehandeling vindt 2-3 keer per week plaats gedurende ongeveer tien weken, waarbij de patiënten ook voorlichting krijgen door verpleegkundigen. Hierbij wordt aandacht besteed aan onder andere het ziektebeeld, de behandeling en de huidverzorging, zodat patiënten op deze wijze hun huid beter zelfstandig leren te behandelen, met als doel dat lokale therapie in de thuissituatie effectiever zal zijn.

Psychologenbezoek

Alle patiënten die dagbehandeling ondergaan krijgen een afspraak bij een psycholoog die gespecialiseerd is in huidziekten, en indien nodig kunnen er na het eerste gesprek vervolgsprekken plaatsvinden. Voordat patiënten met psoriasis een traject gaan volgen bij de psycholoog, vindt eerst een screeningsgesprek bij de psycholoog plaats. Onderwerpen die tijdens

dit kennismakingsgesprek aan bod komen, zijn onder andere de leefsituatie van de patiënt en stressoren met hun interactie met de huidaandoening. Daarnaast wordt gekeken naar de effecten van de huidaandoening op het dagelijks functioneren. Ook wordt aandacht besteed aan het copinggedrag en het sociale netwerk. Middels psycho-educatie, cognitieve gedrags-therapeutische technieken of ontspanningsoefeningen wordt ernaar gestreefd om huidgerelateerde problematiek te verminderen en de stresscoping te verbeteren.

RESULTATEN

Overwegingen bij patiëntselectie dagbehandeling

Redenen om te kiezen voor de dagbehandeling bij patiënten met psoriasis vulgaris, benoemd door de acht dermatologen van de RdGG, zijn samengevat in tabel 2. Grofweg kan een indeling gemaakt worden in therapie-, ziekte- en patiëntgerelateerde factoren.

Tabel 2. Indicaties dagbehandeling psoriasis.

Therapiegerelateerde factoren	Ziektegerelateerde factoren	Patiëntgerelateerde factoren
Onvoldoende effect zalf en/of lichttherapie	Uitgebreid huidbeeld (hoge PASI)	Hulp nodig bij verhogen therapietrouw (structuur en hulp bij leren smeren)
Systemische therapie (nog) niet gewenst en/of (nog) niet geïndiceerd en/of (relatief) gecontra-indiceerd	Exacerbatie (als crisisinterventie)	Hoge ziektebelasting (hoge Skindex-29)
	Onhoudbare jeuk	
Meerdere systemische therapieën hebben gefaald		Tijd beschikbaar voor dagbehandeling
Goede reactie op dagbehandeling in het verleden		Zelf niet (adequaat) kunnen smeren
Als overbrugging (bijv. als ingezette orale medicatie nog niet werkzaam is)		Als psychologische hulp noodzakelijk is

Effectiviteit dagbehandeling

In totaal waren er 72 volwassen patiënten in de genoemde periode voor psoriasis behandeld op de dagbehandeling. Er werden twee patiënten geëxcludeerd omdat dezen een andere vorm van psoriasis hadden dan psoriasis vulgaris, namelijk psoriasis palmoplantaris en psoriasis capitis. Uiteindelijk is een groep van zeventig patiënten meegenomen in de analyse (tabel 3). In totaal waren er negen missende data van de PASI. Bij de Skindex-29 waren er in totaal dertien missende data.

Drie patiënten bleven de psycholoog zien na afronden van de dagbehandeling.

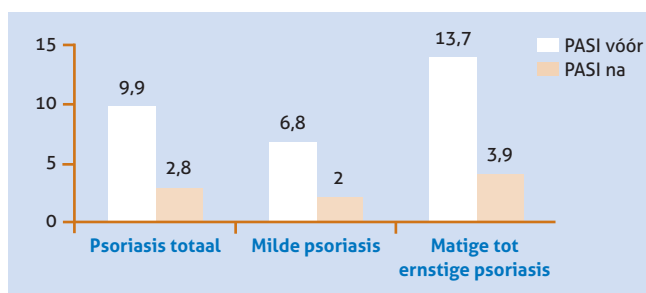
Tabel 3. Patiëntkarakteristieken.

	Milde psoriasis (n=36)	Matig tot ernstige psoriasis (n=34)	Totaal (n=70)
Geslacht, n (%)			
- Man	16 (44,4)	25 (73,5)	41 (58,6)
- Vrouw	20 (55,6)	9 (26,5)	29 (41,4)
Gemiddelde leeftijd	54,2 ± 16,2	56,0 ± 15,4	55,1 ± 15,7
Gemiddeld aantal behandelingen	21,6 ± 8,4	23,5 ± 9,6	22,5 ± 9,0

De PASI bij aanvang van de behandeling was gemiddeld 9,9 ± 4,5. Na gemiddeld 22,5 behandelingen op de dagbehandeling was deze score significant lager, met een waarde van 2,8 ± 2,8 ($p < 0,001$). Dit komt overeen met een gemiddelde reductie van 69,9% (tabel 4 en figuur 1). De reductie in de PASI-score, uitgedrukt in percentages, was niet significant verschillend als onderscheid gemaakt werd tussen milde tot matige psoriasis (PASI-reductie = 70,0% [mean]) en ernstige psoriasis (PASI reductie = 69,9% [mean]) bij aanvang van de behandeling ($p = 0,289$). Van alle patiënten had 83,6% ten minste een reductie van 50% van de PASI (PASI 50), 54,1% van de patiënten ten minste een reductie van 75% (PASI 75) en 8,2% ten minste een reductie van 90% (PASI 90).

Tabel 4. PASI.

	PASI voor	PASI na	Z	p	Vershil (%)
Psoriasis totaal (n=61)	9,9 ± 4,5	2,8 ± 2,8	-6,5	<0,001	-7,0 (69,9)
Milde psoriasis (n=34)	6,8 ± 2,2	2,0 ± 1,5	-5,1	<0,001	-4,8 (70,0)
Matig tot ernstig psoriasis (n=27)	13,7 ± 3,6	3,9 ± 3,7	-4,4	<0,001	-9,9 (69,9)

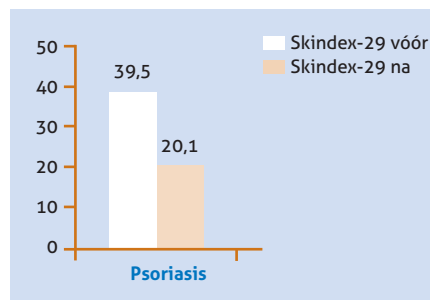


Figuur 1. PASI.

De Skindex-29 vóór aanvang van de dagbehandeling ($39,5 \pm 17,1$) was significant hoger dan de Skindex-29 na afronden van de dagbehandeling ($20,1 \pm 16,4$) ($p < 0,001$). Dit was een verschil van 48,0% (figuur 2).

Psychologenbezoek

In totaal had 91,4% van de patiënten de psycholoog bezocht, waarvan dit bezoek bij 75,0% van de patiënten beperkt bleef tot een eenmalig bezoek. Bij de overige 25% van de patiënten volgden meerdere gesprekken (gemiddeld drie bezoeken per patiënt). Op de vraag of patiënten wat gehad hebben aan het



Figuur 2. Skindex-29.

psychologenbezoek, hadden 22 patiënten gereageerd: 54,5% van deze patiënten zegt wat gehad te hebben aan dit bezoek, 40,9% vond het bezoek geen meerwaarde hebben en 4,5% had al begeleiding op dat gebied. Drie patiënten bleven de psycholoog zien na afronden van de dagbehandeling.

DISCUSSIE

De keuze voor de dagbehandeling hangt af van een combinatie van meerdere factoren, waarbij patiëntgerelateerde factoren een belangrijke rol spelen. In onze resultaten komt naar voren dat er na afronden van de dagbehandeling een verbetering te zien is in zowel de ziekte-ernst als de kwaliteit van leven, wat suggereert dat de dagbehandeling een effectieve behandeling is voor psoriasis vulgaris.

De PASI 75 van 54,1% die bereikt is bij de dagbehandeling doet niet onder voor de PASI 75-waarden van systemische therapieën. Voorbeelden zijn de PASI 75 bij ciclosporine (20-71% na 8-16 weken), acitretine (25-41%), fumaraten (50-70% na 16 weken), adalimumab (53-80% na 16 weken) en etanercept (47-49%). De PASI 75 van methotrexaat is 60-65% na 12-16 weken. [6] De meeste van deze behandelingen zijn echter onderhoudsbehandelingen voor psoriasis en behandelingen die gegeven worden bij therapieresistente vormen van psoriasis. De dagbehandeling daarentegen kan meer gezien worden als een remissie-inductiebehandeling. De dagbehandeling kan een belangrijke optie zijn vóór de stap gezet wordt naar systemische therapieën, maar kan ook worden gekozen nadat systemische therapieën en biologicals onvoldoende effectief blijken te zijn. [12] Aangetoond is dat de dagbehandeling leidt tot een snellere reductie van de PASI ten opzichte van andere behandelingen waaronder methotrexaat, ciclosporine, retinoïden en biologicals. [4] Wel wordt gezien dat bij een deel van de patiënten snel een recidief optreedt. [3]

Over de precieze inhoud van de dagbehandeling is nog enige discussie mogelijk. In een literatuurstudie die in maart 2017 werd gepubliceerd, werd geconcludeerd dat er geen bewijs is dat het toevoegen van ditranol meerwaarde heeft bij de behandeling van psoriasis met UVB-lichttherapie, alleen mogelijkterwijs bij een geselecteerde groep patiënten. [13]

Verder onderzoek in de toekomst zal hier meer duidelijkheid over moeten geven.

Een belangrijke beperking van dit onderzoek is het ontbreken van een controlegroep.

CONCLUSIE

Dagbehandeling lijkt een effectieve therapie om de ernst van psoriasis vulgaris en de kwaliteit van leven te verbeteren. De keuze voor dagbehandeling is afhankelijk van een combinatie van verschillende factoren, waarbij ook patiëntgerelateerde factoren een belangrijke, en vaak doorslaggevend rol spelen. Dagbehandeling is een tijdsintensieve behandeling die een tijdelijke aanpassing in het dagelijks leven vergt, en daarom is de therapie niet geschikt voor alle patiënten met psoriasis vulgaris.

LITERATUUR

1. Storan ER, McEvoy MT, Wetter DA, el Azhary RA, Bridges AG, Camilleri MJ, et al. Filling a critical practice gap: experience with a dermatology day treatment center at Mayo Clinic. *Int J Dermatol* 2015;54:600-4.
2. Geertsema M, de Hoop D, de Korte J. Dermatologische dagbehandeling in Nederland: een inventariserend vragenlijstonderzoek. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2007;17:387-92.
3. De Hoop D, Van Andel P, de Kort W, Heinhuis J, Van Vloten W, De Korte J. The treatment of psoriasis in a day care center. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:1220-3.
4. Zhang J, Adam DN, Stebbing E, Gerbrandt J, Lui H, Shapiro J, et al. Efficacy of a day-care program in the treatment of psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2008;12:211-6.
5. Groep G, Brakman M. Kwali-tijd in de praktijk. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2015;25:185-90.
6. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn: psoriasis. 2011, beschikbaar via: <https://www.huidziekten.nl/richtlijnen/richtlijn-psoriasis-2011.pdf>. Geraadpleegd 12 april 2017.
7. Warin AP. Dermatology day care treatment centres. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:351-5.
8. van der Valk P, de Hoop D. Dermatologische dagbehandeling: inhoudelijke aspecten. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2007;17:153-4.
9. Langley R, Krueger G, Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005;64(suppl 2):ii18-ii23.
10. Boer J, Schothorst A, Boom B, Hermans J, Suurmond D. Influence of water and salt solutions on UVB irradiation of normal skin and psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1982;273:247-59.
11. Arnold WP. Zijn lokale corticosteroiden zinvol als aanvullende therapie bij de behandeling van psoriasis met ultraviolette belichtingen? *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2010;20:363-5.
12. Sturkenboom M, Arnold W. Effect van dithranol bij UV-B-therapie voor psoriasis. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2017;27:106-11.
13. van de Kerkhof P, de Jong E, de Hoop D, Gerritsen M, van der Valk P. Therapeutische opties voor patiënten met psoriasis: 'een multifactoriële aanpak'. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2007;17:234-9.

DANKWOORD

Met dank aan de verpleegkundigen van de dagbehandeling van de Reinier de Graaf Groep Annelies van Aalst, Helen de Vries en Joke van Buuren, en de medisch psychologen Sanne de Bie en Andrea van Oort, voor hun bijdrage ten aanzien van de inhoudelijke aspecten van de dagbehandeling en het psychologenbezoek, en voor de hulp bij de statistische analyses door Brenda Stevense.

SAMENVATTING

Achtergrond: Er is weinig recent onderzoek gepubliceerd over de effectiviteit van dagbehandeling bij patiënten met psoriasis vulgaris.

Doel: Het doel van dit onderzoek was het in kaart brengen van de effectiviteit van dagbehandeling bij patiënten met psoriasis vulgaris aan de hand van de PASI en Skindex-29.

Methode: Middels retrospectief onderzoek werden gegevens van volwassen patiënten met psoriasis vulgaris geanalyseerd die behandeld zijn op de dagbehandeling. De PASI en Skindex-29 vóór en na afronden van de behandeling werden met elkaar vergeleken.

Resultaten: In totaal waren gegevens van zeventig patiënten met psoriasis beschikbaar. De PASI daalde van 9,9 bij aanvang van de dagbehandeling naar 2,8 na gemiddeld 22,5 behandelingen, wat een gemiddelde reductie inhoudt van 69,9%, met een PASI 75 van 54,1%. De Skindex-29 bij aanvang van de dagbehandeling was 39,5 en na afronding van de dagbehandeling was deze waarde gedaald naar 20,1.

Conclusie: Dagbehandeling lijkt een effectieve behandeling om de ernst van de aandoening en de kwaliteit van leven te verbeteren bij patiënten met psoriasis vulgaris.

TREFWOORDEN

psoriasis – dermatologische dagbehandeling – PASI – Skindex-29

SUMMARY

Background: Recently there has been very little research published concerning the efficacy of dermatological day-care treatment in patients with psoriasis.

Aim: The purpose of this study was to evaluate the efficacy of dermatological day-care treatment in patients with psoriasis vulgaris, using PASI and Skindex-29 scores.

Methods: Retrospectively, data of adult psoriasis vulgaris patients who were treated at the dermatological day-care, were analyzed. PASI and Skindex-29 scores before and after completion of treatment were compared.

Results: In total, data of 70 patients with psoriasis vulgaris were eligible for analysis. A 69,9% reduction of the PASI score was seen after an average of 22,5 treatment sessions. The PASI score was 9,9 at start of the treatment and 2,8 after treatment. A PASI 75 was achieved in 54,1% of the patients. The Skindex-29 score of 39,5 at start of the treatment decreased to a score of 20,1 after treatment.

Conclusion: Dermatological day-care treatment may be an effective way to improve disease severity and quality of life in patients with psoriasis vulgaris.

KEYWORDS

psoriasis – dermatological day-care – PASI – Skindex-29

CORRESPONDENTIEADRES

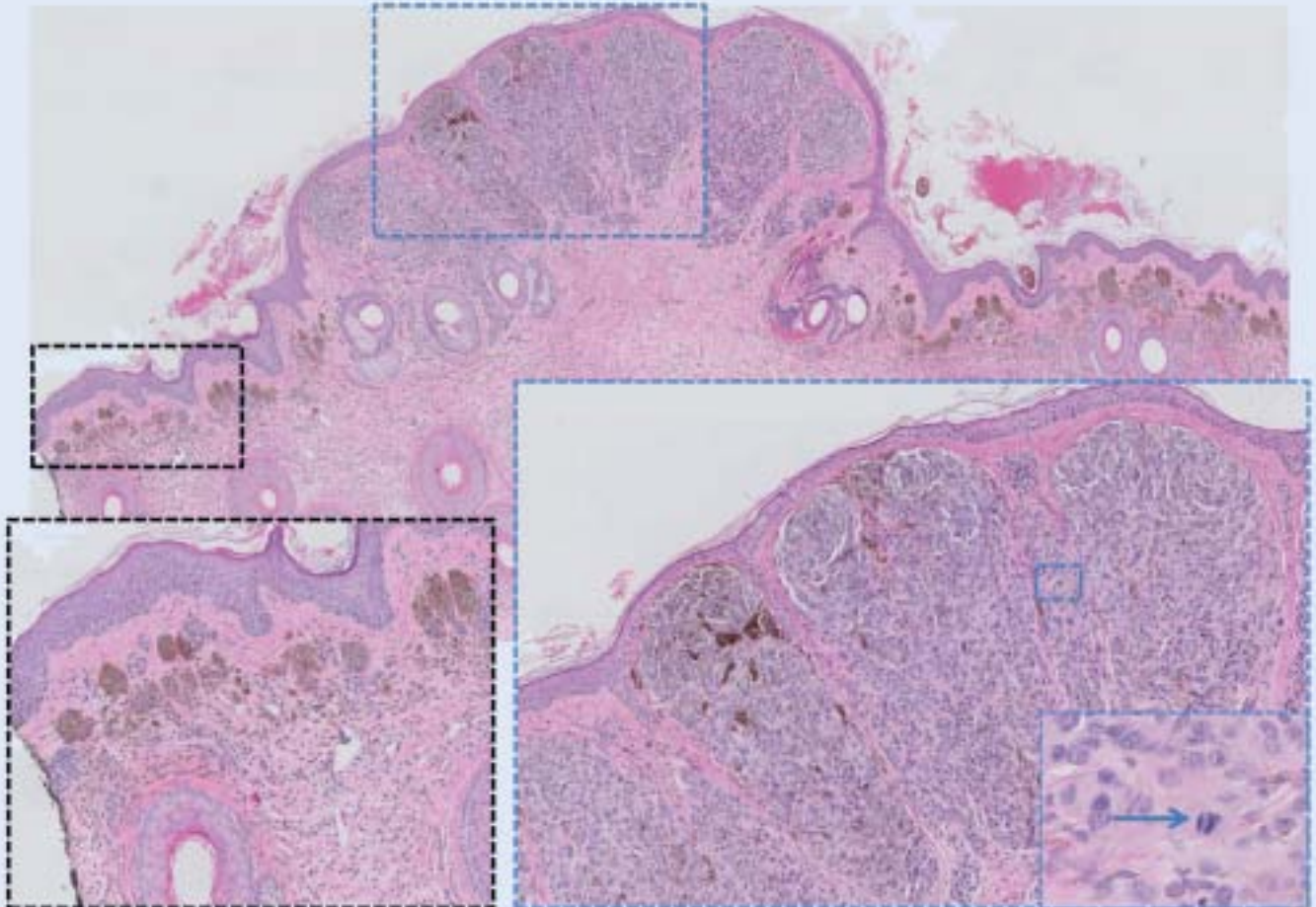
Mirjam Brakman

E-mail: m.brakman@rdgg.nl



Dermatopathologie

P.K. Dikrama¹, J. Damman², A.M.R. Schrader³, T. Middelburg⁴



Figuur 1.

In de kennisquiz van de dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen, huidtumoren en huiddeposities aan bod gekomen. De huidige reeks gaat over melanocytaire proliferaties. Dit betreft histologisch een zeer complexe groep van aandoeningen. Het histologische beeld dient altijd op systematische wijze te worden beoordeeld waarbij de combinatie of het ontbreken van specifieke kenmerken tot de diagnose zullen leiden. Daarnaast dienen de klinische gegevens zoals leeftijd

en geslacht van de patiënt, het (dermatoscopische) aspect en de locatie van de laesie te worden meegewogen. Om het accent te leggen op de histologie worden de klinische gegevens van de casus niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel *Van kliniek naar histologie* waarin de klinische bevindingen worden vermeld met het bijbehorende histopathologische kenmerk.

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Aios pathologie, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Canterbury District Health Board, Christchurch, Nieuw-Zeeland

CASUS 6 (FIGUUR 1)

1. De melanocyttaire proliferatie is gelegen in:
 - a. epidermis
 - b. dermis
 - c. epidermis en dermis
2. Van welke locatie is deze excisie waarschijnlijk afkomstig?
 - a. neus
 - b. rug
 - c. behaarde hoofd
 - e. borst
3. Stelling: klinisch betreft het waarschijnlijk een egaal gepigmenteerde laesie.
 - a. waar
 - b. niet waar
4. Welk van onderstaande beschrijvingen past het best bij figuur 1?
 - a. atrofische epidermis met parakeratose en dermaal gelegen nesten van atypische melanocyten zonder uitrijping
 - b. acanthotisch verbrede epidermis met hyperkeratose en dermaal regelmatig gelegen nesten van kleine melanocyten met uitrijping
 - c. afgevlakte epidermis met orthokeratose en dermaal gelegen nesten melanocyten met uitrijping en centraal een nodulaire component
5. Wat wordt aangegeven met de blauwe pijl?
 - a. melanocyt met prominente nucleoli
 - b. melanocyt in deling (mitosefiguur)
 - c. melanofaag
 - d. meerkernige melanocyt
6. Wat is de meest waarschijnlijke diagnose?
 - a. melanoom in een pre-existente melanocyttaire naevus
 - b. spitznaevus
 - c. gecombineerde naevus van een blue naevus en een samengestelde naevus
 - d. naevus van Becker
 - e. proliferatienodus in een congenitale melanocyttaire naevus
 - f. naevoïd melanoom

De antwoorden vindt u op pagina 74.

CORRESPONDENTIEADRES

Petra Dikrama

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

VADV 40 jaar

In 2018 bestaat de Vereniging voor Arts-assistenten Dermatologie en Venereologie (VADV) 40 jaar. De VADV werd in 1978 opgericht door de toenmalige aios Nico Crombag, Ria den Oudsten-van Leeuwen en Martino Neumann. Sindsdien is de vereniging uitgegroeid tot een belangenbehartiger voor de aios dermatologie binnen de NVDV (o.a. in de COCOM commissie en in het Concilium) en De Jonge Specialist. Ook stimuleert de VADV het contact tussen de aios uit verschillende opleidingsklinieken, onder meer door een jaarlijkse aios-dag te organiseren. Het bestuur van de VADV bestaat uit één aios-vertegenwoordiger uit elk academisch ziekenhuis.

LUSTRUMFEEST

Het lustrum willen we natuurlijk niet onopgemerkt voorbij laten gaan. Daarom organiseren wij op zaterdag 3 februari 2018 vanaf 21.00 uur bij CitySense in Utrecht een lustrumfeest met als thema 'New York rooftop party'. Alle huidige aios en oud-VADV-bestuursleden zijn van harte uitgenodigd om samen met ons het 40-jarig bestaan te vieren.

Voor meer informatie over en aanmelding voor het lustrumfeest kunt u contact opnemen via vadv@nvdv.nl of met één van onze bestuursleden:

Laura Kienhorst, voorzitter (L.B.E.Kienhorst@umcutrecht.nl)

Lieke Lamboo, secretaris (L.Lamboo@radboudumc.nl)

Rachel Roach, penningmeester (R.E.J.Roach@lumc.nl)

Marijke Brouwer (AMC, m.w.d.brouwer@amc.uva.nl)

Marlinde van Esch (VUMC, m.vanesch@vumc.nl)

Janna Havens (MUMC, janna.havens@mumc.nl)

Ellemiek Kuiper (UMCG, ellemiek_kuiper@hotmail.com)

Yee Lai Lam (Erasmus MC, y.lam@erasmusmc.nl)



Gelokaliseerde verworven cutis laxa

P.P.M. van Lümig¹, D.J.J. Hermans², J.M. Mommers³, W.A.M. Blokx⁴, M.B. Maessen-Visch⁵



Figuur 1. Patiënt 1: lineaire en papuleuze verhevenheden van de huid op de borst opgewekt door wrijven.



Figuur 2. Patiënt 2: lineaire en papuleuze verhevenheden van de huid op de bovenarm opgewekt door wrijven.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt 1

Een 50-jarige man werd door zijn internist verwezen naar de polikliniek Dermatologie van het Radboudumc in verband met sinds negen jaar bestaande ribbels en bultjes op de borst na wrijven over de huid. Deze huidafwijkingen verdwenen door de huid glad te strijken. De klachten waren begonnen op de borst en hadden zich het laatste jaar uitgebreid naar de bovenarmen en bovenbenen. Daarnaast had patiënt sinds 1997 klachten van vermoeidheid, gewrichtsklachten, spierpijn, buikklachten, hoofdpijn en verminderde concentratie. Hij was in 1997 en 2003 gebeten door een teek, waarvoor hij in 2013 was behandeld met feniticilline gevolgd door doxycyline. Patiënt werd op dat moment door een alternatieve arts behandeld met claritromycine en hydroxychloroquine in verband met verdenking op de ziekte van Lyme. De voorgeschiedenis

vermelde astma, carpaletunnelsyndroom, coronairsclerose waarvoor dotterbehandeling en stentplaatsing, sinustachycardie e.c.i. en in 2006 een (kleine) hiatus hernia. De medicatie was niet bijdragend. Er was geen sprake van voorafgaande huidafwijkingen, enkeldistorsies, (sub)luxaties, gestoorde wondgenezing of abnormale littekenvorming. Er waren geen familieleden met soortgelijke klachten. Eerder was pseudo-xanthoma elasticum elders uitgesloten door middel van genetisch onderzoek.

Bij lichamelijk onderzoek kon patiënt op de borst lineaire en papuleuze 'verhevenheden' van de huid opwekken door te wrijven, die verdwenen bij gladstrijken (figuur 1). Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan huidafwijkingen als gevolg van afwijkend collageen, elastine of vetweefsel en aan een gladspiercelhamartoom.

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Rijnstate ziekenhuis, Arnhem

Patiënt 2

Patiënt 2 betrof een 26-jarige man die door de huisarts verwezen was naar de polikliniek Dermatologie van het Rijnstate ziekenhuis omdat hij sinds 21-jarige leeftijd ribbels in de huid van de borst en armen kon opwekken door te wrijven. Deze huidafwijkingen verdwenen door de huid glad te strijken. De dermatologische anamnese en familieanamnese waren ook bij deze patiënt verder negatief. Patiënt had een liesbreukoperatie ondergaan en had sinds jaren dunnere ontlasting en af en toe buikpijn.

Bij lichamenlijk onderzoek kon patiënt ter plaatse van de borst en bovenarmen lineaire en papuleuze verhevenheden van de huid opwekken door stevig te wrijven (figuur 2). Deze huidafwijkingen verdwenen door de huid glad te strijken.

AANVULLEND ONDERZOEK

Casus 1

Histopathologisch onderzoek in de HE-kleuring liet alleen lichte dilatatie van vaatjes en verspreid een miniem rondkermig infiltraat zien. In de EvG-kleuring was zowel in de papillaire dermis als in de reticulaire dermis elastine aanwezig, met mogelijk wel enige fragmentatie oppervlakkig in de reticulaire dermis. Focaal in een stukje van het biopt mogelijk wat verlies van elastine in de papillaire dermis. Een duidelijke toename van spierbundeltjes zoals bij gladde spiercelhamartoom werd niet gezien. Revisie van een huidbiopt uit 2007 toonde uitsluitend elastineafwijkingen met fragmentatie van elastine in de reticulaire dermis (figuur 3). Concluderend leek het nog het best te passen bij een anetoderma-achtig beeld. PCR *Borrelia* was negatief.

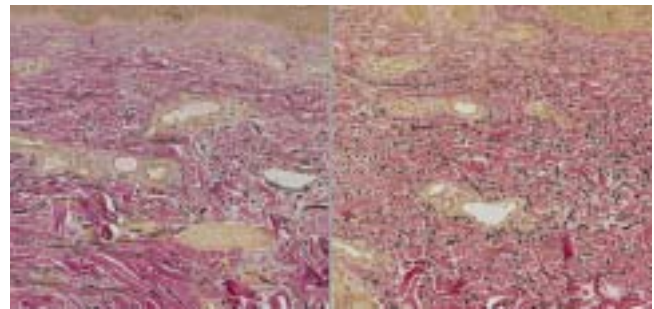
Laboratoriumonderzoek toonde een normaal bloedbeeld en leukocytdifferentiatie, normale nierfunctie, ANA/ENA/ANCA negatief, cryoglobulines normaal, amyloïd normaal, α_1 -antitrypsine negatief, coeliakiescreening negatief, luesscreening negatief, hiv-serologie negatief, ACE marginaal verhoogd (20,9 U/l). Een recente X-thorax was niet afwijkend. *Borrelia* IgM Elisa positief, *Borrelia* IgM blot marginaal positief (solitaire p25-band), *Borrelia* IgG Elisa negatief, *Borrelia* IgG blot negatief.

Casus 2

Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt van lesionale huid van de bovenarm (I) en een referentiebiopt van niet-lesionale huid van de bil (II) toonde in beide biopten in de HE-kleuring geen duidelijke afwijkingen behoudens wat diepere dermale fibrosering in II. In de EvG-kleuring in I leek er vooral in de oppervlakkige reticulaire dermis meer fragmentatie van elastine, maar geen duidelijke reductie van elastinevezels zoals meer typisch voor cutis laxa (CL). De differentiaal diagnostische overwegingen waren: anetodermie, middermale elastolyse of (atypische) CL. Laboratoriumonderzoek toonde een normaal bloedbeeld, eiwitpectrum en α_1 -antitrypsine. *Borrelia* serologie en ANA waren negatief.

Diagnose

Op basis van clinicopathologische correlatie werd bij beide patiënten de diagnose verworven CL gesteld.



Figuur 3. Huidbiopten van de borst van patiënt 1. Linkerbiopt van klinisch normale huid en rechterbiopt van aangedane huid waarin duidelijk fragmentatie van zwart aangekleurde elastinevezels zichtbaar is. EvG-kleuring, vergroting 200x.

Beloop

Bij patiënt 1 werden de aandoeningen waarbij in de literatuur een associatie beschreven is met verworven CL (reumatoïde artritis, SLE, nefrotisch syndroom, coeliakie, sarcoïdose, hematologische aandoeningen en bepaalde infecties) uitgesloten door zijn internist. De zwak-positieve *Borrelia* IgM was een jaar eerder elders ook vastgesteld. Een persisterend zwak-positieve *Borrelia* IgM zonder IgG kan passen bij een doorgeemaakte infectie of een kruisreactie, maar is niet overtuigend voor een persisterende infectie. [1]

De eerder vastgestelde (kleine) hiatus hernia zou een interne manifestatie van CL kunnen zijn. Bij genetisch onderzoek (exoom sequencing) door de klinisch geneticus werd geen mutatie gevonden.

Patiënt 2 werd verwezen naar de internist maar heeft besloten hier voorlopig vanaf te zien.

CONCLUSIE

Idiopathische gelokaliseerde verworven cutis laxa.

BESPREKING

CL omvat een heterogene groep aandoeningen die gekenmerkt worden door de aanwezigheid van weinig en/of gefragmenteerd elastine, wat leidt tot een slappere huid met verminderde elasticiteit. Door de verminderde elasticiteit keert de huid bij verplaatsing slechts langzaam terug in haar oude positie, zoals ook gezien werd bij beide door ons beschreven patiënten. Het histopathologisch beeld wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van weinig en/of gefragmenteerd elastine in de papillaire en reticulaire dermis. [2] Bij anetodermie kan er een vergelijkbaar histopathologisch beeld gezien worden, echter hierbij is klinisch sprake van kleine en goed afgrensbare huidafwijkingen en geen opwekbare huidafwijkingen zoals bij de beschreven patiënten. Derhalve werd op basis van clinicopathologische correlatie bij beide patiënten de diagnose idiopathische gelokaliseerde verworven CL gesteld.

Er bestaan erfelijke (autosomaal dominant, autosomaal recessief en X-gebonden recessief) en verworven vormen van CL. Erfelijke CL is zeldzaam en verworven gelokaliseerde CL is zeer zeldzaam. Er zijn geen prevalentiecijfers van CL. Verworven CL komt evenveel voor bij mannen als bij vrouwen en er is geen raciale predilectie. [3]

Erfelijke CL is meestal zichtbaar bij de geboorte of wordt zichtbaar op de vroege kinderleeftijd, maar kan soms ook pas op jongvolwassen leeftijd zichtbaar worden bij autosomaal dominante vormen. Verworven CL ontstaat meestal pas op volwassen leeftijd, maar is ook beschreven bij kinderen. Het syndroom van Marshall is een vorm van verworven CL die vooral bij kinderen voorkomt na een syndroom van sweet-achtige neutrofiele dermatose. [2] Het fenotype van CL wisselt wat betreft ernst en betrokkenheid van verschillende weefsels. Zowel erfelijke als verworven CL kan gegeneraliseerd of gelokaliseerd voorkomen. Bij gegeneraliseerde verworven CL beginnen de huidafwijkingen vaak in het gezicht met vervolgens uitbreiding richting caudaal. [2-5] Bij CL kunnen er naast huidafwijkingen ook interne manifestaties zijn zoals longemfyseem, afwijkingen van hart- en bloedvaten, afwijkingen van skeletstelsel en gewrichten en divertikels van het gastrointestinale en urogenitale stelsel. Extracutane manifestaties komen vaker voor bij erfelijke CL dan bij verworven CL. [2]

Voor erfelijke CL zijn mutaties bekend in genen die betrokken zijn bij de aanmaak van elastine. De pathogenese van verworven CL is nog niet geheel opgehelderd. Verworven CL wordt in ongeveer 50% van de gevallen voorafgegaan door een inflammatoire huidaandoening. [3-5] Verworven CL is tevens geassocieerd met extracutane inflammatoire aandoeningen, hematologische aandoeningen, bepaalde infecties (waaronder één case report met een mogelijke associatie met *B. burgdorferi*) [6] en gebruik van bepaalde geneesmiddelen (met name penicillamine).

Het ontstaan van CL na een inflammatoire huidaandoening wordt mogelijk veroorzaakt doordat elastases afkomstig van inflammatoire cellen leiden tot afbraak van elastine. Deze elastolyse kan zich uitbreiden tot buiten de gebieden met inflammatie, met soms zelfs gegeneraliseerde betrokkenheid tot gevolg. [3,5,7] Personen met α_1 -antitrypsinedeficiëntie zijn zeer gevoelig voor excessieve afbraak van elastine. [2] Immunopathogene mechanismen kunnen ook een rol spelen bij verworven CL, gezien de associatie met monoclonale gammopathieën en de aanwezigheid van IgG-, IgA- of amyloïdeposities op elastine in lesionale huid. [8] Daarnaast kan er een onderliggende genetische gevoeligheid voor het krijgen van verworven CL aanwezig zijn. [9] Er bestaat geen behandeling voor CL anders dan chirurgische correctie.

LITERATUUR

1. Kullberg BJ, Berende A, Evers AW. Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med* 2016;375:998.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3rd ed. Elsevier, 2012.
3. Lewis KG, Bercovitch L, Dill SW, et al. Acquired disorders of elastic tissue: Part II. decreased elastic tissue. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:165-85; quiz 86-8.
4. Berk DR, Bentley DD, Bayliss SJ, et al. *Cutis laxa: a review*. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:842 e1-17.
5. Kumar P, Savant SS, Das A. Generalized acquired cutis laxa type 1: a case report and brief review of literature. *Dermatology online journal* 2016;22(3).
6. Ozkan S, Fetil E, Gunes AT, et al. *Cutis laxa acquisita: is there any association with Borrelia burgdorferi?* *Eur J Dermatol* 1999;9:561-4.
7. Shapiro SD. Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequences. *Current opinion in cell biology* 1998;10:602-8.
8. Krajnc I, Rems D, Vizjak A, et al. *Acquired generalized cutis laxa with paraproteinemia (IgG lambda). Immunofluorescence study, clinical and histologic findings with review of the literature*. *Hautarzt* 1996;47:545-9.
9. Hu Q, Reymond JL, Pinel N, et al. *Inflammatory destruction of elastic fibers in acquired cutis laxa is associated with missense alleles in the elastin and fibulin-5 genes*. *J Invest Dermatol* 2006;126:283-90.

SAMENVATTING

Cutis laxa (CL) wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van weinig en/of gefragmenteerd elastine, wat leidt tot verminderde elasticiteit. Er bestaan erfelijke en verworven vormen, die zowel gegeneraliseerd als gelokaliseerd kunnen voorkomen. Bij CL kunnen naast de huid ook interne organen aangedaan zijn. Verworven CL kan ontstaan na een inflammatoire huidaandoening en is tevens geassocieerd met extracutane inflammatoire aandoeningen, hematologische aandoeningen, infecties en geneesmiddelen.

TREFWOORDEN

cutis laxa – verworven – elastine

SUMMARY

Cutis laxa (CL) is characterized by the presence of sparse and/or fragmented elastin, leading to reduced elasticity. Hereditary and acquired forms of CL exist, which can both be generalized as well as localized. CL can involve the skin as well as internal organs. Acquired CL can develop subsequent to a cutaneous inflammatory disorder and is also associated with extracutaneous inflammatory disorders, hematologic disorders, infections and drugs.

KEYWORDS

cutis laxa – acquired – elastin

CORRESPONDENTIEADRES

Paula van Lümig

E-mail: paulavanl@hotmail.com



Cystic fibrosis en acne:

Isotretinoïne weldaad of kwalijk effect op longfunctie?

L.C.J. van Delft¹, F.S. van Leersum², G.G.U. Rohde³, P.M. Steijlen⁴

Door verbeterd management van cystic fibrosis (CF) zullen adolescente patiënten vaker vragen om behandeling van onschuldiger aandoeningen zoals acne. Acne is een veelvoorkomende aandoening met mogelijk grote cosmetische, en daardoor psychische, impact op patiënten. Anti-inflammatoire therapie met antibiotica is meestal niet wenselijk bij CF-patiënten vanwege het mogelijk induceren van resistentie. Behandeling met isotretinoïne, een systemisch vitamine A-zuurderivaat, zou de volgende stap zijn. De bijwerkingen van isotretinoïne, waaronder huid- en slijmvliesuitdroging, zouden theoretisch gezien de reeds droge slijmvliesen van CF-patiënten nadelig kunnen beïnvloeden. We presenteren hier de behandeling van acne vulgaris bij een patiënt met CF en bespreken de literatuur over de positieve effecten van isotretinoïne op acne én CF.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 23-jarige man met CF consulteerde ons op verzoek van zijn longarts. Hij had een matig tot ernstige acne vulgaris bestaande uit comedonen en pustels op zijn bovenrug, wangen en voorhoofd met tevens atrofische – *ice-pick* – littekens. Eerdere behandeling bestond uit huidreiniging door huidtherapeuten. Zijn huisarts stelde systemische antibiotica (doxycycline) voor ter reductie van de ontstekingscomponent van zijn acne. Aangezien de patiënt reeds twee verschillende profylactische antibiotische middelen (azithromycine en tobramycine) gebruikte voor zijn CF, verwees de behandelend longarts hem naar de afdeling dermatologie voor andere behandelopties dan antibiotica. CF-patiënten zijn vatbaarder voor het ontwikkelen van een longontsteking. Gebruik van een derde antibioticum zou resistentie in de hand kunnen werken, wat mogelijk adequate antibiotische behandeling in de toekomst bemoeilijkt.

De patiënt wenste toch behandeling gezien de ernst van zijn acne met littekenvorming en de daarmee gepaard gaande cosmetische bezwaren. Er werd gezocht naar adequate therapie. Er werd gestart met isotretinoïne eenmaal daags 30 mg (0,40 mg/kg/dag), deze dosis bleef gedurende de gehele behandeling gelijk. De patiënt werd reeds gesuppleerd met vitamine A (AquADEKS[®]) zoals bij CF-patiënten vaak het geval is. De longarts was bij het gehele behandeltraject betrokken om onder andere de longfunctie en de serumwaarde vitamine A te controleren. Er werd gedurende acht maanden behandeld om een cumulatieve dosis van 7200 mg isotretinoïne te bereiken, hetgeen resulteerde in een complete langdurige remissie van de acne. De patiënt ervoer de gebruikelijke bijwerkingen zoals droge

lippen en huid. Symptomatische behandeling daarvan bestond uit emolliëns. De *Forced Expiratory Volume* in 1 seconde (FEV₁) (88%) bleef stabiel, er werd geen hypovitaminose A gezien en we objectiveerden geen systemische bijwerkingen zoals dyslipidemie of leverfunctieafwijkingen. Ook na stoppen van de behandeling bleef de patiënt langdurig klachtenvrij.

BESPREKING

Acne is een veelvoorkomend huidprobleem dat door cosmetische bezwaren en een grote psychische impact de kwaliteit van leven van patiënten kan verminderen. [1] Reguliere behandeling met antibiotica is bij CF-patiënten niet wenselijk doordat resistentie geïnduceerd kan worden. [2-4] Er worden in de literatuur echter positieve effecten van isotretinoïne op acne én CF beschreven.

CF is een zeldzame, doch de meest voorkomende, autosomaal recessieve aandoening (1 op 2.500 pasgeborenen) waaraan op dit moment in Nederland 1.530 patiënten lijden. [3] Een mutatie in het *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR)-gen – die codeert voor het gelijknamig eiwit – leidt tot een afwijkend transport van chloride in slijmproducerende cellen. Dit resulteert in secretie van dik taai slijm in de longen, afwijkingen in onder andere de pancreas en verhoogde zoutconcentratie van zweetkliersecretie. Patiënten kunnen afwijkingen hebben in meerdere orgaansystemen. [5] De behandeling van een matig-ernstig acne met een duidelijke inflammatoire component bestaat uit de toepassing van orale antibiotica. Indien het acnebeeld ernstig is, het veel littekens veroorzaakt, eerdere behandelingen onvoldoende effectief zijn of antibiotica geen optie is, wordt isotretinoïne met succes ingezet. [5]

¹ Anios dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Aios dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

³ Longarts, afdeling longgeneeskunde, Maastricht UMC+, Maastricht

⁴ Dermatoloog, Maastricht UMC+; GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht

Isotretinoïne, ook wel *13-cis-retinoic acid*, is een synthetisch vitamine A-zuurderivaat. Behandeling met isotretinoïne resulteert in apoptose en celcyclusarrest van talgproducerende cellen in talgklieren. [6] Dit resulteert in reductie van talgklier-grootte en verminderde talgproductie. Een gevolg hiervan is verminderde folliculaire keratinisatie en hiermee verminderde vorming van microcomedonen. Tevens werkt het anti-inflammatoir door *Propionibacterium acnes*-suppressie. [6] Bekende bijwerkingen van dit medicijn zijn vergelijkbaar met symptomen van hypervitaminose A zoals uitdroging van de huid, ogen en slijmvliesen. Het effect van isotretinoïne is 'peelend'; het stratum corneum wordt dunner en de barrière-functie vermindert wat droogheid van huid en slijmvliesen, schilfering en bijbehorende jeuk veroorzaakt. Verder kunnen ook spier- en gewrichtspijn optreden. [6] Mogelijk leidt een verminderde activiteit van apolipoproteïne E tot een stijging van serumwaarden triglyceriden door verminderde klaring hiervan. Ook worden bij een deel van de patiënten (reversibele) verhoogde levertransaminasen gevonden; de etiologie hiervan is nog onbekend. [7,8]

Tijdens het opstellen van het behandelplan werden zorgen geuit over de mogelijk nadelige gevolgen van de slijmvliesuitdroging op de pulmonale conditie en het vitamine A-level van bovengenoemde patiënt. Er wordt in recente literatuur invloed van isotretinoïne op mucociliair transport beschreven waaronder verlenging van de nasale mucociliaire klaring, vermindering van aantal plaveiselcellen in het nasale slijm en verhoging van het neutrofielenaantal en reactieve veranderingen in respiratoire mucosa na drie maanden isotretinoïne-behandeling. In deze studies werd echter geen effect op *Forced Vital Capacity* (FVC) en FEV₁ gevonden. [9,10]

Literatuuronderzoek naar het gebruik van isotretinoïne bij CF-patiënten liet echter positieve effecten op CF-gerelateerde klachten zien. Buckley et al. beschrijven een 15-jarige CF-patiënt met een voorgeschiedenis van multipole longontstekingen. Tijdens zijn acnebehandeling met isotretinoïne bleek hij geen longinfecties doorgemaakt te hebben. Zijn acne ging in remissie, maar recidiveerde later. Tijdens de tweede isotretinoïnekuur kreeg hij wederom geen nieuwe longontstekingen en verminderde zijn bronchopulmonale secretie. [11] Onze patiënt verkeerde in een stabiele pulmonale conditie in tegenstelling tot de patiënt uit voornoemd casereport en er werd geen achteruitgang of verbetering geobserveerd. Het hypothetische positieve effect van isotretinoïne op CF werd met behulp van een prospectieve studie met negen CF-patiënten ook niet bevestigd. [12] Isotretinoïne is zoals eerder beschreven een vitamine A-zuurderivaat. Door CF-gerelateerde exocriene disfunctie van de pancreas kan een vitamine A-deficiëntie ontstaan als gevolg van malabsorptie. Deze kan leiden tot nachtblindheid. Hypovitaminose A zou ook bij gebruik van een vitamine A-derivaat in gezonde patiënten kunnen optreden door inhibitie van lichaamseigen vitamine A-productie in de retina. [13] Onze patiënt werd echter reeds profylactisch gesuppleerd en liet geen veranderingen in vitamine A-level zien gedurende de behandeling met isotretinoïne.

TOT SLOT

We hebben bij onze patiënt een mogelijk nadelig gebruik van een derde antibioticum voorkomen en behandeling met isotretinoïne – in nauwe samenwerking met de longarts – heeft geleid tot een complete langdurige remissie van acne. Onze patiënt was zeer tevreden met het (cosmetisch) resultaat en hij heeft geen ernstige bijwerkingen of veranderingen in zijn pulmonale klachten ervaren. De positieve effecten van isotretinoïne op pulmonale CF-klachten zoals teruggevonden in de literatuur zijn in deze casus niet geobserveerd. Ten slotte is deze patiënt dus effectief behandeld voor zijn acne vulgaris zonder verergering van CF-gerelateerde klachten.

LITERATUUR

1. Hazarika N, Archana M. *The Psychosocial Impact of Acne Vulgaris*. *Indian J Dermatol* 2016; 61:515-20.
2. Lau JSY, et al. *Surveillance of life-long antibiotics: a review of antibiotic prescribing practices in an Australian Healthcare Network*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16:3.
3. *Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis, 2007*. p.6, 63, 96, https://www.ncfs.nl/bestanden/richtlijn_cf_14_februari_2008.pdf Bekeken op 28-01-2017.
4. Erasmus MC. *Patiëntenzorg: antibiotica*. <http://www.erasmusmc.nl/cysticfibrosis/patientenzorg/behandeling1/antibiotica/>. Bekeken op 28-01-2017.
5. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. *Cystic Fibrosis*. *N Engl J Med* 2005;352:1992.
6. *Richtlijn Acneïforme Dermatosen*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie; 2010.
7. Costa, et al. *Oral isotretinoin for acne (Protocol)*. Issue 11. Art. No.: CD009435. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2011.
8. Vieira AS, Beijamini V, Melchioris AC. *The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases*. *An Bras Dermatol* 2012;87:382-7.
9. Takci Z, Simsek GG, Karabulut H, Buran Y, Karadag AS. *Effect of systemic isotretinoin therapy on mucociliary clearance and nasal surface mucosa in acne patients*. *J Drugs Dermatol* 2013;12:e124-8.
10. Gorpelioglu C, Ozol D, Sarifakioglu E. *Influence of isotretinoin on nasal mucociliary clearance and lung function in patients with acne vulgaris*. *Int J Dermatol* 2010;49:87-90.
11. Buckley JL, Chastain MA, Rietschel RL. *Improvement of cystic fibrosis during treatment with isotretinoin*. *Skinmed* 2006;5:252-5.
12. Perera E, Massie J, Phillips RJ. *Treatment of acne with isotretinoin in patients with cystic fibrosis*. *Arch Dis Child* 2009;94:583-6.
13. Welsh BM, Smith AL, Elder JE, Varigos GA. *Night blindness precipitated by isotretinoin in the setting of hypovitaminosis A*. *Australas J Dermatol* 1999;40:208-10.

CORRESPONDENTIEADRES

Lieke C.J. van Delft

E-mail: lieke.van.delft@mumc.nl

SAMENVATTING

Door verbeterd management van cystic fibrosis (CF) zullen patiënten vaker vragen om behandeling van benigne aandoeningen zoals acne. Anti-inflammatoire therapie is bij hen niet wenselijk vanwege het mogelijk induceren van resistentie. Een 23-jarige mannelijke CF-patiënt met acne met littekenvorming werd effectief behandeld met isotretinoïne. Er werden geen ernstige bijwerkingen of kwalijke effecten op longfunctie geobserveerd. Verder wordt in de literatuur zelfs een gunstig effect van isotretinoïne op longfunctie bij CF-patiënten beschreven.

TREFWOORDEN

acne vulgaris – isotretinoïne – cystische fibrose – antibioticaresistentie

SUMMARY

Management of cystic fibrosis (CF) has improved. This leads to adolescents asking for treatment of benign disorders like acne. Anti-inflammatory therapy is not recommended due to possible induction of resistance to antibiotics. A 23-year old male CF patient with extensive acne and scarring was effectively treated with isotretinoin, leading to longterm remission. No severe side effects or setback of pulmonary symptoms were observed. Interestingly, a positive effect of isotretinoin on pulmonary function in CF patients has been described.

KEYWORDS

acne vulgaris – isotretinoin – cystic fibrosis – antibiotic resistance



Paul de Cock: polderaar en opiniepeiler

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

Paul de Cock (1931), sinds 1964 dermatoloog, was voorzitter in de periode 1984-1987. Onder voorzitter Martinus Jozias Woerdeman en een jaar later onder Eise van Dijk, was hij eerst penningmeester, voordat hij voor drie jaar de voorzittershamer overnam. Hiermee werd de traditie in stand gehouden het voorzitterschap afwisselend in te vullen door academici en niet-academici en de nieuwe voorzitter enige tijd warm te laten draaien in het bestuur. Waar het bestuur nu stevast vergadert in de Domus Medica, gebeurde dat destijds ook in Utrecht, maar dat was meestal een zaaltje in het Jaarbeurscomplex of een café aan de Mariaplaats.

Wat was in jouw eigen ogen je missie als voorzitter?

“Die zou ik niet zo een-twee-drie kunnen noemen. Het was vooral kijken hoe het loopt, en de boel in gang houden. In de jaren voor mijn voorzitterschap waren enkele projecten, zoals de nascholing, op stapel gezet en ik wilde de ontwikkeling van deze nieuwe projecten niet doorkruisen met alweer een nieuw project, zo dit al bestond. Je moet - vind ik - de hele tweede helft van de vorige eeuw in ogeschouw nemen om een (bestuurs)periode van drie jaar te kunnen beoordelen. Tot in de jaren zestig meenden we dat de wetenschappelijke vergaderingen van de NVDV en de regionale wetenschappelijke bijeenkomsten voldoende aanbod vormden ‘om goed bij te blijven’. Geleidelijk aan groeide echter de behoefte aan meer gestructureerde nascholing. Het woord ‘kwaliteit’ werd in die tijd nog nauwelijks gebruikt. Ik denk dat het tijdens het voorzitterschap van Jan Mali was, dat de NVDV startte met de nascholing, zoals we die kennen van de laatste decennia van de vorige eeuw (en wellicht ook nu nog). Deze werd aanvankelijk georganiseerd door een commissie van de vereniging, later door een zelfstandige stichting, naar ik meen, bedoeld voor alle Nederlandstalige dermatologen.”

COMBINATIE VAN FUNCTIES

Hij maakt even een zijstap: “De verwevenheid met de NVDV was groot: mijn voorganger als penningmeester, Harco Kraak, was ook penningmeester van de nascholingscommissie. In die tijd dachten sommige leden van de vereniging – onder wie ikzelf – dat de functie van penningmeester van de nascholingscommissie qualitate qua werd ingevuld door de penningmeester van de NVDV. Toen de toenmalige voorzitter Martin Woerdeman mij polste voor het penningmeesterschap van de NVDV, reageerde ik dan ook: ‘Oké, maar ik wil niet tegelijk penningmeester van de nascholingscommissie worden.’ Ik was bang het te druk te krijgen.”

Om vervolgens terug te keren op zijn oorspronkelijke betoog: “Eveeens onder het voorzitterschap van Mali werden een



*Paul de Cock, anno 2017.
Fotograaf: Saartje de Cock.*

aantal werkgroepen gevormd, die aandacht schonken aan verschillende onderdelen van het vak en die tijdens nascholingen adviezen konden geven ter verbetering van de kwaliteit.

Zelf zat ik met Cock Dommering uit Rotterdam, de hoofdzuster van Mali, mevrouw Groels, en de psycholoog van Mali's afdeling, Piet Duller, in een werkgroep, waarvan ik de naam ben vergeten. Deze werkgroep ontwikkelde ideeën om patiënten met een chronische huidziekte (constitueel eczeem, psoriasis) beter te kunnen begeleiden op psychologisch en/of maatschappelijk gebied. Wij gingen ook de boer op; zo herinner ik me dat Piet Duller en ik eens een college hebben gegeven in Nijmegen. Ook in Rotterdam heb ik gesproken, maar toen was professor Beek in zijn wijk geschoten. Cock Dommering heeft zelfs de televisie gehaald: hoe journalisten erachter kwamen dat wij belangstelling hadden voor psychologische en maatschappelijke problemen van onze patiënten, weet ik niet meer, maar Cock werd langdurig geïnterviewd, gezeten tussen de planten in de serre van haar huis." Hij verontschuldigt zich: "Dit heeft uiteraard allemaal niets met mijn voorzitterschap te maken en het speelde zich af voordat ik voorzitter werd."

CONTACTALLERGIE

"De nascholing was - en is, denk ik - een groot succes, evenals de werkgroep die zich met allergologie en arbeidsdermatologie bezighield. Dat waren onder anderen Malten, Bruynzeel en Coenraads, nu ofwel overleden of met pensioen. Onder hun leiding was er bijvoorbeeld een jarenlang lopend landelijk onderzoek naar contactallergie voor cosmetica, onder andere in samenspraak met de cosmetische industrie. Het onderzoek werd gesteund door een in cosmetica gespecialiseerde chemicus van de GGD in Enschedé, die voor de dermatoloog de samenstelling van een cosmeticum kon onthullen en hem/haar - indien verkrijgbaar - monsters van de samenstellende bestanddelen toestuurde voor het doen van plakproeven. Voor de perifere dermatoloog en vooral voor de patiënt is het

belangrijk om in voorkomende gevallen te weten, welk cosmeticum je wel en welk je niet kunt gebruiken."

Hoe was de samenwerking tussen dermatologen onderling?

"Onze leden waren van oudsher vaak solisten en daar had je weinig zicht op. Anderzijds kwamen er geleidelijk meer maatschappen met subspecialisaties. Zo groeide ook mijn eigen maatschap geleidelijk naar zes personen."

Hij stapt over op een andere thema: verzekeringen.

DECLARATIECODE

"Menig Nederlander was toen via het ziekenfonds verzekerd. Een beroemde declaratiecode was 1800, die stond voor oppervlaktebestraling; 1800a was een bestraling van een tot en met drie velden, 1800b van vier tot en met zes velden enz. met als maximum 1800d. De vergoeding van deze verrichting steeg naarmate er meer velden werden bestraald. Ik reed wel eens door Den Haag met collega Peter Bakker langs het huis van een niet nader te noemen dermatoloog. En dan zeiden we tegen elkaar: 'Kijk, daar woont 1800d'.

Toch bleven vakinhoudelijke discussies niet uit: "In mijn tijd was bestraling als therapie feitelijk achterhaald. Mali was voorstander, hij heeft nog een keer een artikel geschreven over bestraling van therapieresistente voetwratten in *Medisch Contact*, en kreeg forse repliek van assistent Frans Rampen, die drie jaar radiotherapieopleiding achter de rug had."

Wat hebt u wel en wat hebt u niet weten te bereiken?

Het geheugen moet nu diep graven in het rulle zand van de herinnering: "We hebben de trein rijdende gehouden, ik geloof dat dat onze grootste verdienste was. Wel hebben we ons vrij fel verzet tegen huidtherapeuten. Het was niet zozeer de vrees dat huidtherapeuten een deel van ons werk zouden overnemen, maar we wilden niet dat een deel van het 'budget dermatologie' naar de huidtherapeuten zou worden overgeheveld.



Voorzitter Paul de Cock (rechts) overhandigt de oorkonde behorend bij de benoeming tot erelid van de NVDV aan Peter Bakker, dermatoloog in Den Haag. Dat gebeurde bij gelegenheid van het 90-jarig bestaan van de vereniging in Maastricht, najaar 1986. Bakker ontving het erelidmaatschap vanwege zijn verdiensten voor de venereologie, in het bijzonder ook voor zijn goede contacten met de MSSVD, de Britse onderzoeksorganisatie voor seksueel overdraagbare aandoeningen, waarvoor hij talloze malen de Noordzee overstak.

Fotograaf: onbekend

Eén van mijn voorwaarden om voorzitter te worden was dan ook dat minstens één van de opleiders zitting zou nemen in het bestuur.

Mijn bestuur realiseerde zich echter goed dat een patiënt baat kan hebben bij (adviezen voor) een goede huidverzorging. Maar overheid en ziektekostenverzekeraars dienen hiervoor een apart budget te creëren - zo was ons standpunt - al of niet via het ziekenfonds.”

SPIJTJE

Wat was de kracht van de NVDV?

Zonder enige aarzeling: “De homogeniteit van de groep! Die eensgezindheid was mijns inziens gewenst om een krachtig en duidelijk standpunt in te nemen, zowel tegenover dissidenten binnen de vereniging als tegenover derden. En zeker voor een perifere dermatoloog in de functie van voorzitter is het noodzakelijk, dat hij - alvorens hij beleidsvoorstellen ter beslissing aan de vereniging voorlegt - zich terdege op de hoogte stelt van de laatste ontwikkelingen op het vakgebied. Het is duidelijk dat er verschillende valide opvattingen of hypothesen over een bepaalde zaak kunnen bestaan; de voorzitter dient er zich echter wel - tot op zekere hoogte - van te vergewissen. Vandaar dat ik voortdurend met Jan en alleman belde.”

Hebt u ergens spijt van?

‘Spijt’ is een te groot woord voor De Cock, hij heeft hooguit een ‘spijtje’: “Er lag een voorstel van de KNMG om 0,5-1% hydrocortisoncrème te laten verkopen door apothekers zonder recept. Het bestuur was het in meerderheid wel eens met het voorstel van de KNMG, maar de ledenvergadering niet, zodat de NVDV het voorstel van de KNMG verwierp. Ik moet zeggen dat ik het niet zo’n belangrijk punt vond; ik heb het voorstel dan ook niet zo energiek verdedigd. Achteraf gezien, denk ik dat we daarin hadden moeten meegaan. Daar was de patiënt mijns inziens niet slechter van geworden.”

Hij kijkt “met enorm veel plezier” terug op zijn bestuurstijd. “Ik heb er veel van geleerd, je doet veel waardevolle contacten op waar je later weer plezier van hebt. Wat je daarvoor nodig had? Tijd, en dan vooral tijd om veel te overleggen. Sommige mensen belde ik wekelijks. Het heeft me altijd een beetje verbaasd en aangenaam verrast dat iedereen die ik lastigviel met vragen over de dermatologie en/of de NVDV, mij niet alleen welwillend maar vaak ook enthousiast te woord stond, zodat ik goed op de hoogte bleef. Ik ben hier nog steeds dankbaar voor.”

Dat past bij de ‘polderaar’ De Cock die als weinig anderen de meningen binnen de vereniging kon peilen. Hij lacht om de omschrijving ‘opiniepeiler’ als typering voor zijn functioneren. Sommige onderwerpen blijken van alle tijden...

“Ach, de manpowerplanning was in mijn tijd al een heet hangijzer. Alom leefde de vrees dat er te veel dermatologen zouden komen. Ik weet nog goed hoe druk een bepaalde dermatoloog zich hierover maakte. Ik vond een goede regeling van de manpowerplanning erg belangrijk. Eén van mijn voorwaarden om voorzitter te worden was dan ook dat minstens één van de opleiders zitting zou nemen in het bestuur. Dat werd Willem van Vloten die weliswaar formeel nog geen opleider was, maar zich wel al als zodanig profileerde. Hij is mij later opgevolgd als voorzitter van het bestuur.”

LEIDERSCHAP

Welke eigenschappen moet een voorzitter hebben?

“Een voorzitter moet een verbindend figuur zijn, daarvan ben ik overtuigd. Iemand die de deelgebieden en al het kikkergedrag dat daarbij hoort binnen een vak bijeen kan houden en ook de belangen van de verschillende groepen of individuen aanvoelt en verdedigt. Dat is belangrijker dan een voorzitter als crisisbezwieder.”

En welke eigenschap miste u?

Lang nadenkend: “Uitgesproken leiderschap. Ik was geen Mali.” Maar dat weerhield hem er niet van om duidelijke beslissingen te nemen of kordaat op te treden. “Ik moest een keer oordelen over een collega-stafid dat niet goed functioneerde. Ik ben naar de man toegegaan, samen met een psychiater, in opdracht van de medische staf van een nu opgeheven ziekenhuis. We hebben lang gesproken met de man in kwestie die uiteindelijk zijn ontslag aanvaardde en het ziekenhuis verliet.”

Dat hij dermatoloog werd, is niet in de wieg beslist. Het lijkt erop alsof zijn ouders hem voorbestemden om priester te worden. In militaire dienst kwam hij als arts te werken in de (voormalige) legerplaats Ossendrecht. “Mijn functie was die van huisarts van de bevolking van de legerplaats en in mindere mate van bedrijfsarts van het militaire bedrijf. Als zodanig had ik wel contacten met specialisten van het ziekenhuis in Bergen op Zoom, onder anderen met de dermatoloog dr. Grosfeld. Ik vond dat hij een interessant vak had en erg aardig met patiënten omging; hij nam me ook mee naar patiëntendemonstraties in Rotterdam, naar de latere hoogleraar Hermans, bij wie ik na mijn diensttijd assistent in opleiding werd.”

Afkomstig uit het zuidelijke Sluiskil (Zeeuws-Vlaanderen), regelden zijn ouders veel voor hem. Hij was enig kind. Roeien is sinds zijn 35^e zijn hobby. Niet als stuurman in een acht, zoals men bij een voorzitter zou verwachten, maar als skiffeur. Een leider, maar dan alleen in een boot.

CORRESPONDENTIEADRES

Jannes van Everdingen

E-mail: j.vaneverdingen@nvdv.nl



Scabiës: ivermectine oraal of permethrine lokaal?

Y.E. Hoep¹, Z.C.M. Heinze², F.M. Garritsen³, V. Sigurdsson⁴

In Nederland krijgen ongeveer 3:10.000 mensen per jaar scabiës. [1] Door de hevige jeukklachten kunnen patiënten erg lijden onder deze ziekte. Daarom, en om verspreiding te voorkomen, is het van belang om zo snel en effectief mogelijk te behandelen. In Nederland is geen duidelijke consensus over de behandeling. De richtlijn van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI), waar het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) naar refereert, adviseert volwassenen en kinderen ouder dan twee jaar te behandelen met permethrinecrème 5%. [2] Ook de richtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), gebaseerd op twee artikelen uit 2000 en 2009, meldt dat lokale behandeling middels permethrinecrème 5% de voorkeur heeft boven orale behandeling vanwege de geringe kans op systemische bijwerkingen. [3-5] De veel geraadpleegde website www.huidziekten.nl meldt echter dat vanwege het gebruiksgemak en de relatieve veiligheid (weinig meldingen van bijwerkingen tot nu toe) ivermectine oraal de voorkeur heeft. [6] Er is ook een cochrane review waarin deze twee therapieën met elkaar worden vergeleken. Daarin wordt geconcludeerd dat ivermectine 200 µg/kg vaker onsuccesvol is dan permethrine 5% topicaal. De search in deze review liep echter tot juni 2010. [7] Na 2010 zijn meerdere nieuwe artikelen gepubliceerd. Deze CAT neemt ook deze nieuwste artikelen mee en zal dienen als een update van de bestaande literatuur.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 41-jarige man presenteerde zich met jeukklachten bij de dermatoloog. De klachten waren sinds drie maanden progressief aanwezig. In verband met verergering van de jeuk in de nacht had hij problemen met slapen. De hydrocortisoncrème die de huisarts had voorgeschreven zorgde voor een toename van de klachten. Zijn vrouw en twee van zijn drie kinderen ontwikkelden sinds enkele weken soortgelijke jeukklachten. Bij lichamelijk onderzoek werden over zijn gehele lichaam honderden miliaire tot lenticulaire papels en crustae gezien, met name aan de ventrale zijde van zijn bovenarmen en op de billen. Een KOH-preparaat van een papel liet een scabiësmijt zien. De diagnose scabiës werd gesteld.

KLINISCHE VRAAG

Welke therapie is effectiever in de behandeling van een scabiësinfectie bij patiënten in de leeftijd van 12-60 jaar: eenmalig ivermectine 200 µg/kg oraal of eenmalig permethrinecrème 5% lokaal?

METHODEN

Search & selectie

Een systematische literatuursearch in Medline, Embase en Cochrane werd uitgevoerd op 1 augustus 2016 op basis van domein en determinant (appendix 1). In Medline en Cochrane

werden geen zoekfilters gebruikt. In Embase werd geselecteerd op *articles, articles in press, reviews en short surveys*. De artikelen werden op basis van titel en abstract gescreend door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar (Y.E. Hoep en Z.C.M. Heinze). Artikelen over scabies Norvegica werden geëxcludeerd gezien het ernstige beloop van deze ziekte. [8] Studies die zich uitsluitend richtten op immuungecompromiteerde patiënten werden tevens geëxcludeerd, gezien het afwijkende ziektebeloop bij deze patiënten. [9] Ook studies die meerdere behandelingen combineerden werden geëxcludeerd. Om eventueel gemiste relevante artikelen te vinden werd er een handmatige search in Scopus verricht. Tot slot werden alle referenties van de geïncludeerde artikelen handmatig gescreend voor mogelijk gemiste relevante publicaties.

Critical appraisal

Alle studies werden door twee onafhankelijke auteurs (Y.E. Hoep en Z.C.M. Heinze) beoordeeld op relevantie en validiteit aan de hand van een eigen samengestelde scoringsmethode, gebaseerd op de *Cochrane Risk of Bias Tool*. [10] De relevantie van de artikelen voor onze casus werd beoordeeld aan de hand van leeftijd, microscopische bevestiging van de diagnose, dosis en vehiculum van permethrine, dosis van ivermectine en de duur van follow-up. De validiteit van de artikelen werd gescoord aan de hand van het percentage *loss to follow-up*,

¹ Destijds semi-arts dermatologie, UMC Utrecht

² Destijds semi-arts plastische chirurgie, UMC Utrecht

³ Aios dermatologie, UMC Utrecht

⁴ Dermatoloog, UMC Utrecht

de blinding van de behandeling en van de follow-up en de standaardisatie van de indextest (tabel 1). Artikelen met een (sub)analyse van behandeling middels eenmalig ivermectine oraal versus eenmalig permethrinecrème 5% lokaal werden verder geanalyseerd.

Data-extractie

Het relatieve risico (RR), de absolute risicoreductie en het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) werden geëxtraheerd uit de studies. Indien deze waarden niet werden beschreven in de artikelen, werden deze handmatig berekend met behulp van de online *Centre of Evidence Based Medicine Statistics Calculator*. [11]

RESULTATEN

De zoekstrategie leverde 503 artikelen op (figuur 1 en 2). Na het verwijderen van duplicaten bleven 364 artikelen over. Deze artikelen werden gescreend op basis van titel en abstract. Twaalf artikelen bleven over waarvan van één geen volledige tekst beschikbaar was. De elf overgebleven artikelen werden verder beoordeeld. Er werden geen extra artikelen gevonden na een aanvullende zoekactie aan de hand van de referenties

en gerelateerde studies.

De elf geïncludeerde artikelen werden kritisch beoordeeld op relevantie en kwaliteit (tabel 1). Acht artikelen beschreven resultaten na eenmalige behandeling met ivermectine oraal en eenmalige behandeling met permethrinecrème 5% lokaal en werden geselecteerd voor verdere analyse. Dit waren allemaal gerandomiseerde gecontroleerde trials. De studies van Abdel et al., Goldust et al. en Saqib et al. werden niet verder geanalyseerd. Bij Abdel et al. werd de permethrinecrème vijf opeenvolgende nachten gebruikt. [12] Goldust et al. herhaalden beide behandelingen na één week waarbij de eerste follow-up na twee weken plaatsvond. [13] Bij Saqib et al. werd er gebruik gemaakt van permethrinelotion in plaats van een crème. [14] De acht overgebleven artikelen waren erg heterogeen. Zo verschilden de inclusiecriteria op basis van leeftijd en wijze van diagnostiek. De effectiviteit werd op verschillende manieren geëvalueerd en de follow-upduur liep uiteen van één tot zes weken. Ook verschilde het aantal geïncludeerde patiënten van 30 tot 242. Usha et al. randomiseerden 85 patiënten, waarbij veertig patiënten werden behandeld met ivermectine oraal en

Tabel 1. Critical appraisal.

Studie	Aantal patiënten	Relevantie				Validiteit				
		Leeftijd ^a	Microscopie ^b	Permethrine ^c	Ivermectine ^d	Follow-upduur ^e	Loss to follow-up ^f	Blinding behandeling ^g	Blinding follow-up ^h	Standardisatie indextest ⁱ
Usha [11]	85	●	●	●	●	○	●	∞	∞	●
Chhaiya [12]	210	●	●	●	●	○	●	∞	∞	●
Sharma [13]	80	○	●	●	●	○	●	●	●	●
Ransjkesh [14]	68	●	●	●	●	○	●	○	●	●
Khan [15]	30	●	○	●	●	○	∞	∞	∞	●
Mustaq [16]	100	○	●	●	●	○	○	∞	∞	○
Bachewar [17]	68	●	○	●	●	○	○	∞	∞	○
Manjhi [18]	120	∞	∞	●	●	●	∞	∞	∞	∞
Goldust [9]	242	●	●	○	●	○	●	○	●	●
Saqib [10]	120	∞	●	●	●	○	∞	○	○	●
Abdel [8]	100	○	●	●	○	○	●	○	○	●

a: ● Leeftijd >12 jaar of gestratificeerd; ● ≥50% >12 jaar geïncludeerd; ○ <50% >12 jaar geïncludeerd

b: ● Scabiës microscopisch bevestigd; ● Deels microscopisch bevestigd, deels aan de hand van specifieke criteria gediagnosticeerd; ○ Niet microscopisch gediagnosticeerd

c: ● Permethrinecrème 5% eenmalig; ● Permethrinecrème 5% meermalig; ○ Permethrinelotion 5%

d: ● Ivermectine 200µg/kg eenmalig oraal; ● Ivermectine 12-15 µg/kg eenmalig oraal; ○ Ivermectine 12-15 mg of 200µg/kg oraal

e: ● Follow-up 6 weken; ● Follow-up > 6 weken; ○ Follow-up < 6 weken

f: ● Loss to follow-up <10%; ● Loss to follow-up >10%, maar niet selectief; ○ Loss to follow-up >10% en selectief

g: ● Patiënten én onderzoekers geblindeerd voor behandeling; ● Uitsluitend onderzoeker geblindeerd voor behandeling; ○ Patiënten én onderzoekers op de hoogte van behandeling

h: ● Uitkomst geblindeerd vastgesteld; ○ Uitkomst niet geblindeerd vastgesteld

i: ● Methode van vaststellen effectiviteit gestandaardiseerd; ○ Methode van vaststellen effectiviteit niet gestandaardiseerd; ∞ Niet beschreven

Tabel 2. Resultaten.

Artikel	N	Pe:lv	Follow-up (weken)	RR (BHI)*	ARR (BHI)*	P-waarde	Uitkomstmaat
Usha [11]	85	1:1	2	14 (1,8 tot 99)	-0,28 (-0,43 tot -0,13)	<0,05	Microscopie, laesies en pruritis
Chhaiya [12]	210	1:1	2	P: 1,26 (1,13 tot 1,42) L: 36,63 (5,16 tot 261,81)	P: -0,20 (-0,30 tot -0,11) L: -0,36 (-0,46 tot -0,26)	<0,05 <0,05	Laesies en pruritis
			3	P: 5,71 (2,99 tot 10,92) L: 1000 (0 tot ∞)	P: -0,43 (-0,53 tot 0,31) L: -0,01 (-0,05 tot 0,03)	ns ns	
Sharma [13]	80	1:1	4	1,7 (0,63 tot 4,6)	-0,09 (-0,26 tot 0,081)	ns	Microscopie, laesies en pruritis
Ranjakesh [14]	60	1:1	1	2,67 (1,21 tot 5,88)	-0,33 (-0,53 tot -0,09)	<0,05	Microscopie en laesies
Khan [15]	30	1:1	1	0,75 (0,334 tot 1,64)	0,13 (-0,20 tot 0,43)	ns	Laesies en pruritis
Mushtaq [16]	86	1:1	2	1,27 (0,82 tot 1,98)	-0,12 (0,31 tot 0,09)	ns	Microscopie, laesies en pruritis
Bachewar [17]	68	1:1	1	2,5 (1,10 tot 5,67)	-0,27 (-0,45 tot -0,05)	<0,05	Laesies
Manjhi [18]	120	1:1	6	P: 1,5 (0,57 tot 4,0)	P: -0,05 (-0,17 tot 0,07)	ns	Laesies en pruritis
				L: 1,7 (0,73 tot 4,1)	L: -0,08 (-0,22 tot 0,05)	ns	

NB de weergegeven resultaten werden grotendeels handmatig berekend.

* RR en ARR werden berekend aan de hand van 2x2 tabellen waarbij permectinecrème 5% werd vergeleken met ivermectine 200µg/kg

N= Aantal patiënten; Pe= permectine groep; lv= ivermectine groep

RR= Relatief Risico; ARR= Absoluut Risico Reductie; BHI= 95% Betrouwbaarheidsinterval

P= Pruritus; L= Laesies.

ns= niet significant

45 patiënten met permectinecrème. De behandeling was effectief wanneer er na twee weken afname was van jeukklachten aan de hand van een visuele analoge schaal (VAS), verbetering van de huidlaesies zonder nieuwe laesies en de afwezigheid van scabiësmijten of eieren bij microscopisch onderzoek. In beide groepen was er een verbetering van symptomen, maar de permectinecrèmegroep liet een significant ($p = 0,003$) hogere efficiëntie van de therapie zien na twee weken, waarbij 97,8% symptoomverbetering liet zien ten opzichte van 70% van de patiënten in de ivermectinegroep. [5]

Chhaiya et al. includeerden 210 patiënten. Na randomisatie werden 99 patiënten behandeld met permectinecrème en honderd patiënten met ivermectinetabletten oraal. Laesies werden gescoord, waarbij 0 gelijk stond aan geen laesies, 1 aan <10 laesies, 2 aan 11-49 laesies en 3 aan >50 laesies. Ook de jeukklachten werden gegradeerd, waarbij 0 gelijk stond aan geen jeukklachten, 1 aan milde jeukklachten, 2 aan matige jeukklachten en 3 aan ernstige/intense jeukklachten. Na een follow-up van twee weken was er een significant groter aantal patiënten symptoomvrij na behandeling met permectinecrème in vergelijking met ivermectine oraal ($p < 0,05$). Dit verschil was echter na drie weken follow-up niet meer aanwezig; op dat moment was 99% van de patiënten behandeld met ivermectine oraal en 100% van de patiënten behandeld met permectinecrème vrij van laesies. [15]

Sharma et al. voerden een dubbelblind gerandomiseerde gecontroleerde trial uit met tachtig patiënten. Effectiviteit werd geanalyseerd aan de hand van een VAS voor jeukklachten en een reductie van 50% van laesies met de afwezigheid van

nieuwe laesies na vier weken. Er was geen significant verschil in effectiviteit gezien tussen de twee groepen. [16]

Ranjakesh et al. analyseerden zestig patiënten waarbij dertig patiënten eenmalig werden behandeld met ivermectine oraal en dertig patiënten werden behandeld met permectinecrème. Permectine werd tweemaal met één week interval herhaald. De data werden geanalyseerd vóór de tweede behandeling. Significant meer patiënten behandeld met permectinecrème lieten symptoomverbetering zien na één week (80% versus 46,6%), waarbij er geen nieuwe laesies en afname van oude laesies zichtbaar waren. [17]

Een kleiner onderzoek werd uitgevoerd door Khan et al. Dertig patiënten werden geïncludeerd en verdeeld in twee gelijke groepen. Zowel ivermectine oraal als permectinecrème werd na één week herhaald. Negen patiënten uit de ivermectinegroep en zeven patiënten van de permectinegroep lieten geen laesies zien na één week. Dit verschil was niet statistisch significant. [18]

Mustaq et al. voerden een studie uit met honderd patiënten. 44 patiënten werden behandeld met ivermectine oraal en 42 patiënten met permectinecrème. De ziekteactiviteit werd gescoord op dezelfde manier als Chhaiya et al. deden. [15] De behandeling werd als effectief beschouwd wanneer er geen jeukklachten waren, er een afname van laesies was en er geen mijten bij microscopisch onderzoek aanwezig waren. Na twee weken werd er geen significant verschil in effectiviteit tussen de twee behandelingen gezien. [19]

Bachewar et al. randomiseerden 68 patiënten in twee gelijke groepen. Patiënten die geen nieuwe laesies hadden werden als

genezen beschouwd. Wanneer dit na één week niet bereikt was, werd de behandeling herhaald. Na één week waren significant meer patiënten behandeld met permectrinecrème genezen dan patiënten behandeld met ivermectine oraal (respectievelijk 82% en 56%, $p < 0,05$). [3]

Manjhi et al. vergeleken 120 patiënten in groepen van dezelfde grootte, zonder een significant verschil tussen ivermectine oraal en permectrine lokaal. Parameters die gebruikt werden om het effect van de behandeling te meten waren jeukklachten en laesies. Deze parameters werden gegradeerd op dezelfde manier als Chhaiya et al. deden. [15,20]

Samengevat is in vier van de acht artikelen permectrinecrème significant effectiever dan ivermectine oraal. [3,5,15,17]

De overige vier artikelen laten geen significant verschil zien tussen beide behandelingen (tabel 2). [16,18-20]

DISCUSSIE

Deze CAT had als doel om het therapeutische effect van een enkele dosis van ivermectine 200 µg/kg oraal te vergelijken met die van eenmalige behandeling met permectrinecrème 5% lokaal. Onze conclusie is dat zowel ivermectine als permectrine een effectieve behandeling is voor scabiës maar dat permectrinecrème in een aantal studies effectiever blijkt te zijn.

In 2010 verscheen een cochrane review van Strong en Johnstone over de behandeling van scabiës. Zij vergeleken de effectiviteit van ivermectine oraal en permectrinecrème aan de hand van Usha et al. en Bachewar et al. en komen tot dezelfde conclusie als deze CAT: ivermectine is vaker onsuccesvol in de behandeling van scabiës dan permectrine. [7] In 2014 verscheen er nog een review van Strong en Johnstone waarin ook Sharma et al. en Goldust et al. werden geanalyseerd. [21] Deze artikelen gaven geen significante resultaten. In onze CAT is Goldust et al. geëxcludeerd omdat de analyses na tweemaalige behandeling

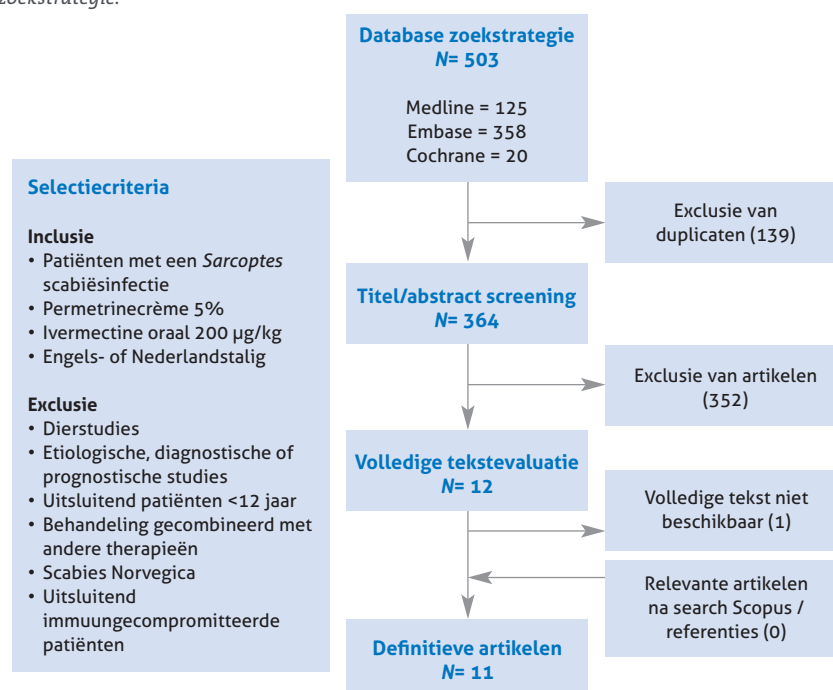
plaatsvonden. [13] Er zijn geen andere reviews in de literatuur beschikbaar die ivermectine oraal vergelijken met permectrinecrème 5%.

Onze literatuurstudie werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers, hetgeen het risico om relevante data te missen tot een minimum beperkt heeft. Daarnaast is er gebruikgemaakt van vele synoniemen en is er gezocht in de drie grootste databases en tevens is er een aanvullende search in Scopus verricht. Ivermectine is een middel dat relatief nieuw is voor de behandeling van scabiës. De meest recente reviews zijn van voor 2015. [7,21-24] Onze search werd uitgevoerd in augustus 2016 waardoor ook de meest recente artikelen werden meegenomen.

Deze CAT scoorde de artikelen aan de hand van een eigen samengestelde scoringsmethode, gebaseerd op de *Cochrane Risk of Bias Tool*. [10] In een uitgebreide systemische review in de toekomst is het wenselijk om gebruik te maken van de GRADE-scoringsmethode.

De leeftijd in de geïncludeerde artikelen was niet specifiek genoeg voor onze klinische vraag. Dit maakt de uitkomst mogelijk minder toepasbaar voor onze patiënt, omdat dit van invloed kan zijn op de werking van ivermectine. Ivermectine is lipofiel en wordt via het sebum geëxcreteerd. Patiënten ouder dan twaalf jaar hebben een hogere activiteit van sebunklieren. [25] Het zou daarom kunnen dat ivermectine minder effectief is in patiënten jonger dan twaalf jaar oud, waardoor het effect van ivermectine in deze artikelen onderschat zou kunnen zijn. Alleen Bachewar et al. en Khan et al. includeerden patiënten vanaf twaalf jaar. [3,18] De overige studies includeerden ook patiënten jonger dan 12 jaar. [5,15-17,19,20] De follow-up na eenmalige behandeling was in veel artikelen al na één of twee weken. Uit klinische ervaring blijkt dat patiënten circa zes weken na een succesvolle behandeling

Figuur 1. Stroomdiagram zoekstrategie.



Figuur 2. Zoekstrategie.

Zoekstrategie Syntax - Medline	
Domein	(((((((((scabies[MeSH Terms]) OR sarcoptes scabiei[MeSH Terms]) OR "Acarus scabiei"[Title/Abstract]) OR "Sarcoptes scabiei"[Title/Abstract]) OR mange[Title/Abstract]) OR scab[Title/Abstract]) OR "itch mite"[Title/Abstract]) OR "itch mites"[Title/Abstract]) OR scabi*[Title/Abstract])
AND	
Determinant I	(((((((((permethrin[MeSH Terms]) OR permethrin*[Title/Abstract]) OR Nittifor[Title/Abstract]) OR permetrin[Title/Abstract]) OR "pp 557"[Title/Abstract]) OR "s 3151"[Title/Abstract]) OR ambush[Title/Abstract]) OR elimite[Title/Abstract]) OR "FMC 33297"[Title/Abstract]) OR "NRDC 143"[Title/Abstract]) OR "NRDC 147"[Title/Abstract])
AND	
Determinant II	(((((((((ivermectin[MeSH Terms]) OR ivermectin*[Title/Abstract]) OR Stromectol[Title/Abstract]) OR mectizan[Title/Abstract]) OR "MK 933"[Title/Abstract]) OR eqvalan[Title/Abstract]) OR ivomec[Title/Abstract])
Zoekstrategie Syntax - Embase	
Domein	(((((((((('scabies'/de) OR 'sarcoptes scabiei'/de) OR 'Acarus scabiei':ab,ti) OR 'Sarcoptes scabiei':ab,ti) OR 'Mange':ab,ti) OR 'scab':ab,ti) OR 'itch mite':ab,ti) OR 'itch mites':ab,ti) OR 'scabi*':ab,ti))
AND	
Determinant I	(((((((((('permethrin'/de) OR 'permethrin*':ab,ti) OR 'nittifor':ab,ti) OR 'permetrin':ab,ti) OR 'pp 557':ab,ti) OR 's 3151':ab,ti) OR 'ambush':ab,ti) OR 'elimite':ab,ti) OR 'fmc 33297':ab,ti) OR 'nrdc 143':ab,ti) OR 'nrdc 147':ab,ti))
AND	
Determinant II	(((((((((('ivermectin'/de) OR 'ivermectin*':ab,ti) OR 'stromectol':ab,ti) OR 'mectizan':ab,ti) OR 'mk 933':ab,ti) OR 'eqvalan':ab,ti) OR 'ivomec':ab,ti))
Zoekstrategie Syntax - Cochrane	
Domein	#1 scabi*ti,ab or mange:ti,ab or "sarcoptes scabiei":ti,ab or "acarus scabiei":ti,ab or scab:ti,ab or "itch mite":ti,ab or "itch mites":ti,ab
AND	
Determinant I	#2 permethrin*ti,ab or "pp 557":ti,ab or "s 3151":ti,ab or ambush:ti,ab or elimite:ti,ab or "FMC 33297":ti,ab or nittifor:ti,ab or "NRDC 143":ti,ab or permetrin:ti,ab
AND	
Determinant II	#3 ivermectin*ti,ab or stromectol:ti,ab or mectizan:ti,ab or "MK 933":ti,ab or eqvalan:ti,ab or ivomec:ti,ab

symptoomvrij zijn. Chhaiya et al. lieten na twee weken ook een significant verschil zien terwijl na drie weken dit verschil niet meer significant was. [15] Het valt dus te betwijfelen of een follow-up van één of twee weken voldoende is om te mogen spreken van een effectievere behandeling. De diagnose scabiës werd in zes studies bepaald door microscopie óf door de aanwezigheid van minimaal drie van de volgende vier criteria: (1) aanwezigheid van gangetjes, (2) aanwezigheid van scabiëslaesies op de klassieke plekken, (3) nachtelijke pruritus, en (4) familieleden met soortgelijke klachten. [5,15,16,18-20] Alleen Ransjkesh et al. includeerden patiënten uitsluitend wanneer er microscopische bevestiging van scabiës had plaatsgevonden. [17] Manjhi et al. beschrijven daarentegen geheel niet hoe de diagnose scabiës is gesteld. [20] Het valt daarom te betwijfelen of alle patiënten zonder microscopische bevestiging van scabiës daadwerkelijk een scabiësinfectie hadden. Sharma et al. was de enige studie die de behandeling dubbelblind uitvoerde waarbij gebruik werd gemaakt van een placebocrème en placebo-tabletten. [16] De overige studies hebben de behandelingsmethode niet volledig geblindeerd, wat mogelijk heeft geleid tot een informatiebias. [3,5,15,17-20]

CONCLUSIE EN OVERIGE OVERWEGINGEN

Uit vier van de acht artikelen blijkt dat ivermectine 200 µg/kg oraal significant minder effectief, dan wel later effectief is dan eenmalige behandeling met permethrinecrème 5%. De overige vier artikelen, waaronder de dubbelblinde gerandomiseerde trial van Sharma et al., lieten echter geen significant verschil zien in effectiviteit.

Bij de keuze van een middel kunnen aanvullende overwegingen een rol spelen. Zoals beschreven in de CAT zijn er enkele studies die er op wijzen dat permethrinecrème mogelijk zorgt voor een snellere afname van de (jeuk)symptomen. Verder is er naar verwachting bij gebruik van permethrinecrème minder kans op (ernstige) systemische bijwerkingen en interacties met andere geneesmiddelen dan bij gebruik van ivermectine. Tot slot wordt ivermectine vaak niet en permethrinecrème vaak wel door de zorgverzekeraar vergoed.

Op basis van de beschikbare literatuur, in combinatie met bovenstaande overwegingen, gaat onze voorkeur uit naar het gebruik van permethrinecrème lokaal ten opzichte van ivermectine oraal.

Deze review is uitsluitend gericht op eenmalige behandeling. Of tweemaalige behandeling middels ivermectine 200 µg/kg

oraal effectiever is dan eenmalig permethrinecrème 5% lokaal is een interessante vraag voor verder onderzoek gezien het grotere gebruiksgemak van orale behandeling ten opzichte van lokale behandeling.

Appendix.

Zoektermen

Domein	Determinant	
Scabies (MeSH)	Permethrin (MeSH)	Ivermectin (MeSH)
Sarcoptes scabiei (MeSH)	Permethrin*	Ivermectin*
Scabi*	Permethrin	Stromectol
Acarus scabiei	pp 557	Mectizan
Sarcoptes scabiei	s 3151	MK 933
Mange	Ambush	Eqvalan
Scab	Nittifor	Ivomec
Itch mite	Elimite	
Itch mites	FMC 33297	
	NRDC 143	
	NRDC 147	

LITERATUUR

- Linden M van der, Westert G, Bakker D de, Schellvis F. Tweede nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM 2004:136.
- RIVM. LCI-Richtlijn Scabiës, Bijlage I: Behandeling scabiës van de patiënt en/ of de behandelgroep met een scabicide middel. 2015;1-9.
- Bachewar N, Thawani V, Mali S, Gharpure K, Shingade V, Dakhale G. Comparison of safety, efficacy, and cost effectiveness of benzyl benzoate, permethrin, and ivermectin in patients of scabies. *Indian J Pharmacol* 2009;41:9-14.
- Vries I de, Wee G van der. NHG-Behandelrichtlijn Scabiës. 2014;1-13.
- Usha V, Gopalakrishanan Nair T. A comparative study of oral ivermectin and topical permethrin cream in the treatment of scabies. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(2 Pt 1):236-40.
- Mekkes J. Scabies (schurft) [Internet]. [cited 2016 Oct 8]. Available from: <http://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/stxt/Scabies.htm>
- Strong M, Johnstone P. Interventions for treating scabies. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(3).
- Chan H. Crusted (Norwegian) scabies. *Australas J Dermatol* 1981;22:71-4.
- Berger TG. Treatment of bacterial, fungal, and parasitic infections in the HIV-infected host. *Semin Dermatol* 1993;12:296-300.
- Higgins JP, Altman D. *Cochrane Handbook: General Methods For Cochrane Reviews: Ch 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Cochrane Handbook for: Systematic Reviews of Interventions 2011:187-242.*

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

SAMENVATTING

Klinische vraag: Welke therapie is effectiever in de behandeling van scabiës bij patiënten in de leeftijd van 12-60 jaar: eenmalig ivermectine 200 µg/kg oraal of eenmalig permethrinecrème 5% lokaal?

Methode: Er werd een systematische literatuursearch in Medline, Embase en Cochrane gedaan. Titel, abstract en full text werden gescreend. Relevante artikelen werden kritisch beoordeeld. Relatief risico (RR), absolute risicoreductie (ARR) en 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) werden berekend met behulp van een online calculator.

Resultaten: Acht artikelen werden geïncludeerd voor analyse van de resultaten. De RR en ARR lagen respectievelijk tussen 1,26 en 1000 en tussen -0,01 en -0,43.

Conclusie: Gebaseerd op de geïncludeerde studies, blijkt eenmalige behandeling met ivermectine 200 µg/kg oraal significant minder effectief dan eenmalig permethrinecrème 5% lokaal. Daarom adviseren wij eenmalig permethrinecrème 5% als voorkeursbehandeling.

TREFWOORDEN

scabiës – permethrine – ivermectine – behandeling – CAT

CORRESPONDENTIEADRES

Yaël Hoep

E-mail: yael.hoep@gmail.com



Infectiepreventiemaatregelen bij dermatochirurgische ingrepen

Y. Chung¹, A. van der Sande¹, R.E. Genders², K.D. Quint³

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en de Nederlandse Vereniging van Medische Microbiologie is de richtlijn infectiepreventie bij dermatochirurgische ingrepen ontwikkeld. De hygiënische maatregelen op poliklinische ingrepenkamers zijn de laatste jaren een belangrijk onderwerp van discussie geworden, niet alleen door de groei in aantal en grootte van ingrepen, maar ook door de toenemende antibioticaresistentie en de complexiteit van zowel de patiënten als de ingrepen. De infectiepreventiemaatregelen verschillen aanzienlijk per ziekenhuis, mede door het ontbreken van een landelijke richtlijn. Het doel van deze nieuwe multidisciplinaire richtlijn is meer handvatten bieden om landelijk een meer uniform beleid te kunnen bereiken en daarmee de kwaliteit van zorg te verbeteren.

Deze multidisciplinaire richtlijn is een samenwerkingsverband tussen de specialismen dermatologie, oogheelkunde, chirurgie, plastische chirurgie, KNO, microbiologen en ziekenhuishygiënist (via WIP).

Allereerst is er consensus bereikt welke ingrepen wel en welke niet binnen de scope van deze richtlijn vallen.

Ingrepen die binnen de richtlijn vallen zijn: blefaroplastiek, coagulatie/ablatieve laser, deroofing, excisie primair sluiten, excisie sluiten met huidplastiek, flapoorcorrectie, huidbiopt, laterale canthopexie, littekencorrectie, mini facelift/s-lift, mohschirurgie, nagelchirurgie, neustip/neusvleugelcorrectie, re-excisie huidmaligniteit, verwijderen lipoom/atheroomcyste, wenkbrauwlift en wigexcisie oor/lip. Wat niet binnen de richtlijn valt zijn: excisie mucosa mond, ganglion verwijderen, incisie/drainage abces, liposuctie en mucoïdcyste verwijderen. Er zijn behandelingen die in een zelfstandige behandelkamer (ZBK) worden verricht, maar die vallen buiten deze richtlijn aangezien hier al leidraden voor zijn, zoals liposuctie, endovenieuze laserbehandeling, mullerbehandeling en injectabele behandelingen. Er bestaan algemene kwaliteitsdocumenten voor deze ingrepen en daarom worden ze in de richtlijn verder buiten beschouwing gelaten.

TYPE BEHANDELKAMER

Ruimten om ingrepen te doen zijn een operatiekamer (OK) of een ZBK. Het merendeel van de dermatochirurgische ingrepen wordt tegenwoordig uitgevoerd op een ZBK. Een operatieafdeling, maar ook een zelfstandige behandelruimte, moeten aan voorwaarden voldoen voordat men er verantwoord en veilig medische ingrepen kan uitvoeren. [2] Zie tabel 2 voor een overzicht van eigenschappen per kamer. In de literatuur

werd geen antwoord gevonden op de vraag welke ingreep in welke setting moet plaatsvinden. De werkgroep is van mening dat dermatochirurgische ingrepen in het algemeen op een ZBK kunnen worden uitgevoerd, omdat het risico op infectie laag is. De operateur dient voor de ingreep een afweging te maken van het infectierisico en de mogelijke gevolgen daarvan op basis van de volgende criteria die door de werkgroep infectiepreventie (WIP) zijn opgesteld: de grootte van de incisie, de diepte van de incisie, de duur van de ingreep, implantatie van lichaamsvreemd materiaal, het openen van steriele holten, botten of grote gewrichten en ten slotte dient hij in te schatten wat de gevolgen zijn van een wondinfectie voor de patiënt. [3] Op basis hiervan kan de operateur al dan niet de operatieklasse ophogen. Huidbiopten/stansbiopten behoeven geen speciale preventieve maatregelen en hoeven dus niet op een ZBK te worden verricht.

HANDSCHOENEN

Het gebruik van steriele versus onsteriele handschoenen en het effect op de incidentie van postoperatieve wondinfecties bij dermatochirurgische ingrepen is nauwelijks onderzocht in gecontroleerde studies.

Bij kleine ingrepen in de huisartsenpraktijk zijn niet-steriele handschoenen niet-inferieur aan steriele handschoenen indien gekeken wordt naar de incidentie van postoperatieve wondinfecties. [6] Het gebruik van steriele handschoenen bij dermatochirurgische ingrepen met een reconstructieve procedure verlaagt het risico op infectie ten opzichte van niet-steriele handschoenen. Bij excisies zonder reconstructie is dit risico gelijk. [7] Of het gebruik van steriele handschoenen bij Mohs micrografische chirurgie (MMC) tot significant minder

¹ Arts-onderzoeker en richtlijnmedewerker Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden, mede namens NVDV domeingroep dermatochirurgie

³ Dermatoloog, afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden, mede namens NVDV domeingroep huidinfecties

* Beide auteurs hebben een gelijke bijdrage aan het artikel geleverd

Tabel 1. Definities.

Dermatochirurgische ingreep	Het verwijderen dan wel incideren van huid onder lokale anesthesie met als mogelijk doel het verwijderen van weefsel uitgaande van de epidermis, dermis, subcutane vet en/of tussenliggende structuren en relevante onderliggende structuren, zoals spier, kraakbeen en fascie.
Postoperatieve wondinfectie [1]	In de richtlijn wordt de volgende definitie van een postoperatieve wondinfectie aangehouden: Infectie uitgaande van de huid of subcutaan weefsel ontstaan <30 dagen na de operatie MET ten minste één van de volgende kenmerken: - pus uit de incisie - positieve kweek EN klinische verschijnselen (pijn/zwelling/rood/warm) - wond geopend door operateur (al dan niet met positieve wondkweek) EN klinische verschijnselen (pijn/zwelling/rood/warm)
Antibioticaprofylaxe [22]	Het korte tijd toedienen van antibiotica rondom een operatieve ingreep ter voorkoming van postoperatieve infecties in het operatiegebied.

postoperatieve wondinfecties leidt dan niet-steriele handschoenen, is onduidelijk. Er zijn aanwijzingen in die richting, maar er zijn ook studieresultaten die daar niet op wijzen. [8-10] Concluderend kan op basis van de literatuur het gebruik van niet-steriele handschoenen niet worden afgeraden bij eenvoudige ingrepen. De werkgroep is van mening dat steriele handschoenen altijd in combinatie met een steriel veld gedragen dienen te worden en worden wel aanbevolen wanneer kraakbeen, spier of fascie wordt bereikt en wanneer reconstructie plaatsvindt door middel van huidplastiek of huidtransplantaat.

GELAATSBSCHERMING VAN DE OPERATEUR

In de literatuur werd geen bewijs gevonden voor het dragen van een mond-neusmasker ter preventie van postoperatieve wondinfecties bij dermatochirurgische ingrepen. Echter, de werkgroep beveelt het gebruik van gelaatsbescherming in de vorm van een chirurgisch mond-neusmasker en oogbescherming tijdens dermatochirurgische ingrepen sterk aan, vanwege

het risico op accidenteel bloedcontact. Deze aanbeveling geldt zowel voor de operateur als het operatieteam. Het chirurgisch mond-neusmasker biedt onvoldoende bescherming tegen inademing van deeltjes, waaronder micro-organismen. [11-13] Bij behandeling van genitale wratten wordt daarom een ademhalingsbeschermingsmasker (minimaal FFP1) geadviseerd voor alle leden van het operatieteam, ter preventie van HPV-overdracht. Daarnaast dient de operatierook te worden afgezogen.

BESCHERMENDE HOOFDBEDEKKING

Er bestaat geen gedegen onderzoek over de effectiviteit van het dragen van beschermende hoofdbedekking tijdens dermatochirurgische ingrepen ter preventie van postoperatieve wondinfecties. De werkgroep raadt aan om het gebruik hiervan te overwegen om te voorkomen dat haren en/of huidschilfers van operateurs en het operatieteam in de wond vallen en tot wondinfecties zouden leiden.

Tabel 2. Overzicht van eisen per locatie voor het verrichten van (kleine) chirurgische en invasieve ingrepen.

	Operatieafdeling klasse 1	Operatieafdeling klasse 2	Zelfstandige behandelkamer	Poli/sprekkamer
Zone-indeling	3 zones	2 zones	geen zones	geen zones
Structuur	afgesloten van het ziekenhuis	afgesloten van het ziekenhuis	niet afgesloten van het ziekenhuis	niet afgesloten van het ziekenhuis
Sluizen	4 soorten sluizen	in ieder geval personeelssluis	geen sluis	geen sluis
Verkoeverkamer	behoort bij zone C	moet dichtbij zijn	geen verkoeverkamer	geen verkoeverkamer
Ventilatiesysteem	- prestatieniveau 1 (UDF) - prestatieniveau 2 (mengend systeem)	prestatieniveau 2	geen bijzondere luchtbehandeling	geen bijzondere luchtbehandeling
Ventilatievoud	20 x	6 x	6 x	n.v.t.
Filtering lucht	Hepa-filter	Hepa-filter	geen Hepa-filter	geen Hepa-filter
Drukhiërarchie	overdruk zone A vs. B vs C	overdruk zone A vs. B	geen drukverschil	geen drukverschil

[Bron: WIP-richtlijn Omstandigheden (kleine) chirurgische en invasieve ingrepen, 2011; Luchtbehandeling in operatiekamer en opdekruimte in operatieafdeling klasse 1, 2014.]

KLEDING TE DRAGEN TIJDENS DE INGREEP

In de literatuur werd geen bewijs gevonden voor het dragen van steriele (ticht woven) operatiekleding bij dermatochirurgische ingrepen ter preventie van postoperatieve wondinfecties. Wel is het zaak om bij dermatochirurgische ingrepen schone dienstkleding te dragen, conform de huidige WIP-richtlijnen. [4,14] Indien er risico is op spatgevaar dient men een beschermend (vochtwerend) jasschort te overwegen.

DESINFECTIE

Lokale anesthesie en desinfectie

Binnen de dermatochirurgie bestaat geen eenduidig beleid over het wel of niet desinfecteren van de huid voorafgaand aan lokale anesthesie. In dit hoofdstuk werd de effectiviteit van desinfectie van de huid voorafgaand aan lokale anesthesie onderzocht. De conclusie van verschillende studies luidt dat desinfectie van de huid voorafgaand aan injecties niet nodig is ter preventie van huidinfecties [15-17] en wordt daarom niet aanbevolen. De werkgroep is van mening dat er, ondanks het ontbreken van bewijs, redenen kunnen zijn om toch te desinfecteren. [18,19]

Type desinfectans

Welk type desinfectans bij dermatochirurgische ingrepen is het meest effectief in de preventie van postoperatieve wondinfecties. De zoekopdracht leverde veel literatuur op, maar er was sprake van heterogeniteit, waardoor de data slecht met elkaar vergeleken konden worden. Er werd geen overtuigend bewijs gevonden dat één desinfectans effectiever is bij desinfectie voorafgaand aan schone chirurgie. [20] De werkgroep is van mening dat de huid van patiënten altijd gedesinfecteerd moet worden ter plaatse van de ingreep. Een predesinfectans op basis van alcohol met of zonder toevoegingen wordt aangeraden, conform de WIP-richtlijn uit 2013. [18]

De operateur dient daarbij rekening te houden met cornea-toxiciteit van alcohol, jodiumallergieën en (tijdelijke) verkleuringen die een ingreep kunnen hinderen. Indien de operateur preoperatief ontharen nodig acht, dient dit te gebeuren met een clipper/tondeuse en niet door middel van een scheermes. [21]

ANTIBIOTICAPROFYLAXE

De werkgroep adviseert op grond van eerder uitgebrachte richtlijnen, onder andere van SWAB uit 2017 en veel literatuur over dit onderwerp, bij klasse I (schone) dermatochirurgische ingrepen niet routinematig antibiotica te gebruiken ter preventie van postoperatieve wondinfecties, omdat de incidentie van postoperatieve wondinfecties na dermatochirurgie relatief laag is (0,7-2,3%) [9,23-27] en de voordelen van profylactisch antibioticagebruik niet overduidelijk zijn aangetoond en niet opwegen tegen de nadelen, zoals bijwerkingen, allergische reacties, antimicrobiële resistentie en kosten. Ook bij klasse II-schoon-gecontamineerde ingrepen, waarbij het sluiten van de wond uren tot dagen wordt uitgesteld, wordt antibioticagebruik in principe niet geadviseerd. Hieronder vallen langdurige mohsprocedures, sluiting van het defect op een andere dag en correcties van interpolation (gesteelde) flaps. Antibioticaprofylaxe kan overwogen worden indien

het risico op een postoperatieve wondinfectie significant verhoogd is of wanneer de consequenties van een eventuele infectie groot zijn. De mate van risicoverhoging verschilt per risicofactor en een individuele inschatting dient te worden gemaakt. Als antibioticaprofylaxe wordt gegeven, kan dit het beste kortdurend, bij voorkeur eenmalig, binnen 60 minuten vóór aanvang van de ingreep worden gegeven. Antibiotica continueren na afloop van de ingreep wordt niet aanbevolen. [22] Bij klassen III- en IV-ingrepen (besmet en geïnfecteerd), is het geven van antibiotica therapeutisch [28,29] en moet men in principe ernaar streven om de infectie eerst te bestrijden alvorens een electieve ingreep uit te voeren. Aanbevelingen over antibioticaprofylaxe ter preventie van endocarditis of geïnfecteerde protheses secundair aan een bacteriëmie zijn in deze richtlijn buiten beschouwing gelaten. De werkgroep 'Antibioticaprofylaxe bij tandheelkundige ingrepen bij patiënten met een gewrichtsprothese' van de NOV (Nederlandse Orthopaedische Vereniging) is van mening dat aanbevelingen over tandheelkundige ingrepen niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar dermatochirurgische ingrepen. Zij adviseren alleen antibioticaprofylaxe te gebruiken bij vieze en infectieuze dermatochirurgische ingrepen.

LITERATUUR

1. (PREZIES) PvZdS. Definitie postoperatieve wondinfectie. RIVM2016.
2. WIP. Omstandigheden (kleine) chirurgische en invasieve ingrepen. 2011.
3. WIP. Richtlijn Omstandigheden (kleine) chirurgische en invasieve ingrepen. 2011.
4. WIP. Richtlijn Persoonlijke beschermingsmiddelen. 2015.
5. WIP. Richtlijn Voorkomen van postoperatieve wondinfecties. 2011.
6. Heal C, Sriharan S, Buttner PG, Kimber D. Comparing non-sterile to sterile gloves for minor surgery: a prospective randomised controlled non-inferiority trial. *Med J Aust* 2015;202:27-31.
7. Rogues AM, Lasheras A, Amici JM, Guillot P, Beylot C, Taieb A, et al. Infection control practices and infectious complications in dermatological surgery. *J Hosp Infec* 2007;65:258-63.
8. Xia Y, Cho S, Greenway HT, Zelac DE, Kelley B. Infection rates of wound repairs during Mohs micrographic surgery using sterile versus nonsterile gloves: a prospective randomized pilot study. *Dermatol Surg* 2011;37:651-6.
9. Rhinehart MB, Murphy MM, Farley MF, Albertini JG. Sterile versus nonsterile gloves during Mohs micrographic surgery: infection rate is not affected. *Dermatol Surg* 2006;32:170-6.
10. Mehta D, Chambers N, Adams B, Gloster H. Comparison of the prevalence of surgical site infection with use of sterile versus nonsterile gloves for resection and reconstruction during Mohs surgery. *Dermatol Surg* 2014;40:234-9.

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

CORRESPONDENTIEADRES

Koen Quint

E-mail: K.D.Quint@lumc.nl

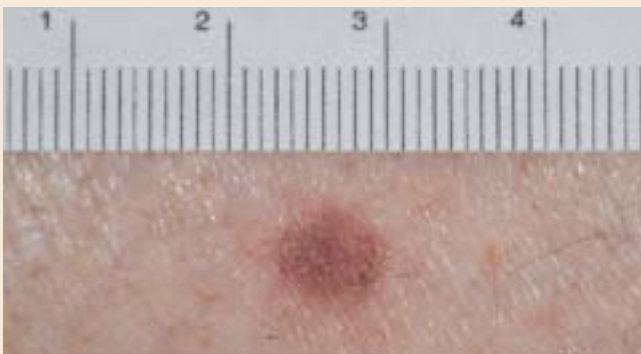


Dermatoscopie

M.A. el Sharouni¹, N.A. Kukutsch²



Figuur 1. Overzichtopname.



Figuur 2. Macroscopisch beeld.

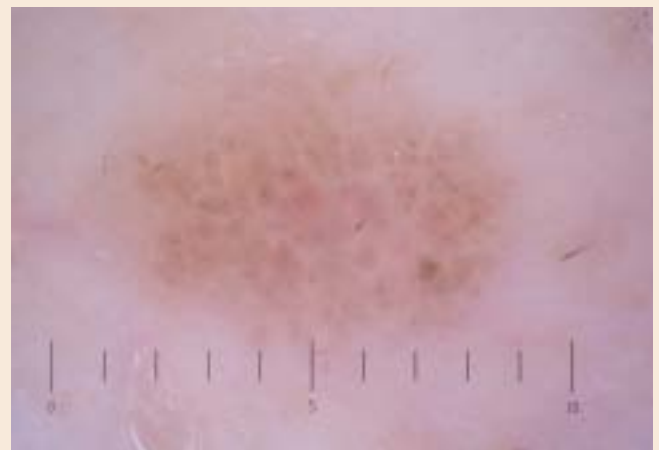
De afgelopen jaren hebben we het hele spectrum van de dermatoscopie, variërend van gepigmenteerde tot niet-gepigmenteerde laesies, laten passeren. De komende reeks bestaat uit een aantal uitdagende, soms verrassende casus waarbij we op basis van kliniek en dermatoscopie ruimte willen bieden voor discussie over de diagnostiek en het verder te volgen beleid.

CASUS 15

Een 64-jarige vrouw heeft sinds twee maanden een plek op het scheenbeen bemerkt. Het begon als een roze vlek die later bol werd en jeukt. Patiënte heeft vijf jaar in Indonesië gewoond.

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

Het antwoord vindt u op pagina 75.



Figuur 3. Dermatoscopisch beeld.

CORRESPONDENTIEADRES

Nicole Kukutsch

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

¹ Aios, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht, Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden



Moord met melanoom

F. Meulenberg | *Fotografie: Natascha Kwee, studente geneeskunde Leiden en fotograaf*

“Hij was een gastheer geworden voor ongenode gasten, voedsel voor een sterker organisme, dat zijn schrokkelijke cellen in een duizelingwekkend tempo muteerde. (...) Misschien deed het zich nu wel te goed aan de malse voedingsbodem van zijn lever of aan het sponzige grasland van zijn longen.” [1] Die gedachten razen door het hoofd van psychiater Julius Hertzfeld, 65 jaar oud, in de roman *De Schopenhauer-kuur* van Irvin D. Yalom.

Een week eerder zat Hertzfeld voor zijn jaarlijkse medische check-up bij internist Herb Katz, een oude vriend en studiegenoot. De internist is niet helemaal tevreden: bloeddruk en cholesterol zijn in orde, maar de prostaat begint wat op te zwellen. De schildklier lijkt minder goed te functioneren, en de botten – vooral het kraakbeen in knieën en rugwervels – verliezen hun stevigheid. “Verder gaat je huid achteruit: de cellen van je opperhuid zijn eenvoudig versleten, kijk maar eens naar die bruine ouderdomsvlekken op je wangen”. Wat de internist vooral zorgen baart, is één moedervlek, onzichtbaar voor Hertzfeld zelf, aan de onderkant van het schouderblad. Hij stuurt Hertzfeld door naar een dermatoloog met de opmerking: “Waarschijnlijk is het niets, maar laat hem er even naar kijken.” Maar “de gespannen en geforceerde non-chalance” van diens stem ontgaat Hertzfeld niet.

MONSTER

Drie dagen later meldt Hertzfeld zich bij dermatoloog Bob King. Die ziet meteen dat het niet in de haak is en legt het uit aan de hand van de toenmalige ABCD-vuistregel: asymmetrie, begrenzing, kleur (color) en diameter. De vlek op de rug heeft onregelmatige contouren en verheft zich duidelijk boven het huidoppervlak, de kleur is donkerbruin met spoortjes rood en de vlek is vrij groot terwijl deze nog geen jaar oud is (bij de vorige check-up zat de vlek er nog niet). Dan valt het zwartomrande woord: ‘melanoom’. King verricht een excisiebiopsie. Een paar dagen later komt de uitslag binnen. Het is slecht nieuws: een dik melanoom waardoor er een verhoogde kans is op uitzaaiingen naar de lymfeklieren. Gevraagd naar de prognose antwoordt King dat het “niet onredelijk” is te hopen op nog een jaar van goede gezondheid. Thuisgekomen verdiept Hertzfeld zich in melanomen, maar dat verergert de situatie alleen maar. “Hij begon het melanoom te zien als een alles verslindend monster dat zijn gifzwarte tentakels diep in zijn vlees had geslagen.” Hoe verder, nu hij, na een zorgeloos leven, de dood, zijn tot dan toe onzichtbare vijand, in de ogen kan kijken? Ongeloof helpt niet, geloof evenmin.

REEBRUINE OOGJES

Hoe anders is het verhaal *Lotusbloemen* van A.H.J. Dautzenberg. De naamloze verteller – een architect – opent zijn relaas als volgt:

“Ik kweek een melanoom op de rug van mijn vrouw. Zo’n echt gevaarlijk exemplaar: bruinzwart met een roze rand. De dood draagt vaak een jolig aureool.” [2] De toon is gezet, zoals dat heet, en de man vertelt verder. Na een huwelijk van 23 jaar, krabt en pulkt hij sinds drie maanden in een moedervlek op de rug van zijn vrouw. Zij is iemand die niet snel naar de huisarts gaat, uit vrees een ernstige diagnose te horen. Huichelachtig en zelfs cynisch geeft de verteller commentaar: “Liever laat ze zich door mij geruststellen, haar geduldige echtgenoot. En terecht.”

Hij is vooral benieuwd in welke organen zich de uitzaaiingen zullen openbaren. De longen? Lever (“dan wordt ze langzaam geel, een vet kuikentje op weg naar de slacht...”) Of toch haar hersenen? Ook plukt hij korrels van de moedervlek, legt die op een theelepeltje, en houdt de gasaansteker erboven. De korrels schroeien weg en hij ruikt een geur die doet denken aan “wierook van lotusbloemen”.

Achter zijn motief om haar “dood te krabben” liggen opeengestapelde gevoelens van verwijt en zelfs wraak. Het zijn de troosteloze, weggegooiden huwelijksjaren waarbij de gedachten uitgaan naar de woorden die Max Frisch over zichzelf schrijft in zijn korte, autobiografische roman *Montauk*: “Er is een huwelijk voor nodig wil hij een monster worden.” [3]

Wat wringt is de frictie tussen het leven dat hij leidt en het leven dat hij niet heeft geleid. Het echtpaar is kinderloos. Het beschuldigende vingertje gaat richting echtgenote: “uiteindelijk legde ze zich neer bij haar falen”. Een scheiding is niet aan de orde wat hem betreft, en derhalve krijgt het melanoom met zijn “reebruine oogjes en roze kapje” iets obsessiefs, als de hunkering naar een kind dat zich alsmaar niet aandient. Hij wordt ongeduldig vanwege de uitblijvende “aanwijzingen dat onder haar huid dood en verderf heerst. (...) Voor een melanoom aan zijn zegetocht begint, kunnen er blijkbaar jaren verstrijken” terwijl de moedervlek allengs in lagen omhoog groeit, als “kruisend ijs”. Parallel aan dit proces vindt hij zijn vrouw, paradoxaal genoeg, steeds mooier worden: “ter dood veroordeelde vrouwen worden aantrekkelijker, las ik in de memoires van een Koreaanse seriemoordenaar” en heeft hij woeste seks met haar.

De moedervlek oogt smerig: “een gelooid donkerbruine moerbeachtige vleesiglo probeert een dikke meikever te baren.”



Uiteindelijk slaagt zijn plan en diagnosticeert de huisarts een melanoom met metastasen in maag, longen en ruggenwervel. Men hoogt de morfine op tot “esoterische dimensies”.

De vrouw wenst thuis te sterven maar daar wil de verteller niets van weten, ze moet naar een hospice: “In mijn huis sterven geen vrouwen. Mijn huis wordt een tempel van hedonisme en levenslust, geen mortuarium.”
“Nog een week”, zo luiden de slotwoorden van het verhaal.

FILOSOFIETROOST

Het verhaal is barok, brutaal en bombastisch; een soort literair schreeuwen omwille van de schreeuw. Dautzenberg is het *enfant terrible* van de Nederlandse letteren, altijd wil hij bruuskeren en choqueren. Ook in het maatschappelijk debat. Zo stond hij zichtbaar voor heel Nederland (‘Verlossing door nierdonatie’) anoniem een van zijn nieren af en werd hij ostentatief lid van pedofielenvereniging Martijn (“Ik vind dat mensen beoordeeld moeten worden op hun daden, niet op hun dromen”, aldus liet hij weten in een interview met zichzelf). [4] Zijn novelle is een stuitende leeservaring, al is het volgens mij ondenkbaar dat iemand een moedervlek tot melanoom kan krabben. Het krabwerk zal hooguit bijdragen aan de verlittekening van de moedervlek. Veel waarschijnlijker is dat zijn vrouw al een melanoom had dat hij met zijn gekrab erger maakte. Eens te meer blijken medische verwoording en literaire verbeelding van ziekte zich tot elkaar te verhouden als “koele minnaars”, aldus Sofie Vandamme in haar proefschrift. [5] De architect-verteller weigert zijn lot te accepteren (een ongelukkig huwelijk), schuift achteloos en moeiteloos de eigen verantwoordelijkheid daarvoor terzijde, en kiest voor de agressieve uitweg: moord met melanoom. Wraak heet zoet te zijn, wraak is echter veeleer een vorm van zelfontluistering.

Welke route kiest Hertzfeld in de roman van Yalom, een auteur die zelf psychiater is, maar geen groot stilist? In het jaar dat hem nog rest, stort hij zich volledig op zijn groepstherapeutische praktijk – waar hij sinds de dood van zijn vrouw helemaal voor leeft. Daarbij betreft hij ook een voormalige patiënt. Yalom wisselt de hoofdstukken over Hertzfeld, de voormalige patiënt en de therapiegroep af met stukjes biografie van Schopenhauer. Alle hoofdstukken hebben een citaat van Schopenhauer als motto. Toch is het niet diens filosofie die hem verder brengt. In het zoeken naar antwoorden op zijn levensvragen stuit Hertzfeld op het werk van een andere filosoof, Friedrich Nietzsche. Eén zin (uit *Aldus sprak Zarathoestra*) blijft hangen. Die bezorgt hem de gehoopte zingeving: “Om ‘zo was het’ te veranderen in ‘zo heb ik het gewild’ – alleen dat zal ik een verlossing noemen.” Anders gezegd: Hertzfeld moet een keuze maken. En voor alles zijn lot aanvaarden. Leef je leven, in plaats van geleefd te worden. Nietzsche vervolgt: “Zou je het leven zoals je het geleefd hebt tot in de eeuwigheid precies zo willen prolongeren?” Een gewetensvraag die het levenspad van meniggeen kruist.

Die boodschap doet Hertzfeld besluiten ook in zijn laatste levensjaar als therapeut te blijven werken. Daar was hij met hart en ziel aan verknocht. Nietzsches grondhouding kan voor iedereen nuttig zijn. Om het in twee woorden van de grote filosoof samen te vatten: “Leef intens.” Dit is ook wat Alain de

Botton bedoelt met de troost van filosofie: “Tussen periodes van wroeten in het donker door moeten we immer trachten onze tranen in kennis om te zetten”. [6]

ZINGEVING

Met Dautzenbergs verteller denk ik dat iemands leven inderdaad in belangrijke mate wordt bepaald door de levens die hij of zij uiteindelijk niet heeft geleid. Of in de woorden van de Ierse grootmeester van het korte verhaal William Trevor: “Want we leven een leven van onvoltooid of nooit gevoerde gesprekken.” [7] Men leeft zodoende het leven dat resteert. Twee mensen in mijn omgeving zijn overleden aan een melanoom; geen van beiden met enige interesse in filosofie overigens. De eerste koos ervoor zijn gangbare bourgondische leven zo lang mogelijk voort te zetten, totdat hij zwalkend door hersenmetastasen letterlijk neerviel op het plein voor zijn huis om tot finale bedlegerigheid te geraken. De tweede, eveneens een man met een levensgenietende aanleg, stopte na het horen van de diagnose abrupt met alles wat hij graag deed, om uitsluitend nog met zijn ziekte bezig te zijn en erover te spreken. Ook met zijn vrouw. Op de vraag: ‘Hoe gaat het met je?’ volgde steevast als antwoord: ‘Ik krijg dan-of-dan de uitslag te horen.’ De houdingsverschillen tussen beide mannen zijn schrijnend. Het leven is zoveel rijker geschakeerd – in licht en donker – om louter te koersen op labuitslagen.

We worstelen allemaal met thema’s als ziek zijn, afhankelijkheid, aftakeling en doodgaan. Hoe daarmee om te gaan? Er is een diepe behoefte bij mensen om bij zulke vragen stil te staan, want het gaat om zingeving, het ontdekken van waarden en de invulling daarvan. Als weinig andere zaken dwingt ziekte tot nadenken over zingeving, heet het. Dat is mooi, maar je kunt er volgens mij beter eerder mee beginnen. Ik herhaal de woorden van Nietzsche die als neonletters oplichten uit de roman van Yalom: “Leef intens!” En hou vast aan wat het leven die intensiteit geeft.

LITERATUUR

1. Yalom ID. *De Schopenhauer-kuur. Balans, Amsterdam 2007* [Vertaling: Hannah Jansen].
2. Dautzenberg AHJ. *Lotusbloemen. In: En dan komen de foto's. Atlas/Contact, Amsterdam 2014:13-29.*
3. Frisch M. *Montauk. Meulenhoff, Amsterdam 1976:109* [Vertaling Hans W. Backx].
4. Dautzenberg AHJ. *A.H.J. Dautzenberg. In: En dan komen de foto's. Atlas/Contact, Amsterdam 2014:299.*
5. Vandamme S. *Koele minnaars – Medische verwoording en literaire verbeelding van ziekte in verhalen. Acco, Leuven/Voorburg 2007.*
6. De Botton A. *De troost van filosofie. Atlas, Amsterdam/Antwerpen 2000:227* [Vertaling: Tjadine Stheeman].
7. Trevor W. *Heilige beelden. Meulenhoff, Amsterdam 2006* [vertaling Sjaak Commandeur].

CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg

E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl



Pulserende bloeding bij excisie zwellung voorhoofd

L.H. Rijsman¹, G. Liebrechts-Akkerman², J.C. van der Molen³



Figuur 1. Foto met op het voorhoofd links de zwellung, twee weken voor excisie genomen. (Afgedrukt met toestemming van belanghebbende)

Een 36-jarige man kwam naar de huisartsenpraktijk, nadat er in een half jaar, na een kopstoot bij het voetballen, een langzaam groeiende zwellung op het voorhoofd links was ontstaan. Vanwege het cosmetisch aspect wilde meneer de zwellung laten verwijderen. Het betrof een solitaire, ronde, niet-pulserende, mobiele, huidkleurige, subcutane nodus van 2,5 cm in doorsnee (figuur 1). Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een georganiseerd hematoom; een lipoom leek vanwege de locatie minder waarschijnlijk. Bij een poging tot excideren ontstond er al snel een hevige, pulserende bloeding die moeilijk te stelpen was. Na drie kwartier vrijprepareren van de zwellung en onderbinden van de gevonden arterie met hulp van een collega-huisarts lukte het de bloeding te stelpen. Bij histopathologisch onderzoek van het excisiepreparaat bleek dat het ging om aanwezigheid van een middelgrote arterie met een nauwverwante, scherp-begrensde laesie. De laesie bestond uit proliferatie van kleine vaten van capillair formaat, bekleed met eenlagig plomp endotheel, passend bij een epithelioïd hemangioom (figuur 2).

In dit geval was er nauwelijks ontstekingsinfiltraat aanwezig, dit wordt vaak wel gezien.

Een epithelioïd hemangioom is een benigne tumor die in circa 60% dichtbij een middelgrote arterie of vene ontstaat, veelal als reactie na een trauma. Door trauma aan het voorhoofd ontstaat vaker een epithelioïd hemangioom, aangezien hier weinig beschermend weefsel aanwezig is. Het is daarom belangrijk om bij patiënten met een traumageassocieerde zwellung op het voorhoofd bewust te zijn van mogelijke vasculaire proliferatie dichtbij een arterie of vene; excisie hiervan kan leiden tot een hevige bloeding. Bij twijfel kan eventueel gebruik worden gemaakt van doppler- of duplexonderzoek.

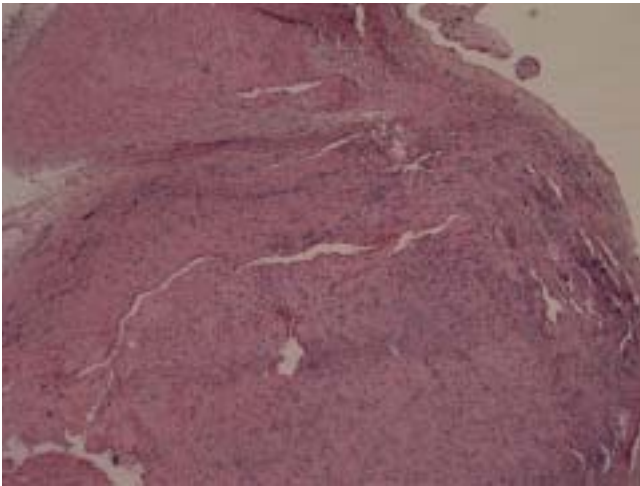
DIAGNOSE

Epithelioïd hemangioom uitgaande van de a. temporalis superficialis.

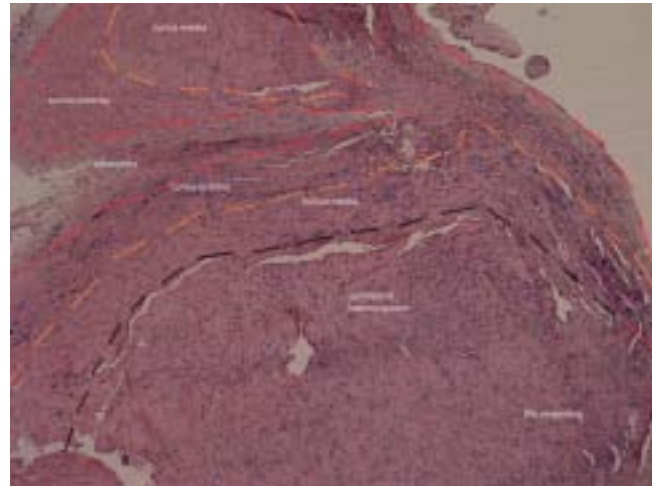
¹ BSc geneeskunde, Huisartsenpraktijk Vogelplein, Amersfoort

² Klinisch patholoog, afdeling Klinische Pathologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

³ Huisarts, Huisartsenpraktijk Vogelplein, Amersfoort



Figuur 2a. Histologisch beeld van het excisiepreparaat met een epithelioïd hemangioom, omgeven door de tunica media en tunica externa van de a. temporalis superficialis (microscopische vergroting: 50x).



Figuur 2b. Schematische weergave van het histologisch beeld van het excisiepreparaat.

SUMMARY

A 36-year-old man presented with a mass on the left side of his forehead, caused by an epithelioid haemangioma of the superficial temporal artery. Excision of the tumour resulted in a severe pulsatile bleeding.

CORRESPONDENTIEADRES

Lucas Rijsman

E-mail: l.h.rijsman@students.uu.nl



Het roer gaat om

Kees-Peter de Roos¹, Colette van Hees²

Het nieuwe kabinet heeft gemeend de zorg te laten aansturen door maar liefst drie bewindspersonen. De aangetreden ministers (een van VWS en een voor VWS) en staatssecretaris zijn alle drie oud-wethouder. Wethouders zijn in het algemeen gewend om in hun gemeenten dingen in beweging te brengen. Dat zou volgens sommigen kunnen betekenen dat er in deze kabinetsperiode meer focus komt op concrete werkafspraken met koepels en vakverenigingen dan op grote stelselwijzigingen.

Een aantal aanpassingen in het beleid krijgen inmiddels meer vorm. De overheid wil vijf hoofdlijnenakkoorden bereiken, te weten: 1. medisch specialistische zorg (MS), 2. huisartsen- en multidisciplinaire zorg, 3. wijkverpleging, 4. GGZ en 5. 'paramedie'.

In het hoofdlijnenakkoord MS staat dat de groei met 1,9 miljard euro wordt afgeremd. Tegelijkertijd stijgen de kosten van de Zorgverzekeringswet met acht miljard van 48,6 naar 56,3 miljard euro. Die stijging heeft overigens vooral te maken met de toegenomen kosten van nieuwe technologie.

Thema's zullen zijn:

- continuering van de beweging van zorg van tweede naar eerste lijn;
- meer aandacht van zorgprofessionals voor uitkomsten: uitkomsttransparantie;
- meer gelijkgerichtheid in het ziekenhuis, stimuleren loondienst en participatie, zonder dat de overheid hierin een keuze zal opleggen;
- beheersing van de kosten van genees- en hulpmiddelen: scherpe inkoop en herberekening van het GVS en verbetering van de palliatieve zorg.

(ONT)REGELING

Daarnaast wil men werk maken van drie zogenoemde sectoroverstijgende thema's: zorg op de juiste plek, zorgbrede arbeidsmarktagenda en verminderen van regeldruk. Ook die thema's zijn niet nieuw, maar dat dit laatste nu officieel zo hoog op de politieke agenda staat, is wel te danken aan enkele lawaaimakende huisartsen, verenigd in de actiegroep: Het Roer Moet Om.

Inmiddels is ook de FMS aan de slag gegaan op dit onderwerp. Een recente enquête van de FMS en de VvAA met als titel *(Ont)regel de zorg*, waaraan 3.000 medisch specialisten deelnamen, liet zien dat de gemiddelde dokter in het ziekenhuis 40% van zijn of haar tijd besteedt aan verslaglegging en andersoortige administratie. Ook zijn er door de FMS 5.000 voorbeelden verzameld van onnodige administratieve handelingen, variërend van steeds weer een machtiging uitschrijven voor



een hulp- of geneesmiddel tot invullen van registraties voor ziekenhuisaccreditatie waarvan doel en middel niet meer van elkaar zijn te scheiden.

PAARSE KROKODILLEN; EEN OPROEP

Het is goed te zien dat ook medisch specialisten een geluid laten horen over de dichtgeslibde regelgeving en daar kennelijk onlosmakelijk aan verbonden administratieve rompslomp. Het is ook goed te zien dat de FMS hier het voortouw neemt, maar het is pas echt goed wanneer wij als professionals komen met concrete voorbeelden van paarse krokodillen in de zorg van alledag. Hoe concreter hoe beter. Wij roepen u op om voorbeelden te melden - voor half februari - aan het bureau van de NVDV. De verzamelde voorbeelden zullen op 8 maart worden aangeboden aan de minister (of zijn plaatsvervanger). U ontvangt/ontving in januari een enquête die betrekking heeft op administratieve lasten en capaciteitsplanning. Hierin kunt u uw concrete voorbeelden kwijt. Wij vragen u allen om deze in te vullen. U kunt daarnaast alles wat in u opkomt mailen aan de NVDV (secretariaat@nvdv.nl). Het is nu de kans om het ijzer te smeden. Opdat het initiatief Het Roer Moet Om verandert in Het Roer Gaat Om.

CORRESPONDENTIEADRES

secretariaat@nvdv.nl

¹ Voormalig bestuursvoorzitter NVDV

² Bestuursvoorzitter NVDV



Met bewondering, verbazing en diep respect

Erelidmaatschap voor dr. Henk Sillevius Smitt

Prof. dr. Suzanne Pasmans, mede namens de Domeingroep Kinderdermatologie en de Werkgroep Genodermatosen

Tijdens de Algemene Ledenvergadering in Maastricht werd op 1 december 2017 dr. Henk Sillevius Smitt tot erelid van de NVDV benoemd, vanwege zijn vele verdiensten voor de NVDV en het vak (kinder)dermatologie. Suzanne Pasmans sprak de laudatio uit. Na afloop nam de zichtbaar ontroerde Henk een staande ovatie in ontvangst.



Voorzitter Kees-Peter de Roos overhandigt de oorkonde aan Henk Sillevius Smitt.

Na je geneeskundestudie te hebben afgerond in Rotterdam, heb je in 1983 je opleiding tot dermatoloog volbracht aan het Binnengasthuis en het AMC. Sindsdien ben je in dat universitair medisch centrum (nu AMC-VU geheten) werkzaam met als aandachtsgebied kinderdermatologie. De toelating tot die afdeling Kindergeneeskunde heb je zelf afgedwongen door

een publicatie samen met kinderartsen (Ned Tijdschr Geneeskd 1984(128)9:401-4). Van meet af aan heb je je vakkennis uitgedragen. En wij allen kennen jouw edities voor de eerste lijn waarmee menig dokter in Nederland is geschoold. Ook bestuurlijk ben je altijd actief geweest als bestuurslid van de European Society of Pediatric Dermatology (ESPD, in 1984 opgericht) en van de Werkgroep Genodermatosen. In 1986 stond je aan de wieg van de eerste bijeenkomst van de Kinderdermatologiegroep Nederland.



Suzanne Pasmans spreekt de laudatio uit.

En 'tussendoor' ben je in 1992 gepromoveerd op het onderwerp *Dermatologische en immunologische aspecten van aangeboren immuunafwijkingen*. Een onderwerp waarover je geregeld internationale presentaties hebt gegeven.

Ook speelde je een belangrijke rol bij de oprichting van de Domeingroep Kinderdermatologie van de NVDV. Daarnaast was je medeorganisator van meerdere congressen zoals het wereldcongres genodermatosen, de ESPD en de Spinoza-leerstoel.

Het was dan ook niet verbazingwekkend dat je voor je bijzondere inzet binnen de kinderdermatologie in 2006 de LEO Dermatology Award kreeg.

Daar hield het niet mee op want Henk besloot in 2016 nog een mini MBA-zorgmanagement te doen bij Nyenrode Business University. Een man met vele levens. En dat is ook letterlijk zo.

EXTRA KOFFER

Beste Henk, je collegae in het land hebben je al die jaren met veel bewondering, vol verbazing en diep respect voor al je kennis en liefde voor de kinderdermatologie gevolgd ondanks dat jij, Hilda en je gezin geregeld werden geconfronteerd met grote tegenslagen door je ziekte. Wij zagen alleen dat er een extra koffer met pillen meeging naar een congres. Of dat je even wegdook om een biomarker te checken of een handvol pillen in één keer in te nemen. Je bleef doorgaan met passie en liefde voor je vak. Velen hebben genoten van je didactische eigenschappen en je kennis betreffende de kinderdermatologie en genodermatosen. Ook zette jij je altijd volhardend in - deels voor en deels achter de schermen - voor belangrijke zaken zoals de vergoeding van ureumzalven. Vaak omarm je vernieuwing, soms kun je daar flink over mopperen en die verandering deels belemmeren. Het leuke is dat je daarmee geconfronteerd mag worden! En jij kunt dat maken bij mensen en dat is mooi. Zo is het evenzeer mooi om te ontdekken dat je voor zovelen van ons een mentor bent geweest.

Beste Hilda, ook jou willen we danken dat jij het mogelijk hebt gemaakt dat Henk al die jaren, op deze wijze, met zijn liefde voor het vak kinderdermatologie bezig heeft kunnen zijn. Jij hebt hem altijd, samen met jullie kinderen, Josephine en Willem door dik en dun gesteund.

Henk, binnen de kinderdermatologie heb je voor altijd je positie verworven door wie je bent als mens en als professional. Veel dank hiervoor.

Namens de NVDV willen we jou, Hilda, Josephine en Willem veel sterkte toewensen en nog vele gelukkige en dierbare momenten samen.

Standpunt brodalumab en guselkumab Domeingroep Inflammatoire Dermatosen

De Domeingroep Inflammatoire Dermatosen van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is van mening dat de IL17-remmer brodalumab (Kyntheum) en de IL23-remmer guselkumab (Tremfya) moeten worden toegevoegd aan het behandelarsenaal voor patiënten met plaque psoriasis. Gezien de recente registratie door de EMA en goedkeuring voor vergoeding van de NZA ontbreken brodalumab en guselkumab nog in de huidige richtlijn, maar zullen hieraan worden toegevoegd.

Deze middelen kunnen een belangrijke aanvulling zijn van het huidige behandelarsenaal, geregistreerd en geïndiceerd voor volwassen patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis, die in aanmerking komen voor systemische therapie. Daarbij is ook belangrijk dat het advies van de Richtlijn Psoriasis 2017 als volgt luidt:

Advies voor keuze voor behandeling bij patiënten met psoriasis: De werkgroep is van mening dat biologics en het oraal

immuunmodulerend middel apremilast verantwoord ingezet moeten worden, mede gezien de hoge kosten. De huidige labels van de middelen adalimumab, secukinumab, ixekizumab en ook voor brodalumab en guselkumab zijn minder stringent voor volwassen patiënten dan van de overige biologics en apremilast. De werkgroep raadt desondanks aan om patiënten met matig tot ernstige psoriasis in aanmerking te laten komen voor behandeling met biologics en/of apremilast bij falen van, intolerantie of contra-indicatie voor UV en een of meerdere conventionele systemische therapieën. Bij hoge ziekteactiviteit, contra-indicaties en/of prognostische ongunstige kenmerken kan van dit advies afgeweken worden met vastlegging van de overwegingen. De arts en patiënt dienen gezamenlijk (*shared decision making*) steeds weer een keuze te kunnen maken voor de best passende behandeling. Daarom is het belangrijk dat alle behandelingen beschikbaar zijn.

Dermatologendagen 2018



Nieuwe locatie dit jaar: Westergasfabriek, Amsterdam

www.nvdv.nl

Programma

DONDERDAG 22 MAART 2018

08.45 Ontvangst en registratie

09.25 Welkom
Prof. dr. T.E.C. (Tamar) Nijsten, Erasmus MC, Rotterdam

Haren

Voorzitters: Marcel Bekkenk / Marcel Pasch

- 09.30 (Gebrek aan) evidence bij female pattern hair loss
Drs. E.J. (Esther) van Zuuren, LUMC, Leiden
- 09.50 Non-scarring alopecia: diagnosis and treatment
Dr. R. (Ramon) Grimalt, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain
- 10.20 Cicatriciële alopecie: diagnostiek, histopathologie en behandeling
Prof. dr. R. (Rick) Hoekzema, VUmc, Amsterdam
- 10.40 Dermatoscopie bij alopecie: een handige tool
Drs. P.K. (Petra) Dikrama, Erasmus MC, Rotterdam

11.00 Koffiepauze

Oncologie I

Voorzitters: Cees Tensen / Tamar Nijsten

- 11.30 Huidkankerzorg bij ouderen
Dr. S.F.K. (Satish) Lubeek, Radboudumc, Nijmegen
- 11.50 RCT in behandeling van actinische keratose
Dr. K. (Klara) Mosterd, MUMC+, Maastricht
- 12.10 Confocale microscopie en niet-invasieve diagnostiek huidtumoren
Dr. M.A. (Malou) Peppelman, Radboudumc, Nijmegen
- 12.30 Plus- en minpunten van substitutie van zorg
Prof. D. (Dirk) Ruwaard, Health Services Research, Maastricht

13.00 Lunchpauze

14.00 Looking back NVED: From research to clinic
Dr. D.J. (DirkJan) Hijnen, Erasmus MC, Rotterdam

Infectie

Voorzitters: Marieke Seyger / Elodie Mendels

- 14.30 Schimmels in de dermatologie
Prof. dr. G.S. (Sybren) de Hoog, Westerdijk Fungal Biodiversity Institute, Utrecht
- 14.50 Directe diagnostiek
Dr. A.P.M. (Sjan) Lavrijsen, LUMC, Leiden
- 15.10 Infecties van de neonat
Dr. M.A. (Pina) Middeldkamp-Hup, AMC, Amsterdam
- 15.30 Herpes Zoster: news for daily clinical practice
Dr. S. (Sinead) Langan, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londen, UK

16.00 Theepauze

16.30 ALV NVDV

17.25 Uitreiking Gouden & jonge Leeuw

17.30 Borrel

19.00 Diner / Avondprogramma

VRIJDAG 23 MAART 2018

08.30 Ontvangst en registratie

Oncologie II

Voorzitters: Marjon Pasmooij / Irma Wisgerhof

- 09.00 Chemopreventie van huidkanker
Dr. E.I. (Elsemieke) Plasmeijer, ADZ / Erasmus MC, Goes / Rotterdam
- 09.20 Afspraken rond Mohs chirurgie in Nederland
Dr. J.B. (Jorrit) Terra, Isala, Zwolle
- 09.40 Mohs micrografische chirurgie bij het plaveiselcelcarcinoom
Dr. R.R. (Renate) van den Bos, Erasmus MC, Rotterdam
- 10.00 Nieuwste ontwikkelingen behandeling melanoom
Dr. R.H.T. (Rutger) Koornstra, Rijnstate, Arnhem

10.30 Koffiepauze

Anogenitale dermatologie

Voorzitters: Sue Gibbs / Maureen Jonker

- 11.00 V.I.N.: classificatie en behandelopties
Dr. M. (Marc) van Beurden, NKI-AvL, Amsterdam
- 11.20 Multicentre trial: behandeling van anogenitale M. Paget met imiquimod
Dr. K.A.P. (Kim) Meeuwis, Radboudumc, Nijmegen
- 11.40 HR anoscopie
Prof. dr. H.J.C. (Henry) de Vries, AMC, Amsterdam
- 12.00 Lichen sclerosus en lichen planus van de vulva: wat zijn de verschillen?
Drs. C.L.M. (Colette) van Hees, Erasmus MC, Rotterdam

12.30 Lunchpauze

Afsluitend blok

Voorzitters: Phyllis Spuls / Tamar Nijsten

- 13.30 Looking back on clinical highlights
Prof. dr. M.H. (Maarten) Vermeer, LUMC, Leiden
- 14.00 Breaking News 1 (NVED)
- 14.15 Breaking News 2 (NVED)
- 14.30 Over het filosofisch belang van een mooie huid
M. (Menno) de Bree, medisch filosoof
- 15.00 Afsluiting
Prof. dr. T.E.C. (Tamar) Nijsten, Erasmus MC, Rotterdam

Tot 1 februari 2018
inschrijven met 33% korting!

Voor verdere informatie en inschrijving:
www.congresscare.com



Kunst kijken verbetert observatievermogen

S.M.E. Merckelbach¹, R.I.F. van der Waal², M.B. Crijns³

Observeren is een vaardigheid die iedere arts zou moeten beheersen. Dit geldt a fortiori voor de dermatoloog met diens sterk visueel georiënteerde vak. Door de snelle ontwikkelingen op het gebied van laboratoriumtesten, beeldvorming en andere diagnostische technieken, lijkt de huidige arts zijn of haar observationele vaardigheden minder te (hoeven) gebruiken. Toch blijft goede observatie wel degelijk van belang. Een diagnose kan door scherp observatievermogen sneller, goedkoper en ook met meer zekerheid gesteld worden. [1]

Gedurende zowel de geneeskundestudie als de medisch specialistische opleiding ligt de focus hoofdzakelijk bij het analyseren van pathofysiologische mechanismen op basis van medische kennis, en is er minder aandacht voor het aanleren van observationele vaardigheden. [2,3] Daardoor ontwikkelen veel artsen pas laat in hun loopbaan, na jaren van klinische ervaring, hun observerende oog. [4] Uiteraard is patroonherkenning binnen de geneeskunde belangrijk, maar een arts zal moeten teruggrijpen naar de basis wanneer geen patroon wordt herkend: observeren wat hij of zij ziet. In situaties waarin de arts voor een onbekend ziektebeeld zonder een duidelijk patroon komt te staan gaat het daarom in eerste instantie om observeren, en pas daarna om analyseren en classificeren.

OVEREENKOMST GENEESKUNDE EN DE KUNST

Ooit zei kunsthistoricus professor Henri van de Waal over de kunst en de geneeskunde: "De werkzaamheid van een speurend oog, geoefend in de registratie van minieme verschillen in kleur en vorm is de allereerste gemeenschappelijke factor in deze verwantschap van overigens zo ver uiteen gelegen takken van wetenschap." [5] Daarbij omschrijft hij dat in beide disciplines een verhoogde trap van geestelijke activiteit nodig is om iets te kunnen herkennen of te onderscheiden van wat men nog nooit eerder gezien heeft.

In werkwijze hebben beide vakgebieden daarom ook iets gemeen: eerst observeren, dan analyseren en classificeren. Neurowetenschappers geloven dat door het bewust oefenen van nieuwe vaardigheden verbindingen in de hersenen worden gemaakt en herschikt. Door deze training worden stappen en handelingen steeds meer geïnternaliseerd. Daarmee wordt

het proces van observatie, analyse en classificatie uiteindelijk een onbewuste competentie die in een automatisme uitmondt. [6] Het zou dan ook mogelijk moeten zijn om de vaardigheid van het observeren door oefening aan te leren via kunst en vervolgens als arts toe te passen.

ARTSEN LEREN OBSERVEREN VIA KUNST

Irwin Braverman, hoogleraar dermatologie aan Yale School of Medicine, bemerkte in 1997 dat dermatologen in opleiding tijdens de 'grote visite' moeite hadden om subtiele kenmerken in huidlaesies van patiënten waar te nemen en te omschrijven. [1] Braverman bedacht dat observationele vaardigheden misschien beter konden worden bijgebracht door te oefenen met een visueel onbekend object, zodat er aandacht zou zijn voor verfijnde details. Omdat we zo gewend zijn te kijken naar anderen, hebben we -onbewust- filters die het normale uit ons bewuste filteren en focussen we ons op het afwijkende. [1] Dit perceptieve filter vormt eenieder op basis van zijn of haar eigen ervaringen. Wanneer een visueel onbekend object -zoals kunst- wordt gebruikt om het observeren te trainen, is er minder sprake van dat onbewuste filter. Braverman ging met dermatologen in opleiding naar Yale Centre for British Art. Aan hen werd gevraagd een verhalend schilderij te bestuderen en uitgebreid te omschrijven. Vervolgens bemerkte Braverman in de eerstvolgende 'grote visite' al een enorme verbetering in de accuraatheid van patiëntomschrijvingen: zijn theorie leek te kloppen. [1]

Hierna deed professor Braverman eenzelfde test bij eerstejaarsmasterstudenten geneeskunde. Na het museumbezoek beschreven de studenten een afbeelding van een herpes zoster laesie zoveel zorgvuldiger, dat Braverman een studie opzette om wetenschappelijk te bewijzen dat beeldende kunst gebruikt kon worden om observationele vaardigheden aan toekomstige artsen te leren. [1] In 2001 werden de resultaten hiervan in JAMA gepubliceerd. [4] Wat bleek: vóór aanvang van de cursus omschreven deelnemers foto's van patiënten op vergelijkbare wijze als de controlegroep. Ná de kunstobservatiecursus waren de omschrijvingen van de deelnemers echter significant beter dan die van de controlegroep. Om die reden is de cursus sinds 2002 verplicht geworden voor alle eerstejaarsmasterstudenten geneeskunde aan Yale University

¹ Destijds, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam, thans: McKinsey

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Tergooi MC, Hilversum/Blaricum

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

School of Medicine. Kort daarna volgde introductie van vergelijkbare cursussen op verscheidene andere Amerikaanse *medical schools*. Ook een studie naar het effect van de *Training the Eye*-cursus van Harvard Medical School toonde dat geneeskundestudenten die de cursus volgden na afloop meer en gedetailleerdere observaties deden. [7]

In Nederland introduceerde de Radboud Universiteit Nijmegen recentelijk een masterclass *De kunst van kijken en zien voor de medische professie* voor geïnteresseerde studenten geneeskunde en biomedische wetenschappen. Deelnemende studenten en de onderwijzende kunstenaars zijn enthousiast. [8,9] De eerste onderzoeksresultaten naar het daadwerkelijke effect moeten nog volgen. [9] Ook het Erasmus MC in Rotterdam heeft sinds enkele jaren een college *De kunst van het kijken* in het studieprogramma van tweedejaarsgeneeskundestudenten opgenomen om observatievaardigheden te oefenen, en op andere geneeskundefaculteiten worden vergelijkbare cursussen ontworpen. [10]

STUDIES NAAR HET EFFECT VAN KUNSTOBSERVATIE

Inmiddels is er redelijk wat onderzoek gedaan naar de effecten van kunstobservatiecursussen bij geneeskundestudenten. Het bewijsniveau hiervan is helaas vaak beperkt, omdat studies niet letten op vertaling van de resultaten naar de kliniek en het effect op lange termijn. Een literatuurreview van Perry et al. bekeek verschillende studies en constateerde dat *literature-based interventions en performing arts-based interventions* positieve effecten leken te hebben op de houding van geneeskundestudenten, waar *visual arts-based interventions* de observationele vaardigheden verbeterden. [11] Ook het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* publiceerde enkele jaren geleden een literatuuronderzoek naar het effect van kunstobservatie op de observationele vaardigheden van medisch studenten. [2] Alle zeven geïnccludeerde artikelen lieten positieve effecten van kunstobservatie zien. De 'positieve effecten' die onderzocht werden verschilden van verbetering in de algemene of gedetailleerde waarneming tot toename van patroon- en emotieherkenning. Helaas is door methodologische tekortkomingen van alle zeven studies de kracht van het bewijs beperkt. Bovendien zijn de studies lastig te vergelijken door de uiteenlopende onderzoeksmethoden. Toch wijzen de bevindingen van beide literatuurreviews voorzichtig in de richting dat kunst kijken de observatievaardigheden van geneeskundestudenten gunstig beïnvloedt.

Binnen geneeskunde
is dermatologie bij uitstek
het specialisme waarin
observeren van groot belang is.

KUNSTOBSERVATIE VOOR DERMATOLOGEN

Hoewel het aanvankelijke idee van kunstobservatie is ontstaan op Yale bij dermatoloog Braverman, is vervolgens het concept voornamelijk toegepast en onderzocht bij geneeskundestudenten. Daarom was -tot voor kort- niets bekend over het gebruik van kunstobservatie voor dermatologen in opleiding. Onlangs publiceerde de *British Journal of Dermatology* een onderzoek waarin het effect van beeldende kunst op observationele vaardigheden van dermatologen in opleiding werd geëvalueerd. [12] Dermatologen in opleiding van het Harvard Combined Dermatology Training Program kregen gedurende een periode van twee maanden een cursus in *Visual Thinking Strategies* (VTS). Dit is een methode voor observatie van beeldende kunst waarbij door middel van drie open vragen wordt geprobeerd een kunststuk beter te begrijpen: 1. Wat is er aan de hand in dit kunstobject?; 2. Wat zie je waardoor je dat zegt?; en 3. Wat kunnen we nog meer vinden? [13,14] Na het volgen van de cursus was het aantal observaties dat de deelnemende dermatologen in opleiding deed significant hoger (28,7 vs. 33,1, $p = 0,038$). Dit gold voor zowel observaties van patiëntcasussen als schilderijen. [12]

Binnen de geneeskunde is dermatologie bij uitstek het specialisme waarin observeren van groot belang is. De drie open vragen die bij de VTS-methode over het schilderij gesteld worden, raken aan de PROVOKE-structuur die binnen de dermatologie in Nederland wordt gebruikt om huidafwijkingen te omschrijven. PROVOKE is een acroniem waarbij de plaats (P), rangschikking (R), en verdeling (V) van de huidafwijking(en) over het lichaam, én de omvang (O), vorm (V), omtrek (O), kleur (K) en efflorescentie (E) van de huidafwijking(en) worden omschreven. De PROVOKE-structuur is bedoeld om op een systematische manier te omschrijven wat de arts ziet, zonder daar al meteen een diagnose of oordeel op te plakken. Hierdoor wordt de dermatoloog gedwongen eerst te observeren. Deze structuur werd voor het eerst omschreven in de derde druk van *Dermatovenereologie voor de eerste lijn*. [15] Er bestaat voor zover bekend geen Engels acroniem voor deze methodiek en er is geen wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van de PROVOKE-structuur.

Op eenzelfde manier als in de dermatologie, zou de PROVOKE-structuur gebruikt kunnen worden om een schilderij op een systematische manier te observeren. De Amerikaanse kunsthistorica Amy Herman gebruikt bijvoorbeeld de hoofdvraag "What am I seeing here?" om middels kunst onder anderen dokters, FBI-agenten en managers de kunst van het observeren bij te brengen. In haar boek *De kunst van het observeren* laat Herman zien hoe je door beter te observeren en aandachtiger te kijken, gedachten kunt ordenen, strategisch en kritisch kan denken, betere besluiten kunt nemen en meer empathisch kunt zijn. Dat zijn stuk voor stuk ook belangrijke vaardigheden bij uitoefenen van het artsenvak. Herman probeert haar lezer door kunst te kijken deze vaardigheden in een viertal stappen aan te leren: beoordelen, analyseren, formuleren en aanpassen. Die strategische opbouw zou met enige creativiteit -het gaat hier per slot van rekening om kunst- omgebouwd kunnen worden naar een PROVOKE-acroniem:

P: Neem Pauze. Stel jezelf vragen en denk na wat het Plot -oftewel het onderwerp- van het schilderij is. Probeer eventueel om meerdere pauzes van verschillende lengte te nemen, tussen de 1 à 3 minuten. Hoeveel meer ontdek je dan?

R: Wat is de Relatie van de afgebeelde personen of objecten? Bedenk hierbij dat er relaties kunnen bestaan op verschillende niveaus, bijvoorbeeld binnen het schilderij en naar de buitenwereld toe.

O: Het gaat hierbij om het Opsporen van details op het schilderij. Hoeveel objecten zie je, welke kleuren en vormen zie je, wat voor materiaal en texturen zijn er gebruikt, wat zijn de afmetingen van het schilderij?

V: Welke Vragen roept het schilderij na observatie bij je op? Bijvoorbeeld wanneer de dame op het schilderij eelt op haar handen heeft: zou dit door haar beroep komen en wat voor beroep zou zij dan hebben gehad?

O: Krijg Overzicht over de ontdekkingen die je hebt gedaan en probeer eventueel nog meer overzicht te krijgen door informatie over de schilder, de afgebeelde personen of het landschap te achterhalen.

K: Kom tot je K(c)onclusie en maak een samenvatting.

E: Evalueer met iemand anders wat je observaties waren en kom zo achter je vooroordelen of onbewuste filters.

Aan de hand van dit PROVOKE-acroniem kan een schilderij op een bewuste, objectieve manier omschreven en begrepen worden, net zoals de daadwerkelijke PROVOKE-structuur dit bewerkstelligt voor de beschrijving van een dermatose. Zo kan worden afgestapt van het automatisch zien -waardoor veel informatie ontgaat en wordt gemist- en getracht worden bewuster te gaan kijken. [16] We zullen hierna twee schilderijen als voorbeeld volgens de PROVOKE-structuur omschrijven.

Kunst leren observeren zou een interessante en creatieve manier kunnen zijn om (aankomend) artsen -en in het bijzonder dermatologen- observatievaardigheden bij te brengen.

Zie 2 voorbeelden van een PROVOKE-acroniem op de 4 pagina's hierna.

CONCLUSIE

Kunst leren observeren zou een interessante en creatieve manier kunnen zijn om (aankomend) artsen -en in het bijzonder dermatologen- observatievaardigheden bij te brengen. Om het daadwerkelijke effect van kunstobservatie aan te tonen zou een grotere studie moeten worden gedaan, verspreid over verschillende opleidingsklinieken, met een goede controlegroep en met evaluatie van langetermijneffecten. Toch hopen wij nu al (toekomstig) dermatologen te hebben overtuigd en te kunnen enthousiasmeren voor het kijken naar kunst om observationele vaardigheden te trainen.

LITERATUUR

1. Braverman IM. To see or not to see: How visual training can improve observational skills. *Clin Dermatol* 2011;29:343-6.
2. Elbert NJ, ten Cate TJ. Kunstobservatie in het medisch curriculum. Een literatuuronderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A6015.
3. Bardes CL, Gillers D, Herman AE. Learning to look: developing clinical observational skills at an art museum. *Med Educ* 2001;35:1157-61.
4. Dolev JC, Friedlaender LK, Braverman IM. Use of fine art to enhance visual diagnostic skills. *JAMA* 2001;286:1020-1.
5. van de Waal H. *Jaarboek van de Maatschappij der Nederlandse Letterkunde, 1959: p 111.*
6. Herman A. *De kunst van het observeren. Atlas Contact. 2016.*
7. Naghshineh S, Hafler JP, Miller AR, Blanco MA, et al. Formal art observation training improves medical students' visual diagnostic skills. *J Gen Intern Med* 2008;23:991-7.
8. NOS. *Hoe naar kunst kijken je een betere arts maakt. Zie: <http://nos.nl/op3/artikel/2102923-hoe-naar-kunst-kijken-je-een-betere-arts-maakt.html>. (geraadpleegd 08.09.2017)*
9. Broersen S. *Wat dokters van kunstenaars kunnen leren. Med Contact* 2017;35:16-8.
10. ErasmusMC. *Mondriaan in het curriculum. Zie: https://www.erasmusmc.nl/corp_home/corp_news-center/2015/2015-07/mondriaan.curriculum/ (geraadpleegd 08.09.2017)*
11. Perry M, Maffulli N, Willson S, Morrissey D. *The effectiveness of arts-based interventions in medical education: a literature review. Med Educ* 2011;45:141-8.
12. Huang JT, Reynolds SD, DiGiovanni Evans B, et al. *Fine arts curriculum improves observational skills of dermatology trainees: a pilot study. Br J Dermatol* 2016;175:815-7.
13. *Visual Thinking Strategies. <http://www.vtshome.org> (geraadpleegd 08.09.2017).*
14. Klugman CM, Peel J, Beckmann-Mendez D. *Art Rounds: teaching interprofessional students visual thinking strategies at one school. Acad Med* 2011;86:1266-71.
15. Everdingen JJE van, Sillevius Smitt JH, Starink TM, Horst HE van der. *Dermatovenereologie voor de eerste lijn. Bohn Stafleu van Loghum, 1986.*
16. Kahneman D. *Thinking fast and slow. Penguin Books, 2011.*

CORRESPONDENTIEADRES

Marianne B. Crijns

E-mail: mb.crijns@nki.nl



- P: Op het schilderij zien we een aantal mannen die een andere man- waarschijnlijk Jezus- vasthouden. Jezus ziet erg wit en lijkt levenloos te zijn, bovendien heeft hij een wond van een spijker in zijn rechterschoonvoet.
- R: De centraal afgebeelde persoon is Jezus die van het kruis wordt gehaald. Rondom Jezus zien we een aantal vrouwen die aangedaan lijken door wat zich afspeelt. Verder zien we twee mannen in harnas en twee kleine jongetjes. Ook staan er enkele mannen op de voor- en achtergrond.
- O: Wat betreft objecten zijn er twee ladders te zien die worden gebruikt om Jezus van het kruis af te halen. Qua kleuren valt op dat sommige personen erg bleek zijn geschilderd en anderen niet. Deze personen vallen door de witte kleur veel meer op. Daarnaast lijkt een van de twee jongetjes ziek te zijn: hij heeft een gezwollen linkerwang met een verband om zijn hoofd en het ziet er pijnlijk uit.

Het materiaalgebruik en de afmetingen van het schilderij kunnen niet goed beoordeeld worden omdat we het daadwerkelijke schilderij niet voor ons zien.

- V: Hoe kan het dat sommige personen zo bleek zijn afgebeeld? Zou dit bijvoorbeeld komen omdat het schilderij afgebeeld is in het maanlicht? Of wilde de schilder op deze manier de aandacht vestigen op deze personen?

Wie zou de vrouw zijn die zo duidelijk naar Jezus reikt?

Wat zou er aan de hand zijn met het zieke jongetje? Zou de bof de oorzaak zijn van zijn gezwollen wang en pijn?

- O: Het gaat om een schilderij van Pedro Machuca, genaamd *De kruisafneming* (El Descendimiento de la Cruz) uit 1547, dat in het Museo Del Prado in Madrid hangt. Het is waarschijnlijk dat de afgebeelde vrouw die naar Jezus reikt Maria Magdalena is. De diagnose van de bof (parotitis epidemica) is aannemelijk, omdat deze aandoening juist in die leeftijdscategorie voorkomt en kinderen destijds nog niet werden ingeënt tegen de bof.
- K: Op het schilderij zien we de kruisafneming van Jezus, met daarbij een aantal andere personen, onder wie Maria Magdalena en een jongetje met de bof.

E: -

*Omwille van het oefenen met de PROVOKE hebben we bewust informatie over het schilderij niet bovenaan gezet. Informatie schilderij 1: *Pedro Machuca (1490-1550), Spanje. De kruisafneming (1547), Museo del Prado, Madrid Spanje.*

Het materiaalgebruik en de afmetingen
van het schilderij kunnen niet goed beoordeeld worden
omdat we het daadwerkelijke schilderij niet voor ons zien.



P: Centraal op het schilderij zien we een man in kostuum die bij een vrouw in de mond kijkt. Daarnaast is een aantal andere personen zichtbaar.

R: De man in het kostuum kijkt waarschijnlijk in de mond van de vrouw omdat zij ziek is, of daar pijn heeft. Het zou dus kunnen gaan om een (tand)arts-patiëntrelatie. De personen links op het schilderij lijken te wachten, de oudere man rechts op het schilderij schrijft iets op. Het jonge knulletje op de voorgrond jaagt de kachel met een blaasbalg aan.

O: Er staan veel potten in de kasten in de kamer, het zou dus misschien wel een apotheek kunnen zijn. Daarnaast staan boven de deur ook twee potten en een schilderij. Het lijkt alsof er op het schilderij een liefdesscène wordt afgebeeld. Er staat midden in de kamer -een beetje in het niets- een plant. Het lijkt alsof er op het kacheltje iets in een ketel aan het opwarmen is.

V: Is de persoon in het kostuum op het schilderij een arts, tandarts of apotheker?
Speelt de geschilderde scène zich in een kasteel af?

Wat zou er met de vrouw aan de hand zijn? Heeft zij een plek links op haar bovenlip?
Zou er een kies moeten worden getrokken? Of heeft zij een andere ziekte in haar mond?

Wat zouden de mannen linksachter doen, wachten zij op hun beurt? Wat zou de man rechtsvoor doen, doet hij de boekhouding of schrijft hij een medicijn voor?

Waarom zou de plant zo pontificaal midden in de kamer in het schilderij geplaatst zijn?
Wil de schilder daar iets mee zeggen?

O: Het schilderij is in 1752 in Venetië geschilderd door Pietro Longhi en heet *De Apotheker* (Il Farmacista). Het is te bewonderen in de Galleria dell'Accademia in Venetië.

Het gaat hier om een typische achttiende-eeuwse apotheek. De assistent rechtsvoor schrijft een medicijn voor en de jongste assistent warmt een middeltje op. De plant in de kamer is een aloë vera en verwijst naar zijn helende werking. De jonge vrouw heeft een erg laag décolleté en zou -in die tijd zo afgebeeld- een prostituee kunnen zijn (zie ook de liefdesscène op het schilderij aan de wand). De diagnose is daarom hoogstwaarschijnlijk syfilis. Hierbij ontstaat -zoals dermatologen bekend- meestal een harde zweer op de plek waar voor het eerste contact is geweest met de syfilisspirocheet. Dit hoeft dus niet per se op de genitaliën te zijn, maar komt ook nogal eens voor op de lip of in de mond. In 1701 werd mercurium (kwikzilver) gebruikt als therapie, waarvan echter nooit genezende werking bewezen is. Het schilderij toont de vervaardiging van deze kwik op het kacheltje.

K: We zien een prostituee met een syfiliszweer op haar lip die wordt behandeld door een apotheker.
De mensen rondom dit tweetal zijn assistenten en wachtenden.

E: -

**Omwille van het oefenen met de PROVOKE hebben we bewust informatie over het schilderij niet bovenaan gezet.
Informatie schilderij 2: *Pietro Longhi (1701-1785), Italië. De apotheker (1752), Arte de Belle Arte, Venetië, Italië.*

Is de persoon in het kostuum
op het schilderij een arts, tandarts of apotheker?
Speelt de geschilderde scène zich in een kasteel af?



19th Annual scientific meeting of the Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie 1 and 2 February 2018

PROGRAMME

At the 19th annual scientific meeting of the NVED the ongoing scientific research in dermatology in the Netherlands will be presented.

PROGRAMME SUMMARY

Thursday 1 February 2018

09.30	-	10.15	Registration and welcome with coffee/tea
10.15	-	10.25	Opening by the chair of the NVED
10.25	-	11.55	Session I: Dermato-Oncology
11.55	-	13.00	Lunch
13.00	-	14.00	Guest Lecture by Prof. dr. Esther de Jong (AMC)
14.00	-	15.00	Session II: Immunology & Infection I
15.00	-	16.30	Poster and networking session I (with coffee/tea)
16.30	-	18.00	Session III: Clinical Studies
18.00	-	20.00	Drinks and Dinner
20.00	-	20.30	20 th general assembly of the NVED

Friday 2 February 2018

09.00	-	10.15	Session IV: Gene mutation & Function
10.15	-	10.45	Guest Lecture by Prof. dr. Elke de Jong (RUMC)
10.45	-	11.30	Poster and networking session II (with coffee/tea)
11.30	-	12:30	Session V: Immunology & Infection II
12:30	-	13:30	Lunch
13:30	-	14.00	Guest Lecture by Prof. dr. Rosalie Luiten (AMC)
14.00	-	15.00	Session VI: Skin Biology
15.00	-	15.15	Awards for best presentation and poster, selection breaking news
15.15	-		Closure

FULL PROGRAMME

THURSDAY 1 FEBRUARY 2018

09.30	-	10.15	Registration and welcome with coffee/tea
10.15	-	10.25	Opening by the chair of the NVED
10.25	-	11.55	Session I: Dermato-Oncology <i>Session chairs: Remco van Doorn, Klara Mosterd</i>
		1.	Nicolas Bastidas <i>LUMC</i> Whole-Genome Sequencing reveals recurrent DNA structural alterations in Primary Cutaneous CD8+ Aggressive Epidermotropic Cytotoxic T-Cell Lymphoma.
		2.	Lieke van Delft <i>MUMC</i> Treatment failures after non-invasive therapy for superficial basal cell carcinoma: is there a shift towards a more aggressive histological subtype?
		3.	Catarina Salgado <i>LUMC</i> The distribution of DNA hydroxyl- methylation in naevus and melanoma.
		4.	Maud Jansen <i>MUMC</i> Topical ingenol mebutate versus 5% 5-fluorouracil versus 5% imiquimod versus photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis: a multi-centre randomized efficacy study.
		5.	Darryl Tio <i>VU/AMC</i> Long term efficacy of lentigo maligna treated with 5% imiquimod.
		6.	Eline Noels <i>ErasmusMC</i> Management of Actinic Keratosis in Primary and Secondary care in the Netherlands: a mixed methods analysis.

- 11.55 - 13.00 **Lunch**
- 13.00 - 14.00 **Guest Lecture by Prof. dr. Esther de Jong (AMC): Functional specialization of human skin dendritic cells**
- 14.00 - 15.00 **Session II: Immunology & Infection I**
Session chairs: Errol Prens, Joost Schalkwijk
7. Lin Shang *VUMC/ACTA* Beneficial influence of microcosm biofilm on reconstructed human gingiva.
8. Danique vd Krieken *RUMC* The role of gram-positive anaerobe cocci in the human skin microbiome.
9. Aniek Lamberts *UMCG* Rituximab in recalcitrant pemphigoid diseases: poor response in IgA dominant cases.
10. Jorre Mertens *UMCU* CCL18 as biomarker of disease activity in Localized Scleroderma and Eosinophilic Fasciitis.
- 15.00 - 16.30 **Poster and networking session I (with coffee and tea)**
- P1. Inge Bronckers *RUMC* Nail involvement as a predictor for disease severity in pediatric psoriasis: follow-up data from the Dutch ChildCAPTURE registry.
- P2. Wietske Kievit *RUMC* Starting biologic treatment sequences for plaque psoriasis with ustekinumab or adalimumab is the most cost-effective: a cost utility analysis based on 10 years of Dutch real-world evidence from BioCAPTURE.
- P3. Rutger Melchers *LUMC* Recommendations for the optimal radiation dose in patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: A report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group.
- P4. Erik de Bakker *VUMC/ACTA* Low Skin Irritation Threshold in patch test may be a prognostic tool for Hypertrophic Scar Formation.
- P5. Marisol Otero *RUMC* Beliefs about medicines in psoriasis patients treated with methotrexate or biologics: a cross-sectional survey study.
- P6. Lieneke Ariens *UMCU* Conjunctivitis Occurring in Atopic Dermatitis Patients Treated with Dupilumab - Clinical Characteristics and Treatment.
- P7. Suzanne van Santen *LUMC* Folliculotropic mycosis fungoides presenting with a solitary lesion: clinicopathological features and long-term follow-up data in a series of nine cases.
- P8. Denny Siem *LUMC* Dermoscopy use in the Netherlands.
- P9. Floor Garritsen *UMCU* Use of oral immunosuppressive drugs in the treatment of atopic dermatitis in the Netherlands.
- P10. Selma Mekic *ErasmusMC* Healthy diet is associated with less facial wrinkles in women, in a large Dutch population based cohort.
- P11. Angelique Rondags *UMCG* High reported prevalence of Hidradenitis Suppurativa in Axial Spondyloarthritis patients and high self-reported clinical Axial and Peripheral Spondyloarthritis Features in Hidradenitis Suppurativa patients: two cross sectional studies (HiSpA-1 and HiSpA-2 studies).
- P12. Juul van den Reek *RUMC* The journey of adult psoriasis patients towards biologics: past and present. Results from the BioCAPTURE Registry.
- P13. Mahdi Saghari *CHDR* Novel imaging techniques to characterize and assess delayed-type hypersensitivity (DTH) in healthy volunteers.
- P14. Tessa van der Kolk *CHDR* Characterization of a human skin challenge model of imiquimod-induced skin inflammation.
- P15. Lieke van Vugt *RUMC* HLA-C*06:02 as a predictor for ustekinumab treatment success in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis.
- P16. Jill de Wit *ErasmusMC* The prevalence of antibody responses against Staphylococcus aureus antigens in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis.
- P17. Gijs Rikken *RUMC* Activation of the aryl hydrocarbon receptor by leflunomide: a novel therapeutic mechanism of action in the treatment of inflammatory skin diseases.
- P18. Jos Smits *RUMC* The human cutaneous microbiome composition changes after coal tar treatment of both healthy and atopic dermatitis skin.

- 16.30 - 18.00 **Session III: Clinical Studies**
Session chairs: Loes Hollestein, Juul van den Reek
11. Floor Garritsen *UMCU* Improving outcome of azathioprine treatment in chronic eczema by allopurinol co-prescription.
 12. Mark Blankestijn *UMCU* Diagnosis and characterization of walnut allergy: a tough nut to crack.
 13. Sven van Egmond *ErasmusMC* Factors influencing current practices and suggested strategies to de-adopt low value follow-up care after basal cell carcinoma: a qualitative study.
 14. Thomas Buters *CHDR* Omiganan demonstrates pharmacodynamics and clinical activity in patients with mild to moderate atopic dermatitis in a phase 2 proof-of-concept trial.
 15. Tessa Kouwenhoven *RUMC* Psoriatic dermatitis: an overlap condition of psoriasis and atopic dermatitis in children.
 16. Martijn Doomen *ErasmusMC* A clinimetric assessment of a mobile 3D depth sensor on wound surface area measurement.

18.00 - 20.00 **Drinks and Dinner**

20.00 - 20.30 **20th general assembly of the NVED**

20.30 **Social gathering**

FRIDAY 2 FEBRUARY 2018

- 09.00 - 10.15 **Session IV: Gene mutation & Function**
Session chairs: Ellen van den Bogaard, Marieke Bolling
17. Frank van Leersum *MUCM* Improving diagnostic yield for filaggrin; hidden mutations in the Dutch population.
 18. Martijn Sanders *ErasmusMC* The genetics of seborrheic dermatitis: a candidate gene approach and pilot genome-wide association study.
 19. Jieqiong Qu *RUMC* EEC syndrome p63 mutations affect epidermal cell identity through rewiring the enhancer landscape.
 20. Eduardo Soares *RUMC* Dissecting human epidermal commitment in healthy and diseased hiPSC models by single-cell RNA-seq.
 21. Marieke Reinders *MUMC* Genetic mosaicism in basal cell naevus syndrome.
- 10.15 - 10.45 **Guest Lecture by Prof. dr. Elke de Jong (RUMC): The circle around psoriasis**
- 10.45 - 11.30 **Poster and networking session II, including posterwalk and presentation of selected posters in conference room (with coffee and tea)**
- 11.30 - 12.30 **Session V: Immunology & Infection II**
Session chairs: Marcel Teunissen, Marcel Jonkman
22. Sander Spiekstra *VUMC/ACTA* Titanium salts tested in reconstructed human skin with integrated Langerhans cells show an irritant rather than sensitizing potential.
 23. Niels de Graaf *VUMC/ACTA* Improved lymphocyte proliferation in vitro test (LTT) for nickel using CFSE and autologous serum.
 24. Joan Totté *ErasmusMC* Skin microbiota sampling in atopic dermatitis: to swab or scrub?
 25. Maryam Soltanipoor *AMC* Examination of irritant-specific effects on the skin barrier requires a multiparameteric approach.

- 12.30 - 13.30 **Lunch**
- 13.30 - 14.00 **Guest Lecture by Prof. dr. Rosalie Luiten (AMC): Vitiligo and melanoma: yin yang in pigment cell research**
- 14.00 - 15.00 **Session VI: Skin Biology**
Session chairs: Sue Gibbs, Abdoel El Ghalbzouri
- | | | |
|-----|--------------------------------|---|
| 26. | Arnout Mieremet
<i>LUMC</i> | A reduced external oxygen level improves epidermal barrier formation in human skin equivalents. |
| 27. | Gijs Rikken
<i>RUMC</i> | Novel AHR ligands for the treatment of atopic dermatitis. |
| 28. | Rajiv Raktoe
<i>LUMC</i> | Modulation of TGF- β signalling and the effect on (myo)fibroblast differentiation status in hypertrophic scars. |
| 29. | Jos Smits
<i>RUMC</i> | Aryl hydrocarbon receptor activation upregulates a battery of antimicrobial genes. |
- 15.00 - 15.15 **Awards for best presentation and poster; selection breaking news**
- 15.15 **Closure**

Meeting Location:

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



Fotograaf: Ineke Schipstra.

Accreditation:

The NVDV has awarded 11 points for full participation in this scientific meeting last year; accreditation for 2018 is applied for.

Programme committee:

Nelleke Gruis (*LUMC*), Michel van Geel (*MUMC*), Patrick Zeeuwen (*RUMC*), Lenie van den Broek (*VUMC*), Gilles Diercks (*UMCG*), Loes Hollestein (*ErasmusMC*), Marcel Bekkenk (*AMC*), Jorien van der Schaft (*UMCU*)

Jury for presentation prize:

Frank de Gruijl (*LUMC*), Hendri Pas (*UMCG*), Ewout Baerveldt (*ErasmusMC*)

Jury for poster prize:

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

NVED board:

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

1. WHOLE-GENOME SEQUENCING REVEALS RECURRENT DNA STRUCTURAL ALTERATIONS IN PRIMARY CUTANEOUS CD8+ AGGRESSIVE EPIDERMOTROPIC CYTOTOXIC T-CELL LYMPHOMA

A.N. Bastidas Torres¹, D. Cats², D. Fanoni³, J. Gliozzo³, L. Corti³, M. Vermeer¹, R. Willemze¹, E. Berti³, C. Tensen¹

¹Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, ²Department of Medical Statistics and Bioinformatics, Leiden University Medical Center, ³Department of Dermatology, School of Medicine, University of Milan, Milan, Italy

Background: Primary Cutaneous CD8+ Aggressive Epidermotropic Cytotoxic T-Cell Lymphoma (CD8+ AECTCL) is a rare and aggressive cutaneous T cell lymphoma (CTCL) caused by malignant skin-homing T cells. Although, a variety of clinicopathological features of CD8+ AECTCL have been defined, the genetic basis of the disease is unknown.

Objective: This study aimed at characterizing structural genomic alterations (translocations, copy number alterations (CNAs), etc.) in CD8+ AECTCL by employing Whole Genome Sequencing (WGS).

Methods: Genomic DNA from 13 AECTCL biopsies was subjected to pair-end whole genome sequencing (WGS) on the Illumina HiSeq X-Ten platform. Raw data were processed using an in-house customized pipeline which included quality control assessment, read alignment, CNA detection and structural variant (SV) calling. Finally, processed data was manually curated.

Results: The analysis of the WGS data reveals that gain of 7q11.22 and 17q21.31, and deletion of 1p36.32, 1p36.11, 9p21.3 and 13p14.11 are the most recurrent CNAs in CD8+ AECTCL. We observed numerous inter- and intrachromosomal translocations in all tumor samples, including chromothripsis-like events in chromosomes 1, 4, 6, 10 and 13. Notably, we identified recurrent rearrangements in JAK2 (3/13 samples) and MYC (2/13 samples).

Conclusion: Our high resolution analysis shows that numerical alterations in narrow areas of chromosomes 1, 9, 7, 13 and 17, as well as, translocations in JAK2 and MYC might underlie the pathogenesis of CD8+ AECTCL.

2. TREATMENT FAILURES AFTER NON-INVASIVE THERAPY FOR SUPERFICIAL BASAL CELL CARCINOMA: IS THERE A SHIFT TOWARDS A MORE AGGRESSIVE HISTOLOGICAL SUBTYPE?

L.C.J. van Delft^{1,2}, P.J. Nelemans³, M.H.E. Jansen^{1,2}, A.H.M.M. Arits^{1,2,4}, M.H. Roozeboom^{1,2}, M.A. Hamid⁵, K. Mosterd^{1,2}, N.W.J. Kelleners-Smeets^{1,2}

¹Department of Dermatology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, ²GROW Research Institute for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University, ³Department of Epidemiology, Maastricht University, Maastricht, ⁴Department of Dermatology, Catharina Hospital Eindhoven, ⁵Department of Pathology, Maastricht University Medical Center, Maastricht

Background: There have been concerns that recurrences after non-invasive therapy for superficial basal cell carcinoma (sBCC) transform into a more aggressive histological subtype.

Objective: To evaluate the proportion of patients with an sBCC

that develop a treatment failure with a more aggressive histological subtype (nodular or infiltrative) after non-invasive therapy.

Methods: An observational study was performed with data from a single blind, non-inferiority, randomized controlled trial (March 2008 - August 2010). Patients with primary sBCC were treated with imiquimod, 5-fluorouracil or photodynamic therapy (PDT). We evaluated the histological subtype of treatment failure BCCs after five years follow-up. The proportions of more aggressive subtype BCCs were compared between treatment groups and between residual BCC (3 months post-treatment) and recurrent BCC (later during follow-up).

Results: In 166 patients with a treatment failure, a more aggressive subtype was found in 38.5% (64/166). Assessment per therapy revealed more aggressive residual BCC in 54.8% (17/31) after PDT treatment, in 66.7% (16/24) after 5-fluorouracil, and in 26.3% (5/19) after imiquimod treatment. For recurrent tumors, proportions with a more aggressive subtype were significantly smaller.

Conclusion: Treatment failures after non-invasively treated sBCCs of a more aggressive subtype are more frequently observed 3 months post-treatment. It seems likely that these tumors were underdiagnosed before treatment due to a sampling error of punch biopsies. Residual BCCs following treatment with imiquimod are significantly less often of a more aggressive subtype than following other topical treatments. These results indicate that part of the nodular or infiltrative BCCs may respond to imiquimod.

3. THE DISTRIBUTION OF DNA HYDROXYMETHYLATION IN NAEVUS AND MELANOMA

C. Salgado¹, J. Oosting², B. Janssen³, N. Gruis¹, M. Visser¹, R. van Doorn¹

¹Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, ²Department of Pathology, Leiden University Medical Center, ³GenomeScan, Leiden

Background: Cancer genomes are characterized by global hypomethylation and promoter CpG island hypermethylation. Methylcytosine (5-mC) can be actively demethylated by TET enzymes, a process that involves the oxidation to hydroxymethylcytosine (5-hmC). It has been demonstrated that 5-hmC levels are lower in melanoma than in naevus, and that 5-hmC loss in melanoma is associated with poor prognosis.

Objective: Our aim is to obtain insight into the genomic distribution of DNA hydroxymethylation in the naevus and in melanoma.

Methods: DNA hydroxymethylation and methylation patterns in 8 naevus, 8 non-metastatic melanoma and 8 metastatic primary melanoma tumor samples were analyzed using oxidative bisulphite conversion using beadchips interrogating approximately 850.000 cytosines.

Results: From an unsupervised analysis the 5-hmC patterns of naevus samples can be separated from those of melanoma samples. Only 2% of the interrogated cytosines was hydroxymethylated in naevus samples. In melanoma there is a pronounced loss of 5-hmC with 0.54% of cytosines showing this covalent modification. The 5-hmC levels were lower in

melanoma across all chromosomes, in promoters, gene bodies, intergenic regions, and in CpG islands, shores and shelves. Differences in 5-hmC between metastatic and non-metastatic melanoma samples were not significant. Interestingly, differentially hydroxymethylated regions included regulatory regions of several tumour suppressor genes.

Conclusion: DNA hydroxymethylation is a rare covalent modification in the naevus and melanoma genome. Gene-centric analysis demonstrates global, but not entirely random depletion of 5-hmC in melanoma. Melanoma samples show lower levels of 5-hmC in regulatory regions of certain tumour suppressor genes, which may contribute to melanoma progression.

4. TOPICAL INGENOL MEBUTATE VERSUS 5% 5-FLUOROURACIL VERSUS 5% IMIQUIMOD VERSUS PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF ACTINIC KERATOSIS: A MULTI-CENTRE RANDOMIZED EFFICACY STUDY

M.H.E. Jansen^{1,2*}, J.P.H.M. Kessels^{1,3*}, P.J. Nelemans⁴, A.H.M.M. Arits^{1,2,5}, H.P. van Pelt⁶, P.J.F. Quaedvlieg³, B.A. Essers⁷, P.M. Steijlen^{1,2,5}, N.W.J. Kelleners-Smeets^{1,2}, K. Mosterd^{1,2}

¹Department of Dermatology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, ²GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, ³Department of Dermatology, Zuyderland Medical Centre, Heerlen, ⁴Department of Epidemiology, Maastricht University, Maastricht, ⁵Department of Dermatology, Catharina Hospital, Eindhoven, ⁶Department of Dermatology, VieCuri Medical Centre, Venlo, ⁷Department of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, Maastricht University Medical Centre, Maastricht

*These authors contributed equally

Background: In current actinic keratosis (AK) guidelines there are no clear recommendations about which treatment is preferred.

Objective: To evaluate the effectiveness of 5-fluorouracil, imiquimod, photodynamic therapy (PDT) and ingenol mebutate (IM) in patients with multiple AK.

Methods: In this single-blind, randomised controlled multi-centre trial, we enrolled patients with clinical diagnosis of ≥ 5 AK lesions in the head and neck area, involving one continuous area of 25-100 cm² in four hospitals in the Netherlands. Patients were randomly assigned to receive treatment with 5-fluorouracil (twice daily during four weeks), 5% imiquimod (three days/week for four weeks), methylaminolevulinate (MAL)-PDT (one session), or 0.015% IM (three consecutive days). The primary outcome is the proportion of patients with $\geq 75\%$ reduction of the number of AK counted at baseline, 12-months post-treatment, according to the intention-to-treat analysis. Here we report the treatment success 3 months post-treatment.

Results: 624 patients were recruited between November 2014 and March 2017 and randomised: 155 to receive 5-fluorouracil, 156 to receive imiquimod, 156 to receive MAL-PDT, and 157 to receive IM. The proportion of patients with treatment success 3-months post-treatment and the relative risk per treatment will be presented.

Conclusion: Our study showed that after 3-months follow-up 5% 5-fluorouracil cream is superior to IM gel in the treatment of patients with multiple grade I-III AK in the head, - and neck area.

5. LONG TERM EFFICACY OF LENTIGO MALIGNA TREATED WITH 5% IMIQUIMOD

D. Tio¹, C.H.G. Ruijter², C. van Montfrans³, M.W. Bekkenk²

¹Dermatologist in training, Department of Dermatology, Vrije Universiteit medisch centrum, Amsterdam, ²Medical Student, Department of Dermatology, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ³Dermatologist, Department of Dermatology, Erasmus Universiteit medisch centrum, Rotterdam, ⁴Dermatologist, Department of Dermatology, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Background: Lentigo maligna (LM) is a precursor lesion of lentigo maligna melanoma (LMM). It is treated to prevent progression. The gold standard of treatment is excision with a 5 mm margin. An alternative option is topical imiquimod (IMQ). **Objective:** This study was intended to evaluate the long term efficacy of LM treated with IMQ.

Methods: All LM patients treated with IMQ between 2004-2017, in the Vrije Universiteit medical centre were included. Patients applied IMQ once daily for 12 weeks. Electronic files were retrospectively evaluated.

Results: We identified 57 patients, a mean age of 76 years (53-96 years), and a mean follow-up of 32 months (1-137 months). Of 57 patients treated, 45 (79%) showed a complete clinical response, 6 (11%) a partial response and 3 (5%) no response, 3 (5%) stopped prematurely. A biopsy was taken post-treatment in 42 of 57 patients. Of these biopsies, 38 of 42 were clear. During follow-up recurrence occurred in 7 of 57 patients (12%). All 7 of the patients with recurrence had biopsies in which no LM was found. A single patient developed LMM after 51 months of follow-up with previously no clinical signs of pigmentation and a biopsy post-treatment that showed no LM.

Conclusion: Our study shows that 79% of LM patients treated with IMQ show complete clinical clearance at an average follow-up of 39 months (1-137 months) with a recurrence rate of 12%. IMQ is a treatment alternative for patients who do not qualify for, or do not wish to undergo surgical treatment.

6. MANAGEMENT OF ACTINIC KERATOSIS IN PRIMARY AND SECONDARY CARE IN THE NETHERLANDS: A MIXED METHODS ANALYSIS

E.C. Noels¹, L.M. Hollestein^{1,2}, M. Lugtenberg³, B. van Nistelrooij⁴, P. Bindels⁵, J. van der Lei⁶, T. Nijsten¹, M. Wakkee¹

¹Department of Dermatology, Erasmus Medical Center Cancer Institute, Rotterdam, ²Department Research, Netherlands Comprehensive Cancer Center (IKNL), Utrecht, ³Department of Public Health, Erasmus University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, ⁴Zorginstituut Nederland, Diemen, ⁵Department of General Practice, Erasmus Medical Center, Rotterdam, ⁶Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI), Erasmus University Medical Center, Rotterdam

Background: The high prevalence of actinic keratoses (AK) and its potential to progress into squamous cell carcinoma (SCC) requires optimization of healthcare resources.

Objective: To describe the healthcare pathways of AK patients in primary and secondary care in the Netherlands in order to identify areas of improvement.

Methods: A multiple database study design was used to extract information concerning diagnosis, treatment, and follow-up of patients with AK in the Netherlands. The following data sources were included; AK data from a population-based cohort study (Rotterdam Study) linked to general practitioner (GP) records, routine GP records (Integrated Primary Care Information [IPCI]) of patients with an AK diagnosis in primary care, and national claims data to extract secondary care data (DBC information system [DIS]).

Results: Of the people diagnosed with >10 AK during a skin screening visit in the Rotterdam Study, 50% (136/270) had no recording for AK in their routine GP file. Cryotherapy and topical field therapies were the most commonly applied treatments; 74% and 7% by GPs (253/341; 23/341 resp.), and 56% and 26% by dermatologists (203/364; 95/364 resp.). GPs usually did not plan follow-up visits (24%, 46/189), whereas dermatologists plan follow-up visits in more than half of AK patients. After five years of follow up 26% (9,860/38,049) of AK patients in DIS had developed skin cancer.

Conclusion: Limited awareness, risk differentiation, and follow-up visits potentially lead to under treatment in primary care. In secondary care, the numbers of follow-up visits are high potentially leading to overtreatment.

7. BENEFICIAL INFLUENCE OF MICROCOSM BIOFILM ON RECONSTRUCTED HUMAN GINGIVA

L. Shang¹, D. Deng¹, J.K. Buskermolen², M.M. Janus¹, B.Ph. Krom¹, S. Roffel², T. Waaijman³, C. van Loveren¹, W. Crielaard¹, S. Gibbs^{2,3}
Departments of ¹Preventive Dentistry, and ²Oral Cell Biology, Academic Centre for Dentistry Amsterdam (ACTA), University of Amsterdam and VU University Amsterdam, Amsterdam, ³Department of Dermatology, VU University Medical Centre, Amsterdam

Background: Oral mucosa actively recognizes and responds to microbes. Microbial exposure can modulate a broad diversity of protective responses which are beneficial to the host. However, conventional in vitro models cannot provide sufficient evidence as they lack some representative native features. Therefore, organotypic models were developed to represent the complexity closely to the in vivo situation.

Objective: To investigate the influence of multi-species microcosm biofilm on reconstructed human gingiva (RHG) during a seven day co-culture period.

Methods: The following parameters were compared between microcosm-exposed and unexposed RHGs (Day 1, 2, 4 or 7). Epithelium thickness, cellular proliferation (PCNA, Ki-67) and antimicrobial peptide Elafin were investigated by immunohistochemical staining. The secretion of cytokines was assessed by ELISA. The presence and viability of microcosm was detected by FISH staining and viable bacterial cell counts.

Results: In the microcosm-exposed RHG, an epithelium which more closely represented native tissue was developed. The epithelium was thickened, and highly proliferative as shown by PCNA and Ki-67. Elafin was strongly expressed in upper epithelium where host-microbe interactions begin. While unexposed RHG remained thin, readily senesced and expressed low Elafin. Increased secretion of IL-6, CXCL1, CXCL8, CCL20 was observed in microcosm-exposed RHGs. Although FISH showed the presence of microcosm, a rapid decrease of viable microbes was revealed by counting.

Conclusion: We showed that the exposure to microcosm beneficially stimulates the RHG to become more representative of healthy native gingiva and contributes to regulating its inflammatory and antimicrobial properties, thus increasing the resistance of gingiva to potential pathogens.

8. THE ROLE OF GRAM-POSITIVE ANAEROBE COCCI IN THE HUMAN SKIN MICROBIOME

D.A. van der Krieken¹, G. Rikken¹, I.M.J.J. van Vlijmen-Willems¹, B. van Cranenbroek², M. Eilander¹, E.H. van den Bogaard¹, J. Schalkwijk¹, P.L.J.M. Zeeuwen¹

¹Department of Dermatology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University Medical Center, Nijmegen,

²Department of Medical Immunology, Radboud University Medical Center, Nijmegen

Background: Individuals with ichthyosis vulgaris (IV) have a loss-of-function mutation in their filaggrin gene. We have recently reported that the absence of this structural skin protein affects the composition of the microbiota present on the skin; FLG-deficient patients have a lower abundance of gram-positive anaerobic cocci (GPAC).

Objective: As FLG mutations also predispose to develop atopic dermatitis (AD), we are interested in the role of these GPAC in the human skin microbiome and the possible association of the absence of these bacteria with AD.

Methods: The direct influence of GPAC (*Fingoldia magna*, *Anaerococcus prevotii*, and *Peptoniphilus asaccharolyticus*) on the growth of the AD-associated skin pathogen *Staphylococcus aureus* was assessed in vitro. Furthermore, the interaction of GPAC with peripheral blood mononuclear cells (PBMC) (proliferation and cytokine production) and human primary keratinocytes (gene/protein expression) was determined.

Results: GPAC did not influence the growth, virulence or biofilm formation of *S.aureus* strains. *F.magna*, the most abundant GPAC on skin, did have a pronounced effect on PBMC cytokine production compared to other skin commensals or *S.aureus* strains. Besides, GPAC and the culture supernatant of PBMC treated with *F.magna* induced a high and fast expression of antimicrobial proteins in keratinocytes. These results were verified in a human epidermal equivalent.

Conclusion: We suggest that *F.magna*, in case of skin barrier disruption, can act as an 'alarm signal' and induce a rapid immune response. Thereby, the early production of antimicrobial proteins by keratinocytes, induced by GPAC, could protect against the colonization of pathogens like the AD-associated *S.aureus*.

9. RITUXIMAB IN RECALCITRANT PEMPHIGOID DISEASES: POOR RESPONSE IN IGA DOMINANT CASES

A. Lamberts¹, H.I. Euverman¹, J.B. Terra¹, M.F. Jonkman¹, B. Horváth¹

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

Background: Rituximab (RTX) is a monoclonal antibody that targets CD20, a transmembrane protein expressed on B cells, causing B cell depletion. RTX has shown great efficacy in pemphigus patients. Data regarding the effectiveness of RTX in pemphigoid diseases are limited.

Objective: To determine the effectiveness and safety of RTX in pemphigoid diseases.

Methods: The medical records of 28 pemphigoid patients treated with RTX were retrospectively reviewed. Response was measured by disease control (DC), partial remission (PR), complete remission (CR) and by relapse rates, which were all defined according to international consensus. Safety was measured by reported adverse events and deaths.

Results: Patients with bullous pemphigoid (BP; n=8), mucous membrane pemphigoid (MMP; n=14), epidermolysis bullosa acquisita (EBA; n=5) and linear IgA disease (LAD; n=1) were included. Treatment with 500mg RTX (n=6) or 1000mg RTX (n=22) was administered on day 0 and 14. DC was achieved in 67.9%, PR in 57.1%, and CR in 21.4% cases. During follow-up 66.7% patients relapsed. No significant difference in response between pemphigoid subtypes was found. Interestingly, IgA dominant cases achieved less DC (20% vs. 81.3%; p=,007), PR (20% vs. 62.5%; p=,149) and CR (0% vs. 18.8%; p=,549) compared to IgG dominant cases. Five grade 3/4 adverse events and 3 deaths were reported. One death was possibly related to RTX.

Conclusion: RTX can be effective in recalcitrant pemphigoid diseases, however not in IgA dominant cases. Cautiousness is warranted in patients with concomitant use of high dose immunosuppressive drugs causing high risk of infection.

10. CCL18 AS BIOMARKER OF DISEASE ACTIVITY IN LOCALIZED SCLERODERMA AND EOSINOPHILIC FASCIITIS

J.S. Mertens^{1,3}, E.M.G.J. de Jong³, M.M.B. Seyger³, J. Wienke², F. van Wijk², A. van Royen-Kerkhof², W. Marut^{1,2*}, T.R.D. Radstake^{1,2*}

*These authors contributed equally

¹Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, ²Laboratory of Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, ³Department of Dermatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen

Background: Localized Scleroderma (LoS) encompasses a group of sclerotic skin conditions.

Objective: In this study, we investigate potential biomarkers for disease activity in LoS.

Methods: Serum was collected from patients affected by LoS or Eosinophilic Fasciitis (EF) and used to determine serum cytokine concentrations. Additionally, ficoll-separated

Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) were isolated and 3 skin biopsies were taken from: the inflammatory border (I) and sclerotic centre (II) of affected skin and from unaffected skin (III). Skin biopsies and isolated PBMCs were used to investigate gene expression.

Results: Serum concentrations of 41 cytokines were investigated in 54 LoS, 20 EF patients, and 22 healthy controls (HC). CCL18 was identified as most promising analyte: CCL18 was significantly increased in EF (median 23.432 pg/ml, [IQR]: 8.599-33.758 pg/ml) and LoS (18.284 pg/ml [7571-27.188 pg/ml]), compared to HC (7.158 pg/ml [2.772-14.069 pg/ml, P-values <0.0001 and 0.0013 versus EF and LoS, respectively]).

Additionally, CCL18 concentrations correlated to the modified Localized Scleroderma Skin Severity Index (mLoSSI) (rs=.460, P<0.0001). CCL18 was not expressed in PBMCs. In LoS skin (N=15), CCL18 gene expression was increased in the inflammatory border compared to healthy control skin (Median FC=4.06, P .012), but not in the sclerotic centre of affected tissue.

Conclusion: CCL18 serum concentration is increased in LoS and EF and is associated with clinical scores for disease activity. In addition, CCL18 gene expression is increased in the inflammatory border of skin lesions, but not in circulating immune cells, suggesting both conditions result from skin-directed immune dysregulation rather than systemic immune dysregulation.

11. IMPROVING OUTCOME OF AZATHIOPRINE TREATMENT IN CHRONIC ECZEMA BY ALLOPURINOL CO-PRESCRIPTION

F.M. Garritsen¹, J. van der Schaft¹, M. de Graaf¹, D.J. Hijnen¹, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen¹, M.P.H. van den Broek², M.S. de Bruin-Weller¹

¹Department of Dermatology, University Medical Center Utrecht,

²Department of Clinical Pharmacy, University Medical Center Utrecht and Department of Clinical Pharmacy, St Antonius Hospital Nieuwegein

Background: Azathioprine (AZA) is frequently used in atopic dermatitis (AD). However, high discontinuation rates due to side effects and/or inefficacy are reported. Studies in inflammatory bowel disease led to strategies to reduce toxicity risk and optimize efficacy by adding allopurinol. This co-prescription shifts the AZA metabolism towards 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) production, resulting in reduction of hepatotoxicity and increase of clinical effect.

Objective: To investigate the effect of allopurinol co-prescription in patients with AD and/or chronic hand/foot eczema treated with AZA on metabolite levels (6-TGN and methylated 6-methylmercaptopurine [6-MMP]), side effects and clinical efficacy.

Methods: AZA metabolite levels were measured in adult patients with AD and/or chronic hand/foot eczema, during AZA monotherapy and after co-prescription of allopurinol. Clinical effectiveness (Investigator Global Assessment) and side effects were analyzed.

Results: Fifteen patients were enrolled. Reasons for allopurinol co-prescription were inefficacy during AZA monotherapy, side effects or skewed metabolism. After allopurinol addition, 6-MMP levels decreased and 6-TGN levels increased in all

patients. Prior to allopurinol addition, four patients (26.7%) were classified as responder, compared to seven patients (46.7%) after allopurinol co-prescription ($p=0.013$).

Conclusion: Co-prescription of allopurinol may optimize AZA treatment outcome in chronic eczema by increasing 6-TGN and decreasing 6-MMP levels.

12. DIAGNOSIS AND CHARACTERIZATION OF WALNUT ALLERGY: A TOUGH NUT TO CRACK

M.A. Blankestijn¹, M. Blom², H.G. Otten³, J.L. Baumert⁴, S.L. Taylor⁴, G.F. Houben^{1,2}, A.C. Knuls¹, R.J.B. Klemans¹

¹Department of Dermatology/Allergology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, ²The Netherlands Organization for Applied Scientific Research (TNO), Zeist, ³Laboratory of Translational Immunity, University Medical Center Utrecht, Utrecht, ⁴Food Allergy Research & Resource Program (FARRP), University of Nebraska, Lincoln, NE, USA

Background: Little is known on the value of diagnostic tests and eliciting doses (EDs) for symptoms in walnut allergy.

Objective: Assess the value of skin prick test and specific IgE (sIgE) tests to walnut extract and components Jug r 1-4 and establish population EDs for walnut allergy.

Methods: In a prospective diagnostic study, adults with a suspected walnut allergy based on history were included, tested and challenged using a double-blind placebo-controlled food challenge.

Results: Fifty-seven subjects were challenged and walnut allergy was confirmed in 33 subjects (58%). Sensitization to Jug r 1 (2S albumin) was most prevalent in the allergic group (55%), while Jug r 2 and 4 were only recognized by a small subset but with a high positive predictive value (90%). Discriminative ability of Jug r 1 sensitization was similar to sensitization to walnut extract in SPT of sIgE testing (AUC 0.75-0.79). Objective symptoms occurred in 20 of the positive challenges (61%). The cumulative EDs in the distribution models ranged from 3.1 to 4.1 mg for the ED₀₅ and from 10.6 to 14.6 mg walnut protein for the ED₁₀.

Conclusion: sIgE to Jug r 1 had the highest discriminative ability of the walnut components, but did not have additional value compared to sIgE to walnut extract or SPT with commercial walnut extract. Population EDs for walnut are slightly higher compared to those for hazelnut allergy, indicating that ED values for hazelnut could be used as a conservative temporary placeholder when implementing risk management strategies for other tree nuts.

13. FACTORS INFLUENCING CURRENT PRACTICES AND SUGGESTED STRATEGIES TO DE-ADOPT LOW VALUE FOLLOW-UP CARE AFTER BASAL CELL CARCINOMA: A QUALITATIVE STUDY

S. van Egmond¹, S.M. Droger², T. Nijsten¹, L. Hollestein¹, M. Wakkee¹, M. Lugtenberg²

¹Department of Dermatology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, ²Department of Public Health, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam

Background: Providing follow-up care to low-risk basal cell carcinoma (BCC) patients can be considered as low-value care, as evidence is lacking that this translates into improved patient outcomes. Despite Dutch guidelines recommending against it, dermatologists seem to provide more follow-up care than recommended.

Objective: To identify factors influencing current BCC follow-up care and suggested strategies to de-adopt the lower-value follow-up care among dermatologists. As the general practitioner (GP) will be the first contact for the patient after de-adopting the follow-up care, views of GPs are also explored.

Methods: A qualitative study of 40 semi-structured interviews with dermatologists and GPs was conducted. The interviews focused on current practice, influencing factors, and suggested strategies using a predefined topic list. Interviews were audio-taped and transcribed verbatim. Two researchers performed thematic content analysis using the program Atlas.ti.

Results: Factors influencing current follow-up practices among dermatologists included a lack of trust in GPs to adequately identify suspected lesions, complying with patients' preferences and financial incentives for performing follow-up visits. Suggested strategies by dermatologists to de-adopt the low-value care were to provide skin cancer education and training to GPs and to educate patients about the non-effectiveness of follow-up visits. GPs reported a need for improved collaboration and communication between dermatologists and GPs in addition to skin cancer education and training.

Conclusion: Several factors appear to contribute to current low-value follow up practices after BCC. In order to de-adopt the lower-value care it seems useful to target interventions to dermatologists, GPs as well as patients.

14. OMIGANAN DEMONSTRATES PHARMACODYNAMIC AND CLINICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH MILD TO MODERATE ATOPIC DERMATITIS IN A PHASE 2 PROOF-OF-CONCEPT TRIAL

T. Buters

Centre for Human Drug Research, Leiden

Background: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with a high medical need. Omiganan is an indolicidin analogue with antimicrobial and immunomodulatory properties that could be beneficial to patients with AD.

Objectives: The primary endpoint was to explore the pharmacodynamics and efficacy. Other endpoints included safety, tolerability, and the exploration of the cutaneous microbiota as biomarker.

Methods: We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study involving thirty-six (36) patients with mild to moderate AD with at least an atopic dermatitis lesion (target lesion) at one of the antecubital forearms. They were randomly assigned to topical omiganan 1%, topical omiganan 2.5% or vehicle gel QD for 28 consecutive days. All thirty-six (36) subjects completed the study with good tolerability at the administration site. Baseline characteristics were comparable.

Results: A reduction in the objective SCORAD of the target lesion was observed in both active treatments vs. vehicle, that

was significant for the highest concentration of omiganan (2.5%) compared to vehicle ($p = 0.0404$). Similar effects were observed in itch in the first half of the day. A shift from lesional to non-lesional microbiota predominantly for reduction in staphylococcus genus was observed in both active treatment groups, but not in the vehicle group.

Conclusion: Topical administration of omiganan QD for up to 28 days is well tolerated. Pharmacological activity of the compound was observed in the oSCORAD, itch and the skin microbiota. This study supports further exploration of the skin microbiota as new biomarker for clinical trials in AD.

15. PSORIATIC DERMATITIS: AN OVERLAP CONDITION OF PSORIASIS AND ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

T.A. Kouwenhoven, I.M.G.J. Bronckers, P.C.M. van de Kerkhof, M. Kamsteeg, M.M.B. Seyger
Department of Dermatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen

Background: In majority of children, psoriasis is a clinical diagnosis. However, at least 5% presents with a so-called overlap condition with clinical features of both psoriasis and atopic dermatitis (AD), previously described as psoriatic dermatitis (PD). Characteristics of PD and clinical differences from psoriasis are relatively unknown.

Objective: To determine patient and clinical characteristics of children with PD and to compare this population with a pediatric psoriasis cohort.

Methods: Children referred to our pediatric psoriasis outpatient clinic with features of both AD and psoriasis during their first consultation, were included. PD subjects were compared to our ChildCAPTURE cohort, a prospective observational registry of children with psoriasis.

Results: PD was present in 41 subjects (34% boys). Patients with PD were younger than those diagnosed with pediatric psoriasis (9.2 ± 0.7 vs 11.0 ± 0.6 years; $p = 0.000$). Koebnerization was less frequently seen in PD (2% vs 34%; $p = 0.000$). 44% had atopic disease in the immediate family compared to 10% of the pediatric psoriasis population ($p = 0.000$) whereas 23% of PD subjects had first-degree family members with psoriasis versus 48% of the pediatric psoriasis cohort ($p = 0.016$). Clinical examination revealed lower BSA scores (mean BSA 2.9 ± 0.7 vs 7.4 ± 1.1 ; $p = 0.002$) and less scalp involvement (51% vs 90%; $p = 0.000$) in PD subjects. There were no significant differences in presence and intensity of itch.

Conclusion: PD subjects were younger, reported atopic disease in their family more frequently and less koebnerization than pediatric psoriasis patients. Clinical assessment showed lower severity scores as well as less scalp involvement. In contrast to itch, these factors may contribute to distinguish PD from psoriasis in daily clinical practice.

16. A CLINIMETRIC ASSESSMENT OF A MOBILE 3D DEPTH SENSOR ON WOUND SURFACE AREA MEASUREMENT

M.C.H.A. Doomen^{1,4}, S. Al-Bander¹, H.C.W. de Vet⁵, T. Gevers⁶, W.F. Willem², S. Versnel³, P.P.M. van Zuijlen⁴, C. van Montfrans¹

¹Department of Dermatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, ²Department of Plastic, Reconstructive and Hand Surgery, HMC, The Hague, ³Department of Plastic, Reconstructive and Hand Surgery, Erasmus MC, Rotterdam, ⁴Department of Plastic, Reconstructive and Hand Surgery, VU University Medical Centre, Amsterdam, ⁵Department of Clinimetrics, EMGO Institute for Health and Care Research, Amsterdam ⁶Informatics Institute, 3DUniversum, University of Amsterdam

Background: Adequate wound management requires objective, valid, reliable wound measurement in order to accurately characterize wound healing and evaluate the intended treatment intervention. While high-end 3D techniques are the most reliable on the market, they remain cumbersome, expensive, and time-consuming. Therefore, low-end 3D techniques might prove more feasible for routine clinical use.

Objective: a clinimetric assessment of a mobile 3D depth sensor on wound surface area measurement.

Methods: Validity was tested by scanning three stickers with a true value of 8,01cm², 16,32cm² and 41,03cm² on respectively the lateral malleolus, forearm and shoulder in order to mimic increasing wound size and body curvature. Reliability was tested scanning fifty wounds in a multi-observer setting using the Occipital™ Structure Sensor, a low-end 3D depth sensor, attached to an iPad Air 2. Wound borders were assigned manually by using the iPad touchscreen and surface area calculation was performed instantly by using the 3DUniversum™ Healthcare application.

Results: Validity of all three stickers showed a Coefficient of Variation (CV) of 1.3%, 0.9% and 0.4% for respectively lateral malleolus, forearm and shoulder measurements. Reliability analysis showed an Intraclass Correlation Coefficient (ICC) of 0.99 with a CV of 2.8%. Limits of agreement (LoA) were calculated at $0 \pm 0.10 \times$ mean surface area.

Conclusion: Low-end 3D depth sensors are valid and reliable for wound surface area measurement. The LoA surpasses its high-end counterpart and thus provides more reliable 3D measurements. Further innovation will lead to standard implementation of depth sensors within mobile devices and provide more feasible use of 3D techniques within general wound care.

17. IMPROVING DIAGNOSTIC YIELD FOR FILAGGRIN; HIDDEN MUTATIONS IN THE DUTCH POPULATION

F.S. van Leersum¹, C.N. van Oosterhoud², S.A.I. Ghesquiere², R.R.H.F.J. Brandts², P.M. Steijlen¹, M. van Geel^{1,2}

¹Department of Dermatology Clinical Genetics, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, ²Department of Clinical Genetics, Maastricht University Medical Centre, Maastricht

Background: Molecular diagnostics with conventional Sanger sequencing for ichthyosis vulgaris (IV) has been hampered by the notoriously difficult to analyse filaggrin (FLG) gene, caused by its homologous and polymorphic repeated units. By implementation of single molecule molecular inversion probes (smMIPs) and next generation sequencing (NGS), an alternative screening strategy for analysis of the entire coding region of the FLG gene becomes feasible.

Objective: Genetic analysis of the whole gene instead of screening for only population-specific mutations, would improve diagnostic yield by scrutinizing also for rare family-specific mutations or specific mutations in ethnicities not previously studied.

Methods: The smMIP-NGS strategy is easy to implement, affordable and since exclusion of NGS-duplicate-reads is possible, mutation-percentages can be related and assigned to polymorphic duplicated filaggrin-repeat-unit 8 and 10.

Results: In a cohort of previously screened Dutch patients (N=70) for only the population-specific mutations, retrospectively the whole FLG gene was analysed. Since all known mutations result in premature protein termination, focus of attention was on identifying nonsense and small insertion or deletion mutations. In several (8/70) of the screened patients additional novel truncating mutations were identified, elucidating their previously unexplained (more severe) clinical presentations.

Conclusion: This study emphasises the need for screening the entire FLG gene for mutations, to improve the diagnostic yield in IV and identify hidden variants in the homologous repeated units of the gene. Herein, the smMIP-NGS method proves to be a reliable straightforward strategy to boost clinical diagnostics for IV and opens possibilities to facilitate patient stratification in large cohort studies.

18. THE GENETICS OF SEBORRHEIC DERMATITIS: A CANDIDATE GENE APPROACH AND PILOT GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY

M.G.H. Sanders¹, L.M. Pardo¹, A.G. Uitterlinden^{2,3}, A.M. Smith⁴, R.S. Ginger⁴, T. Nijsten¹

¹Department of Dermatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, ²Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam, ³Department of Epidemiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, ⁴Unilever Research and Development, Colworth Science Park, Sharnbrook, UK

Background: Seborrheic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease with a complex etiology. Genes have been implicated in the susceptibility for other skin inflammatory diseases (e.g. psoriasis), but whether there is genetic susceptibility to develop seborrheic dermatitis is unknown.

Objective: We conducted a candidate gene approach study (CGA) to investigate whether genetic variants previously associated with atopic dermatitis or psoriasis are also associated with an increased risk of seborrheic dermatitis. In addition, we carried out the first genome-wide association study (GWAS) to identify novel genetic variants associated with seborrheic dermatitis.

Methods: Participants of the Rotterdam Study with available genotype data underwent a skin examination by a trained physician to assess whether the participant had seborrheic dermatitis. DNA extraction from whole blood, genotyping, imputation and quality control were carried out following standard protocols.

Results: In total, 609 of the 4,050 participants were diagnosed with seborrheic dermatitis. In the CGA, significant associations between the LCE3 and MICB genes and seborrheic dermatitis

were found, although these were not significant after multiple testing correction. Further, we found two significant SNPs in the GWAS: rs8331610 (p-value: 1.75x10⁻⁸) that mapped to the MAST4 gene and rs16944244 (p-value: 2.10x10⁻⁸) that mapped to an intergenic region between genes PIRT and SHISA. These genes have not been implicated in other skin conditions.

Conclusion: No robust evidence was found for a shared genetic background between seborrheic dermatitis and psoriasis or atopic dermatitis. Two novel hits for seborrheic dermatitis were identified in a pilot GWAS that need to be further validated.

19. EEC SYNDROME P63 MUTATIONS AFFECT EPIDERMAL CELL IDENTITY THROUGH REWIRING THE ENHANCER LANDSCAPE

J. Qu¹, S. Tanis¹, E.N. Kouwenhoven¹, M. Oti¹, E.H. van den Bogaard³, K. Mulder¹, H. Zhou^{1,2}

¹Department of Molecular Developmental Biology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Faculty of Science, Radboud University, ²Department of Human Genetics, RIMLS, Radboud University Medical Center (Radboudumc), Radboud University, ³Department of Dermatology, RIMLS, Radboudumc, Radboud University, Nijmegen

Background: Transcription factor p63 is a key regulator of epidermal keratinocyte proliferation and differentiation. Here we characterized the transcriptome and epigenome from Ectrodactyly Ectodermal Dysplasia Cleft Lip/Palate (EEC) syndrome patients carrying heterozygous mutations in the p63 DNA-binding domain.

Methods: Using an established in vitro differentiation model of epidermal keratinocytes, we characterized keratinocytes derived from EEC patients (R204W, R279H and R304W, p63 mutants), as compared to non-EEC individuals (controls). RNA-seq and epigenomic analyses including p63 and RUNX1 ChIP-Seq as well as histone marks H3K27ac, H3K4me3, and H3K27me3 ChIP-Seq, were performed to investigate the underlying mechanism.

Results: The transcriptome of mutant keratinocytes deviates from the normal epidermal cell identity. Epigenomic analyses showed that deregulated gene expression in mutant keratinocytes is caused by an altered distribution of enhancers contributed by the loss of p63 binding and by the unexpected gain of ectopic enhancers. The mutant-specific enhancers are frequently bound by deregulated transcription factors such as RUNX1. Analysis of RUNX1 in mutant keratinocytes confirmed the aberrant recruitment of RUNX1 to the mutant-specific enhancers, and reversing RUNX1 overexpression partially rescued deregulated gene expression.

Conclusion: Our data suggest an intriguing model that a combination of 'dominant negative' and 'gain-of-function' effects of p63 mutations on the enhancer landscape contributes to gene deregulation and phenotypes of EEC syndrome.

20. DISSECTING HUMAN EPIDERMAL COMMITMENT IN HEALTHY AND DISEASED HIPSC MODELS BY SINGLE-CELL RNA-SEQ

E. Soares¹, Q. Xu¹, Q. Li³, Y. Zheng³, H. Raeven¹, J. Qu¹, F. Tang³, H. Zhou^{1,2}

¹Department of Molecular Developmental Biology, Faculty of Science, Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences, Radboud University Nijmegen, Nijmegen, ²Department of Human Genetics, Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, ³Department of Obstetrics and Gynecology Third Hospital, Biomedical Institute for Pioneering Investigation via Convergence & Center for Reproductive Medicine, College of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China

Background: The transcription factor p63 is essential for normal epidermal development. In humans, heterozygous mutations in the DNA binding domain of p63 causes ectrodactyly, ectodermal dysplasia, and cleft lip/palate syndrome (EEC).

Objective: In order to understand how p63 mutations can lead to developmental defects we established an efficient feeder-free protocol to derive keratinocytes (iKeratinocytes) from human induced pluripotent stem cells (hiPSCs).

Methods: Here we use single-cell RNA-seq to dissect epidermal commitment of normal and p63 mutant hiPSCs at different stages.

Results: We show that control hiPSCs can fully commit into the epidermal fate. At the molecular level, the transcriptional state of normal iKeratinocytes partially resembles the transcriptional state of human primary keratinocytes. Functionally, control iKeratinocytes are able to stratify, similarly to primary keratinocytes. In contrast, hiPSCs cell lines carrying two EEC mutations (R204W and R304W) do not fully commit into the epidermal fate. Instead, we observed increased cell death and delayed maturation of the epidermal commitment, in a heterogeneous manner. The presence of different competing transcriptional programs is being tested at the moment by deconstructing heterogeneity of this particular system.

Conclusions: Taken together, our data show that normal human epidermal commitment can be fully recapitulated in vitro and highlight that proper p63 regulation is essential during epidermal commitment.

21. GENETIC MOSAICISM IN BASAL CELL NAEVUS SYNDROME

M.G.H.C. Reinders^{1,2}, M. van Geel¹⁻³, K. Mosterd^{1,2}

¹Department of Dermatology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, ²GROW-School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, ³Department of Clinical Genetics, Maastricht University Medical Centre, Maastricht

Background: Basal cell naevus syndrome (BCNS) is an autosomal dominant disorder most commonly caused by a germline mutation in the PTCH1 gene and typically characterized by multiple basal cell carcinomas (BCCs), maxillary keratocysts and cerebral calcifications. About 85% of patients have a positive PTCH1 mutation analysis on blood. Mutations in other

participants of the hedgehog pathway, like PTCH2 and SUFU, as well as genetic mosaicism has been described in BCNS.

Objective: To unravel the underlying genetics in patients with clinical suspicion of BCNS and negative PTCH1 Sanger mutation analysis on blood.

Methods: We used quantitative techniques like Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) and Droplet Digital PCR (ddPCR) to detect low-grade PTCH1 mosaicism in blood. Analysis with Molecular Inversion Probes and Next Generation Sequencing was performed on different BCCs of an individual patient to identify a shared PTCH1 mutation.

Results: Low-grade PTCH1 postzygotic mosaicism was detected with RFLP and ddPCR in a patient with a clinical diagnosis of BCNS. In another patient with multiple BCCs on one side of the body we found a shared PTCH1 mutation in different BCCs. This finding was indicative for type 1 segmental mosaicism.

Conclusion: BCNS can be caused by genetic mosaicism. Segmental distribution of BCCs may be present but not always visible. Mosaic BCNS can be diagnosed by using more sensitive techniques for mutation analysis or by comparing the genetic profiles of different BCCs from the same patient. Finding the underlying genetic cause is important to provide personalized medicine and adequate genetic counseling.

22. TITANIUM SALTS TESTED IN RECONSTRUCTED HUMAN SKIN WITH INTEGRATED LANGERHANS CELLS SHOW AN IRRITANT RATHER THAN SENSITIZING POTENTIAL

S. Spiekstra¹, C. Rodrigues Neves¹, N. de Graaf¹, T. Rustemeyer¹, A. Feilzer², C. Kleverlaan², S. Gibbs^{1,2}

¹Department of Dermatology, VU University Medical Centre, Amsterdam, ²Department of Oral Cell Biology, ACTA, Amsterdam

Background: Titanium is extensively used in dentistry and medicine (e.g. orthopedic surgery and cardiology) even though clinical experience does indicate a relevant number of adverse reactions. It is currently unknown whether titanium ions leaching from medical device implants have sensitizing potential or are irritant / cytotoxic.

Objective: To determine, with the aid of reconstructed human skin with integrated Mutz-3 derived Langerhans Cells (RHS-LC) whether titanium salts representing leached ions from medical devices are labelled in the in vitro model as sensitizer or irritant.

Methods: MUTZ-LC were labelled with CFSE. RHS-LC consisting of reconstructed epidermis containing primary differentiated keratinocytes and CFSE+CD11a+ MUTZ-LC on a primary fibroblast-populated dermis were topically exposed to sub-toxic concentrations of the titanium salts ($[(CH_3CH(O)-CO_2NH_4)_2Ti(OH)_2]$) for 24 hour. MUTZ-LC migration and plasticity was determined.

Results: Topical exposure of the Titanium salt resulted in CFSE+CD11a+LC migration out of the epidermis and into the dermis. Neutralizing antibody to CXCL12 failed to block the accumulation of CFSE+Lang+ MUTZ-LC in the dermis indicating that titanium was not a sensitizer. In contrast anti-CCL5 totally blocked migration of CFSE+Lang+ MUTZ-LC indicating that titanium is an irritant. In line with this finding, submerged

monocultures of MUTZ-LC failed to increase maturation biomarkers CD83, CD86, IL-8 when exposed to non-cytotoxic titanium salts further indicating that titanium is not a sensitizer.

Conclusion: RHS-LC scored titanium salts as irritants rather than sensitizers indicating that titanium implant related complaints could be due to localized cytotoxicity arising from leachables rather than a titanium metal allergy.

23. IMPROVED LYMPHOCYTE PROLIFERATION IN VITRO TEST (LTT) FOR NICKEL USING CFSE AND AUTOLOGOUS SERUM

N.P.J. de Graaf^{1,3}, S. Roffel^{1,3}, C.J. Kleverlaan², H. Bontkes^{3,4}, S. Gibbs^{1,3}, T. Rustemeyer¹, A.J. Feilzer²

¹Department of Dermatology, VU University Medical Centre, Amsterdam, ²Department of Dental Materials Science, Academic Centre for Dentistry Amsterdam, University of Amsterdam and VU University Amsterdam, ³Department of Oral Cell Biology, Academic Centre for Dentistry Amsterdam, University of Amsterdam and VU University Amsterdam, ⁴Department of Clinical Chemistry, Unit Medical Immunology, VU University Medical Centre, Amsterdam

Background: The gold standard for the diagnosis of allergic hypersensitivity is skin testing. However, this has only been validated for epidermal antigen contact. For several metals, patch testing gives unreliable results. The current alternative to metal allergy patch-testing is the in vitro lymphocyte proliferation test (LTT) using tritiated thymidine (³H). This method is promising but requires handling of radioactive material and has a low predictive value.

Objective: to develop a radioactive free LTT by using carboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE) and to evaluate the influence of human pooled serum (HPS) versus autologous serum, on the sensitivity of the LTT to nickel (NiSO₄).

Methods: Peripheral blood mononuclear cells of nickel allergic patients and healthy controls were collected, labeled with CFSE and cultured for 7 days in medium containing 10% HPS or 10% autologous serum in the absence or presence of NiSO₄. The stimulation index (SI) was calculated as the ratio of the percentage of CFSE_{low}/neg CD3+CD4+ T lymphocytes upon nickel stimulation to the percentage of CFSE_{low}/neg CD3+CD4+ T lymphocytes without antigen. These results were compared with patch-test results.

Results: Using patch-test as a diagnostic reference, a 100% correlation between both positive and negative patch-test groups (threshold: SI=3) was found. Using HPS there was only a 16% correlation in the positive patch test group.

Conclusion: The results demonstrate that the use of carboxyfluorescein succinimidyl ester as tracer for allergen-specific T-cell proliferation in LTT offers a good alternative to radioactive ³H. Moreover, autologous serum is the preferred serum when compared to HPS.

24. SKIN MICROBIOTA SAMPLING IN ATOPIC DERMATITIS: TO SWAB OR SCRUB?

J.E.E. Totté¹, L.M. Pardo¹, A.M.T. Ouwens², B.L. Herpers³, S.G.M.A. Pasmans^{1,4}, F.H.J. Schuren²

¹Department of Dermatology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, ²Microbiology and Systems Biology group, TNO, Zeist, ³Regional Public Health Laboratory Kennemerland, Haarlem, ⁴Department of Pediatric Dermatology, Sophia Children's Hospital, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam

Background: Collecting high quality samples for skin microbial analysis is challenging due to the low number of microorganisms on the skin. Studies comparing different available techniques for skin sampling are scarce.

Objective: This study compares the detection of total bacterial DNA, Staphylococcus (S.) aureus DNA, microbial diversity and fungi by two different methods, namely dry flocced swabbing and scrubbing.

Methods: As part of an ongoing study in atopic dermatitis, we collected 39 swab and 39 scrub samples from 16 patients. S. aureus specific and total bacterial DNA were measured with quantitative (Q)-PCR. To identify bacteria and fungi we sequenced the 16S rRNA gene and the fungal internal transcribed spacer region 1.

Results: Q-PCR showed a higher absolute amount of total bacterial DNA in the scrubs (p<0.001). Sequencing of 16S rRNA identified 323 and 318 different genera in the swabs scrubs, respectively. The majority was identified equally well with the two techniques and biodiversity was not significantly different. Interestingly, we found fungal DNA more often in the scrubs than in the swabs (36% versus 9%).

Conclusion: Scrubs result in a higher collection of bacterial and especially fungal DNA. Therefore, they are preferable for studying low-biomass skin areas or fungi.

25. EXAMINATION OF IRRITANT-SPECIFIC EFFECTS ON THE SKIN BARRIER REQUIRES A MULTIPARAMETERIC APPROACH

M. Soltanipoor^{1,2}, T. Rustemeyer², I. Angelova-Fischer³, S. Kezic¹

¹Coronel Institute of Occupational Health, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, ²Department of Dermatology, VU University Medical Centre, 1081 HV, Amsterdam, ³Department of Dermatology, University of Lübeck, Lübeck, Germany

Background: Skin barrier damage is central in irritant contact dermatitis. However, mechanisms underlying skin barrier impairment depend on the intrinsic properties of the irritant. Recently, natural moisturizing factors (NMF) and corneocyte surface topography have been suggested as biomarkers for skin irritation.

Objective: To determine changes in functional, morphological and biochemical parameters caused by common skin irritants.

Methods: Eight healthy volunteers were exposed to n-propanol (60% aq.), SLS (0.5% aq.), sodium hydroxide (0.15% aq.), acetic acid (2,0%) and occlusion for 30 minutes during four consecutive days. Erythema, transepidermal water loss (TEWL), skin capacitance, Dermal Texture Index (DTI) and natural moisturizing factor (NMF) were measured at baseline, 24 and 96 hours after starting exposure.

Results: Changes in investigated parameters varied between

irritants. The most pronounced effect on erythema and TEWL was caused by SLS and NaOH. While n-propanol caused only slight changes in TEWL and erythema, it showed a high effect on skin hydration, NMF and DTI. NMF was the only parameter which was significantly altered by all investigated irritants.

Conclusion: Skin barrier impairment and inflammatory response are irritant-specific, emphasizing the need for a multi-parametric approach when studying skin irritation. The levels of NMF seem to be the most sensitive parameter in detecting skin barrier alterations. SLS, NaOH and n-propanol, caused remarkable changes in corneocyte topography, which were inversely associated with the NMF levels and skin hydration.

26. A REDUCED EXTERNAL OXYGEN LEVEL IMPROVES EPIDERMAL BARRIER FORMATION IN HUMAN SKIN EQUIVALENTS

A. Mieremet¹, A. Vázquez García¹, J.A. Bouwstra²,
A. El Ghalbzouri¹

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

Background: One of the major limitations of human skin equivalents (HSEs) is the higher permeability for compounds, when compared to native human skin (NHS). Alterations in the lipid matrix composition of the stratum corneum (SC) highly contribute to this occurrence. These differences could be induced by deviations in external conditions between the in vivo and in vitro situation. One of these differences is the oxygen level, sensed by the hypoxia-inducible factor (HIF) signalling pathway.

Objective: Our aim is to study how oxygen levels affect fibroblast and keratinocyte behaviour and whether it influences barrier formation in HSEs.

Methods: Fibroblast monocultures, keratinocyte (high/low calcium) monocultures and HSEs were developed at 20% and 3% oxygen level. Gene expression analyses were performed to study HIF target gene expression. Immunohistochemical analyses were performed to obtain insights on epidermal morphogenesis. The SC ceramide composition was studied with liquid chromatography coupled to mass spectroscopy.

Results: Monocultures of fibroblasts and keratinocytes in low oxygen have an equal morphology but a reduced proliferation and an altered expression of VEGFA, PDK1 and GLUT1. In HSEs, reduction of oxygen level also induced altered expression of these HIF target genes, decreased thickness of the viable epidermis but no alterations in epidermal morphogenesis. At reduced oxygen level, HSEs exhibit an improved ceramide subclass profile.

Conclusion: Our results indicate that external oxygen levels play an important role during skin reconstruction. The barrier formation in HSEs is enhanced at lower oxygen level, mimicking the NHS to a higher extent.

27. NOVEL AHR LIGANDS FOR THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS

G. Rikken¹, J.P.H. Smits¹, J. Schalkwijk¹, G.H. Perdew²,
E.H. van den Bogaard¹

¹Department of Dermatology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboud University Medical Center (Radboudumc), ²Department of Veterinary and Biomedical Sciences and Center for Molecular Toxicology and Carcinogenesis, The Pennsylvania State University, University Park, Pennsylvania

Background: The aryl hydrocarbon receptor (AHR) plays an important role in epidermal differentiation and mediates anti-inflammatory responses. Targeting the AHR, as seen in coal tar treatment, might therefore alleviate the symptoms of chronic inflammatory skin diseases like atopic dermatitis (AD). SGA compounds are synthesized indazole derivatives known to act as selective (AHR) modulators or partial AHR agonists.

Objective: We hypothesize that SGAs affect epidermal differentiation and may have therapeutic effects in inflammatory skin diseases.

Methods: We studied the effect of four AHR modulators namely SGA360, 360f, 315 and 388 on primary human keratinocyte monolayer cultures and 3D skin models for normal and AD skin. Morphological analysis, qPCR and immunohistochemistry were used to study the gene and protein expression levels. Furthermore, the proliferation rate of keratinocytes, CYP1A1 enzyme activity, cell toxicity and mutagenicity of the compounds were analysed.

Results: SGA360f, SGA315 and most strongly SGA388 induced CYP1A1 and epidermal differentiation gene and protein expression and displayed anti-inflammatory effects in Th2-stimulated primary human keratinocytes. SGA360 did not induce CYP1A1 expression nor epidermal differentiation, but did attenuate the Th2-mediated keratinocyte hyperproliferation. No cell toxicity and mutagenicity were observed and CYP1A1 activity was significantly lower compared to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), a very potent AHR agonist.

Discussion: Our study indicates that partial AHR agonists induce epidermal differentiation and downregulate the expression of inflammatory genes similar to full AHR agonists, whilst avoiding excessive CYP1A1 activity which is correlated to genotoxicity and DNA mutations. The SGAs studied herein may therefore be novel candidates for topical treatment of AD.

28. MODULATION OF TGF- β SIGNALLING AND THE EFFECT ON (MYO)FIBROBLAST DIFFERENTIATION STATUS IN HYPERTROPHIC SCARS

R. Raktoe¹, M. Rietveld¹, M. Kruithof-de Julio^{2,3}, M. Groot⁴,
R. van Doorn¹, P. van Zuijlen⁴, A. El Ghalbzouri¹

¹Department of Dermatology, Leiden University Medical Center (LUMC), ²Department of Urology, LUMC, ³Department of Urology, University of Bern, Switzerland, ⁴Biophotonics and Medical Imaging, VU University, ⁵Department of Plastic Surgery, Red Cross Hospital

Background: In burn patients wound healing is often accompanied by hypertrophic scar (HTS) development, resulting in both functional and aesthetic problems. HTS's are characterized by myofibroblasts abundance. The differentiation route of fibroblasts towards myofibroblasts is predominantly regulated

by TGF- β signalling. However, the exact mechanisms underlying these transformation are not clear. It has been proposed that papillary fibroblasts, opposed to reticular fibroblasts, exhibit anti-fibrotic properties. The question is whether one could use these properties which could improve healing in burn wounds.

Objective: The aim of this study is to investigate whether modulation of TGF- β signalling by exon skipping (ES) could shift the differentiation status of myofibroblasts in HTS monolayers towards papillary-like features.

Methods: HTS biopsies were used to set up fibroblast monocultures, HTS ex vivo models, Fibroblast-derived matrix (FDM) models and Full-thickness Models (FTM). In order to induce ES, AON's targeting ALK5 were supplemented to fibroblast monocultures and FDM models. Ex vivo models were injected. Analysis of papillary and reticular markers and TGF- β signalling downstream targets was performed by qPCR, western blot and immunohistochemistry.

Results: Our data demonstrate that 1) ES of ALK5 is able to downregulate the gene expression of myofibroblast and reticular fibroblast biomarkers and upregulate papillary biomarkers. 2) On macroscopic level morphology of HTS-derived fibroblasts shifted towards a spindle shape-like phenotype, hence papillary fibroblasts.

Conclusion: ES is able to shift the differentiation state of myofibroblasts towards a papillary-like state. With respect to burn wounds and HTS development, ES could open a new therapeutic window towards scarless wound healing.

29. ARYL HYDROCARBON RECEPTOR ACTIVATION UPREGULATES A BATTERY OF ANTIMICROBIAL GENES.

J.P.H. Smits¹, J. Qu², P.L.J.M. Zeeuwen¹, J. Schalkwijk³, H. Zhou^{2,3}, E.H. van den Bogaard¹

¹Department of Dermatology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboud University Medical Center (Radboudumc), ²Department of Molecular Developmental Biology, RIMLS, Faculty of Science, Radboud University, ³Department of Human Genetics, RIMLS, Radboudumc, Nijmegen

Background: The Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) is a multifaceted transcription factor involved in xenobiotic metabolism, immune cell development, and epidermal differentiation. AHR is activated by aryl hydrocarbons, of which TCDD is well-known. Coal tar (CT) is an activator of AHR and is used in the clinic as a treatment for atopic dermatitis.

Objective: To better understand AHR activation and downstream effects, we studied ligand-mediated DNA binding by AHR, its target gene transcription, and overall differentially expressed genes in treated keratinocytes.

Methods: TCDD and CT treated human primary keratinocytes were analyzed using RNA-sequencing and ChIP-sequencing to study genome wide effects of AHR activation by both AHR ligands.

Results: TCDD and CT show early (after 2 hours) upregulation of genes involved in detoxification pathways. Also, we found an upregulation of important genes encoding terminal differentiation proteins (IVL, FLG), antimicrobial proteins

(e.g. PI3, SLPI, S100A8), and tight junction proteins (CLDN4, OCLN), approximately 24 hours after AHR activation by CT and TCDD.

Conclusion: The genomic binding of the AHR indicates that the canonical cellular responses after CT and TCDD exposure steer primarily towards activation of xenobiotic metabolism pathways. The transcriptional analysis shows additionally differentially regulated genes coding for differentiation proteins, antimicrobial proteins, and tight junction proteins. These may influence the interaction between host and microbes and could have important implications for the skin microbiome composition in coal tar treated AD patients.

P1. NAIL INVOLVEMENT AS A PREDICTOR FOR DISEASE SEVERITY IN PEDIATRIC PSORIASIS: FOLLOW-UP DATA FROM THE DUTCH CHILDCAPTURE REGISTRY

I.M.G.J. Bronckers¹, F.M. Bruins¹, M.J. van Geel¹, J.M.M. Groenewoud², W. Kievit², P.C.M. van de Kerkhof¹, M.C. Pasch¹, E.M.G.J. de Jong¹, M.M.B. Seyger¹

¹Department of Dermatology, Radboud university medical center, Nijmegen, ²Department for Health Evidence, Radboud University, Nijmegen

Background: Psoriasis develops during childhood in almost one-third of the cases. Little is known about the relation between nail psoriasis and psoriasis severity in children, and no longitudinal assessment of psoriasis severity in children and adults with nail psoriasis is currently available.

Objective: To describe epidemiological and disease characteristics of children with nail psoriasis, and to assess the relation between nail involvement and psoriasis severity cross-sectionally and longitudinally.

Methods: Data were obtained from the child-CAPTURE registry, a daily clinical practice cohort of children with psoriasis. Patient characteristics, presence of nail psoriasis, and psoriasis severity scores were collected. Cross-sectional analyses were performed at baseline visit. Longitudinal data until two year follow-up were analyzed by linear mixed models.

Results: Nail psoriasis was present in 19.0% of patients at baseline, occurred more frequently in boys than girls ($p=0.015$) and was cross-sectionally associated with higher Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ($p=0.004$), Body Surface Area (BSA) ($p=0.030$) and Physician Global Assessment (PGA) ($p=0.028$). Longitudinal analysis demonstrated higher PASI ($p<0.001$) and PGA ($p<0.001$) during two year follow-up in patients with nail vs without nail involvement at baseline.

Conclusion: The presence of nail psoriasis in children is associated with a more severe disease course during two year follow-up. These findings suggest nail psoriasis to be a potential clinical predictor for disease severity in pediatric psoriasis.

P2. STARTING BIOLOGIC TREATMENT SEQUENCES FOR PLAQUE PSORIASIS WITH USTEKINUMAB OR ADALIMUMAB IS THE MOST COST-EFFECTIVE: A COST UTILITY ANALYSIS BASED ON 10 YEARS OF DUTCH REAL-WORLD EVIDENCE FROM BIOCAPTURE

W. Kievit¹, S.L. Klijn², J.M.P.A van den Reek³, G. van de Wetering², A. van der Kolk⁴, E.M.G.J. de Jong³

¹Radboud Institute for Health Science, Radboudumc, Nijmegen, ²Pharmerit International, Health Economics and Outcomes Research, Rotterdam, ³Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen, ⁴Janssen-Cilag BV, Breda

Background: Switching of biologics is common, but it is unclear which biologic is most effective to initiate a sequence of biologics. Comparative evidence on (cost)effectiveness of different biologics is limited

Objective: We aimed to evaluate the cost-effectiveness of different biologic treatment sequences for psoriasis based on real-world evidence.

Methods: A sequence model was developed to evaluate the 10 year treatment costs and the total quality-adjusted life years (QALYs) of different consecutive lines of biologic treatments based on the three most commonly prescribed biologics: adalimumab, etanercept and ustekinumab (for example adalimumab-etanercept-ustekinumab versus etanercept-ustekinumab-adalimumab). The model was populated with data from the BioCAPTURE registry and scientific literature.

Results: Sequences starting with etanercept would be the most expensive, with 10 year costs from € 147,499 to € 148,442, and also the least effective with an average 7.79 QALYs.

A sequence starting with ustekinumab followed by adalimumab would be the least expensive with 10 year costs of € 141,962, while the health effect is estimated to be 8.02 QALYs.

A sequence starting with adalimumab followed by ustekinumab was marginally more effective with 8.03 QALYs but also slightly more expensive with 10 year costs of € 143,661. When interpreting these results, it should be taken into account that credible intervals were partly overlapping.

Conclusion: The order in which biologics are used influences the cost-effectiveness of treatment both in terms of costs and health effects. Initiation of a biologic treatment sequence for psoriasis may best be done with adalimumab or ustekinumab; etanercept seems less optimal from a health-economic perspective.

P3. RECOMMENDATIONS FOR THE OPTIMAL RADIATION DOSE IN PATIENTS WITH PRIMARY CUTANEOUS ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA: A REPORT OF THE DUTCH CUTANEOUS LYMPHOMA GROUP

R.C. Melchers¹, R. Willemze¹, L.A. Daniëls², K.J. Neelis², M.W. Bekkenk³, E.R.M. de Haas⁴, B. Horvath⁵, M.M. van Rossum⁶, C.J.G. Sanders⁷, B. Velstra⁷, J.C.J.M. Veraart⁸, R.E.J. Roach¹, M.H. Vermeer¹, K.D. Quint¹

¹Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, ²Department of Radiotherapy, Leiden University Medical Center, ³Department of Dermatology, Academic Medical Center and Vrije University Medical Center, Amsterdam, ⁴Department of Dermatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, ⁵Department of Dermatology, University Medical Center of Groningen, ⁶Department of Dermatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, ⁷Department of Dermatology, University Medical Center Utrecht, ⁸Department of Dermatology, Maastricht University Medical Center

Objective: To determine the optimal radiation dose for treatment of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (C-ALCL).

Methods: Patients with C-ALCL, who had been treated with radiotherapy (RT) between 1984 and 2016, were retrieved from the Dutch registry of cutaneous lymphomas. Distinction was made between patients with solitary or localized (n=63), multifocal skin lesions (n=6), and patients with a skin relapse (n=22). Radiation doses, treatment response and follow-up were evaluated. Radiation doses were categorized in low-dose (<20 Gy), intermediate dose (21-39 Gy) and high-dose (>40 Gy).

Results: 61/63 (97%) patients presenting with solitary or localized skin lesions showed a complete response (CR). There were no differences in CR between low-dose (16/17), intermediate dose (15/15) and high-dose RT (30/31). After a median follow-up of 46 months, 30/63 (48%) patients had a relapse. Six out of 6 (100%) patients initially presenting with multifocal skin lesions showed a CR (3/3 low-dose, 2/2 intermediate dose, 1/1 high-dose). After a median follow-up of 27 months, 3 of 6 patients had a relapse. Treatment of 33 skin relapses in 22 patients showed no differences in CR between low-dose (18/19), intermediate dose (6/6) and high-dose radiotherapy (8/8). Treatment of multifocal and recurrent lesions with a dose of 8 Gy (2x4 Gy) resulted in CR of 17/18 lesions.

Conclusion: A radiation dose of 20 Gy (8x2.5 Gy) is effective in patients with solitary or localized skin lesions. For patients with multifocal skin lesions and patients with a skin relapse, 8 Gy (2x4 Gy) may be sufficient.

P4. LOW SKIN IRRITATION THRESHOLD IN PATCH TEST MAY BE A PROGNOSTIC TOOL FOR HYPERTROPHIC SCAR FORMATION

E. de Bakker^{1,2*}, M.A.M. van der Putten^{3*}, S.W. Spiekstra², T. Rustemeyer², F.B. Niessen¹, S. Gibbs^{2,4}

¹Department of Plastic, Reconstructive and Hand surgery, VU University Medical Centre, Amsterdam, ²Department of Dermatology, VU University Medical Centre, Amsterdam, ³Department of Plastic surgery, OLVG hospital, Amsterdam, ⁴Department of Oral Biochemistry, Academic Center for Dentistry Amsterdam, University of Amsterdam and VU University, Amsterdam

*Authors contributed equally

Background: Hypertrophic scar (HS) development following surgery is extremely hard to predict. It is known that some cytokines released early in HS formation are also released during skin irritation. Also it is known that the SLS irritation threshold scored from a patch test differs between individuals. The irritation threshold (IT) may therefore be a distinguishing factor between patients developing normal scar (NS) and HS.

Objective: To examine an association between IT and HS formation and to determine the possible role of SLS patch testing as a tool to predict HS formation.

Methods: 31 patients (NS = 15; HS = 16) were included who had previously undergone reduction mammoplasties. Four days after applying the SLS patch test, the score was read by an experienced dermatologist and with a DermaSpectrometer®. Trans-epidermal waterloss (TEWL) was determined.

Results: Visual scoring of the SLS patch test showed significant more redness in the HS patient group compared to the NS patient group both with 1% and 2% SLS ($p=0.017$, $p=0.013$). It could be predicted with 66.7% accuracy whether a patient developed NT or HS scar since HS has a lower IT. Dermatospectrometry and TEWL measurements showed no significant differences between the studied groups.

Conclusion: SLS patch testing, carried out under the supervision of an experienced dermatologist, can be used as a prognostic tool to predict the formation of HS and will allow both surgeons and patients to make a better informed decision about (esthetic) surgery procedures. It will also allow for earlier preventative treatment of HS formation.

P5. BELIEFS ABOUT MEDICINES IN PSORIASIS PATIENTS TREATED WITH METHOTREXATE OR BIOLOGICS: A CROSS-SECTIONAL SURVEY STUDY

M.E. Otero¹, J.M.P.A. van den Reek¹, M.M.B. Seyger¹, P.C.M. van de Kerkhof¹, W. Kievit², E.M.G.J. de Jong¹

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

Background: Methotrexate (MTX) and biologics are frequently used treatments to control moderate-to-severe psoriasis. Understanding patient's beliefs about these treatments may help recognize patients' attitude towards these therapies.

Objectives: To get insight in the beliefs about medicines in patients with psoriasis treated with MTX or biologics, and in factors affecting these beliefs.

Methods: This study was a cross-sectional survey using the Beliefs About Medicines Questionnaire Specific (BMQ-Specific). BMQ-specific scores (Necessity and Concerns scales) and the Necessity-Concerns differential (NCD) were calculated. Multivariable regression analysis was used to assess which factors were associated with these scores.

Results: One hundred patients treated with MTX and 100 treated with biologics were included. Patients treated with biologics scored higher than patients treated with MTX on the Necessity scale (mean 18 ± 4.4 vs 15.3 ± 4.6 , respectively). The scores in the Concern scale were lower than the Necessity scale for both treatment groups (MTX: 12.3 ± 4.1 ; biologics: 11.7 ± 3.5). The NCD resulted in a positive score for both treatment groups (MTX: 2.98 ± 5.9 ; biologics: 6.3 ± 5.6). Factors that influenced the Necessity scale were: the PASI score in both groups and treatment duration in the MTX group. No factors were associated with Concerns scale. Factors influencing the NCD were: higher PASI in the MTX group and having psoriatic arthritis in the biologic group.

Conclusion: These results indicate that patient acknowledge that the medication protect them from becoming worse. To a lesser extent patients worry about the long term effects of medication.

P6. CONJUNCTIVITIS OCCURRING IN ATOPIC DERMATITIS PATIENTS TREATED WITH DUPILUMAB - CLINICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT

A. Wollenberg¹, L. Ariens², S. Thurau³, C. van Luijk⁴, M. Seegräber¹, M. de Bruin-Weller²

¹Department of Dermatology and Allergy, Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany, ²Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center Utrecht, ³Department of Ophthalmology, Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany, ⁴Department of Ophthalmology, University Medical Center Utrecht

Background: Dupilumab is an antibody directed against the IL-4 receptor which blocks the signaling pathway of IL-4 and IL-13. Dupilumab has been recently approved by the US Food and Drug Administration and the European Commission for the treatment of adult patient with moderate-to-severe atopic dermatitis. During clinical trials, conjunctivitis adverse events were reported more often in dupilumab treated patients compared to placebo.

Objective: In this case-series study, we aimed to describe clinical characteristics and treatment options for this clinically relevant complication of dupilumab-treated atopic dermatitis.

Methods: Patients treated with dupilumab during clinical trials for moderate-severe atopic dermatitis with conjunctivitis as adverse event were described in this case-series study. Patients were assessed by a specialized ophthalmologist to describe clinical ophthalmological features. Clinical characteristics were reported and treatment recommendations were given based on our personal experience.

Results: A total of 13 dupilumab-treated patients developing conjunctivitis as adverse event during clinical trials were included. The prominent feature in these patients was the predominant involvement of the conjunctiva, and especially a hyperemia of the limbus. Two treatment options were particularly successful including fluorometholone 0.1% eye drops leading to clinically significant improvement in all five treated patients and tacrolimus 0.03% eye ointment which improved signs and symptoms in all 4 treated patients.

Conclusion: Clinically characteristic inflammation of the anterior conjunctiva and hyperemia of the limbus was observed during dupilumab treatment, which can be treated successfully with fluorometholone 0.1% eye drops or tacrolimus 0.03% eye ointment.

P7. FOLLICULOTROPIC MYCOSIS FUNGOIDES PRESENTING WITH A SOLITARY LESION: CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES AND LONG-TERM FOLLOW-UP DATA IN A SERIES OF NINE CASES

S. van Santen¹, P. Jansen², M. Vermeer¹, R. Willemze¹

¹Departments of Dermatology, Leiden University Medical Center, ²Clinical, Leiden University Medical Center

Background: Folliculotropic mycosis fungoides (FMF) is a distinct variant of mycosis fungoides, which in rare cases may present with a solitary lesion. Reported cases describe an excellent prognosis, but follow-up was generally short.

Objective: Clinicopathologic characteristics, long-term follow up data of nine patients with solitary FMF are presented and differential diagnosis is discussed.

Methods: From a cohort of 203 patients with FMF, nine cases with solitary FMF were selected. Clinical data and histological sections obtained at diagnosis and during follow-up were reviewed.

Results: Skin lesions, in all patients located on the head, went into complete remission after treatment with radiotherapy (six cases) or topical steroids (one case) or regressed spontaneously (two cases). After a median follow-up of 89 months (range 51-203 months), five patients were still in complete remission, two patients had developed multiple skin relapses, while two patients had progressed to extracutaneous and fatal disease. Histologically, all patients showed marked folliculotropism, associated with syringotropism (four cases) and/or follicular mucinosis (five cases). Large cell transformation was observed at presentation (two cases) and during follow-up (three cases).

Conclusion: Long-term follow-up data indicate that patients with solitary FMF do not always have an indolent clinical course and therefore require long-term follow-up. (200)

P8. DERMOSCOPY USE IN THE NETHERLANDS

D. Siem¹, G. Argenziano², A.M. Forsea³, A. Geller⁴, V.D. Marmol⁵, I. Zalaudek⁶, H.P. Soyer⁷, N.A. Kukutsch¹

¹Department of Dermatology, Leiden, ²Dermatology Unit, Second University of Naples, Naples, Italy, ³Dermatology Department, Elias University Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania, ⁴Social and Behavioral Sciences, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, U.S.A, ⁵Dermatology Department, Universite Libre de Bruxelles, Hopital Erasme, Brussels, Belgium, ⁶Department of Dermatology and Venereology, Non-Melanoma Skin Cancer Unit, Medical University of Graz, Graz, Austria, ⁷Dermatology Research Centre, The University of Queensland, School of Medicine, Translational Research Institute, Brisbane, Australia

Background: Dermoscopy is a well-established tool for the diagnosis of many skin diseases and the early detection of skin cancers. Data about the use of dermoscopy in everyday practice of Dutch dermatologists is lacking.

Objective: To identify factors that influence the use of dermoscopy in daily dermatology practice.

Methods: As a part of a pan-European study all registered dermatologists in the Netherlands were asked to fill in an online survey regarding personal characteristics and questions about dermoscopy training and their attitude towards dermoscopy.

Results: Valid answers were collected for 213 respondents, of which 99% reported to use dermoscopy. Of those, dermoscopy training during residency was reported by 41%, the majority used dermoscopy daily. Nonpolarized immersion contact dermoscopy and the ABCD rule were used most often. Dermoscopy was considered useful for melanocytic and pigmented lesions, especially for the early diagnosis of melanoma, but less useful for inflammatory diagnoses. Sixty-eight percent reported that dermoscopy increased the numbers of

melanomas they detected, 66% answered that it decreased unnecessary biopsies of benign lesions. About 27% reported that dermoscopy wrongfully classified cases of melanoma as benign lesions. High use of dermoscopy for different types of skin diseases was reported by 24% and was associated with dermoscopy training during residency, the use of polarized light and pattern analysis.

Conclusion: In contrast to other European countries all Dutch dermatologist have access to dermoscopy equipment and training is integrated into the residency program. Improving dermoscopy training and offering courses to dermatologists could further enhance the benefit of dermoscopy.

P9. USE OF ORAL IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN THE NETHERLANDS

F.M. Garritsen^{1*}, J. Maurik van den Heuvel^{2*}, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen¹, A.H. Maitland-van der Zee², M.P.H. van den Broek³, M.S. de Bruin-Weller¹

¹Department of Dermatology, University Medical Center Utrecht,

²Department of Respiratory Disease, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, ³Department of Clinical Pharmacy, University Medical Center Utrecht and Department of Clinical Pharmacy, St Antonius Hospital Nieuwegein

*Both authors contributed equally to this study

Background: Data on the percentage of patients with really difficult to treat atopic dermatitis (AD) are scarce. From socio-economic perspective it is important to have more insight in these numbers, as new very effective, but expensive, treatment options will be available in the near future. Estimating the number of AD patients using oral immunosuppressive drugs can give an impression of the percentage of difficult to treat patients in the total AD population.

Objective: To give an overview of the use of oral immunosuppressive drugs in patients with AD in the Netherlands

Methods: Prescription data of oral immunosuppressive drugs in the Netherlands were extracted from a pharmaceutical database containing data of 557 million prescriptions and 7.2 million patients. An algorithm, based on the WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) codes, was used to identify patients with AD. The prescription of oral immunosuppressive drugs between January 1st 2012 and January 1st 2017 was evaluated.

Results: 943 AD patients (1.4%) used cyclosporine A, methotrexate, azathioprine or mycophenolic acid. Methotrexate was most commonly used, followed by azathioprine and cyclosporine A. A switch in medication was rarely seen. In the evaluation period a decrease in the prescription of cyclosporine A was seen, together with an increase of the prescription of methotrexate. In 31% of the patients who stopped treatment, the discontinuation took place within the first months of treatment.

Conclusion: Of the AD patients, 1.4% used oral immunosuppressive drugs. Methotrexate was the most commonly used systemic drug in the Netherlands for the treatment of AD.

P10. HEALTHY DIET IS ASSOCIATED WITH LESS FACIAL WRINKLES IN WOMEN, IN A LARGE DUTCH POPULATION BASED COHORT

S. Mekic¹, L.C. Jacobs¹, M.A. Hamer¹, J.C. Kiefte- de Jong^{2,4}, D.A. Gunn³, T. Nijsten¹

¹Department of Dermatology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, ²Department of Epidemiology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, ³Unilever Research and Development, Colworth Science Park, Sharnbrook, Bedfordshire, UK, ⁴Leiden University College, The Hague

Background: Lifestyle factors such as smoking and tanning are known wrinkle aggravators. However, the effects of different dietary patterns on facial wrinkling are unclear. Also, men and women tend to have different risk factors for skin wrinkling.

Objective: Our aim was to investigate the association between diet and facial wrinkling in a large sample of men and women.

Methods: We investigated the association between facial wrinkles and diet in a large population based cohort of 2,753 elderly participants (41% male, age range: 51-97 years) of the Rotterdam Study. Wrinkles were digitally quantified from facial photographs and presented as percentage wrinkle area. Dietary intake was assessed using the Food Frequency Questionnaire. Adherence to the Dutch Healthy Diet Index (DHDI) was calculated. With principal component analysis we extracted relevant food patterns in men and women separately. All food patterns and the DHDI, were analyzed for association with wrinkle severity using multivariable linear regression.

Results: When adhering to the Dutch guidelines for a healthy dietary pattern, we observed significantly less wrinkles among women (-4.19% per 10 points increase in DHDI; 95%CI: -7.30,-1.08) but not men. In women, the 'unhealthy pattern' was associated with more facial wrinkles (+3.32%Δ; 95%CI:0.06,6.68) and the 'fruit pattern' with less wrinkles (-3.20%Δ; 95%CI:-6.24,-0.05).

Conclusion: Dietary habits influence facial wrinkling in women but not in men. Global disease prevention strategies might emphasize less facial wrinkling in women as an additional gain when adhering to a healthy diet.

P11. HIGH REPORTED PREVALENCE OF HIDRADENITIS SUPPURATIVA IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS AND HIGH SELF-REPORTED CLINICAL AXIAL AND PERIPHERAL SPONDYLOARTHRITIS FEATURES IN HIDRADENITIS SUPPURATIVA PATIENTS: TWO CROSS SECTIONAL STUDIES (HISPA-1 AND HISPA-2 STUDIES)

A. Rondags^{1*†}, K.R. van Straalen^{2†}, S. Arends^{3*†}, H.H. van der Zee^{2†}, E.P. Prens^{2)†}, F. Wink^{4*}, A. Spoorenberg^{3*†}, B. Horváth^{1*†}

¹Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, Groningen, ²Department of Dermatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, ³Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Medical Center Groningen, Groningen, ⁴Rheumatology, Medical Center Leeuwarden

* HiSpA-1 study

† HiSpA-2 study

Background: Spondyloarthritis (SpA), a group of inter-related, chronic, auto-inflammatory rheumatic conditions, was reported to be more prevalent in hidradenitis suppurativa (HS) patients than in the general population (2.3-28.2% versus ~1%). On the other hand, the prevalence of HS in SpA patients is not exactly known. Identification of HS symptoms in SpA patients or typical clinical SpA features in HS patients can be challenging for the treating physician while early diagnosis is crucial for disease management and outcome in both SpA and HS.

Objectives: HiSpA-1: To determine the prevalence of HS in patients with axial SpA.

HiSpA-2: To investigate the prevalence of self-reported SpA features in HS-patients and to explore how many are already diagnosed with a SpA condition.

Methods: HiSpA-1: Patients from the Groningen Leeuwarden axial SpA cohort filled out a questionnaire based on validated diagnostic HS questions. Self-reported HS symptoms were verified by checking dermatology medical records or verification by phone by an HS expert physician.

HiSpA-2: HS patients from two Dutch HS referral centers filled out a self-screening questionnaire focusing on clinical axial and peripheral SpA features, based on the Assessment in SpondyloArthritis international Society (ASAS) definitions.

Results: HiSpA-1: Included axial SpA-patients (449/592, 75.6%) had a mean age of 50±13 years, 63% was male, mean symptom duration was 23±13 years, and 78% was HLA-B27 positive. HS diagnosis could be confirmed in 41 patients, resulting in an estimated prevalence of 9.1%.

HiSpA-2: Included HS-patients (620/1313, 47.2%) had a mean age of 43.4±3.9 years, 70.2% were female, mean BMI was 28.0±5.8 kg/m², and 83.5% were ex- or current smokers. Overall, 67.1% (416/620) patients reported ≥1 of the four ASAS entry classification criteria for SpA, i.e. chronic back pain starting before the age of 45, peripheral arthritis, enthesitis (of the Achilles tendon) or dactylitis, and 10 (1.6%) patients were already diagnosed with a SpA condition.

Conclusions: HS in our axial SpA cohort is more prevalent compared to the general population (9.1% versus ~1%) and self-reported clinical SpA features seem very common in our HS patients, although a SpA diagnosis was only reported by a few.

P12. THE JOURNEY OF ADULT PSORIASIS PATIENTS TOWARDS BIOLOGICS: PAST AND PRESENT. RESULTS FROM THE BIOCAPTURE REGISTRY

J.M.P.A. van den Reek¹, M.M.B. Seyger¹, P.P.M. van Lümig¹, R.J.B. Driessen¹, C.J.M. Schalkwijk¹, M.A.M. Berends², P.C.M. van de Kerkhof¹, E.M.G.J. de Jong¹

¹Radboudumc, Department of Dermatology, Nijmegen,

²Slingeland Hospital, Department of Dermatology, Doetinchem

Background: A considerable disease period often precedes initiation of a biologic in psoriasis patients. Little is known about this important period in patients' lives, but insight herein can reveal opportunities for physicians and decision makers.

Objective: (1) Describe patient and treatment characteristics until the start of biologic treatment in patients with severe

psoriasis, (2) assess shifts in early (2005-2009) versus established (2010-2015) biologics prescription periods, (3) assess changes in hospital/day care admissions before vs. after starting biologics.

Methods: Explorative, retrospective descriptive study on the treatment characteristics of the period until first biologic in patients included in the BioCAPTURE registry.

Results: Median TUS (time until conventional systemic) was 11.0 years; median TUB (time until biologic) was 18.9 years for patients treated from 2005-2015. Most patients received 3 different conventional antipsoriatic systemic therapies.

We noticed a small trend towards a shorter journey (TUB) with only 2 conventional systemic agents instead of 3 before initiating a biologic in later years (2010-2015 vs. 2005-2009). We also noticed a significant decrease of admissions comparing two years before, versus two first years after starting biologic treatment (17.7 versus 8.6 admissions/100 follow-up years, $p < 0.001$). Cyclosporine, dithranol, retinoids and PUVA therapy lost popularity in time.

Conclusion: The 'journey' of psoriasis patients towards a biologic is long, with many different treatments. Shifts towards fewer conventional drugs before biologic initiation and a clear decrease of hospital/day care admissions before vs. after a biologic are seen. Improvement of this journey may decrease negative influences on patients' lives and reduce societal impact.

P13. NOVEL IMAGING TECHNIQUES TO CHARACTERIZE AND ASSESS DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY (DTH) IN HEALTHY VOLUNTEERS

M. Saghari¹, P. Gal¹, M.L. de Kam¹, M.B.A. van Doorn², J. Burggraaf¹, M. Moerland¹, R. Rissmann¹

¹Centre for Human Drug Research, Leiden, ²Department of Dermatology Erasmus Medical Centre, Rotterdam

Background: Challenge models enabling direct pharmacodynamic assessment are necessary for development of immunomodulatory drugs. Keyhole limpet hemocyanin (KLH) is commonly used for studying T-cell dependent immune response.

Objective: The aim of the study was i) to characterize the adaptive immune response after KLH immunization by measuring anti-KLH immunoglobulin (Ig) M and IgG titers and ii) to assess the skin response after intradermally administered KLH.

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted in 15 healthy male volunteers. KLH (0.1 mg) or placebo was administered in 4:1 ratio on day 0 to the left deltoid muscle. Anti-KLH IgM and IgG titers were measured weekly for 28 days. After 21 days, KLH (0.001 mg) was administered intradermally to the ventral left forearm. A type IV DTH assessment was performed pre-dosing and 48h post-dosing and included perfusion by laser speckle contrast imaging (LSCI), 2D and 3D photography analysis, erythema by colorimetry, and visual erythema grading.

Results: The treatments were well-tolerated, without AEs considered treatment related. Anti-KLH IgG and IgM titers were

significantly increased in KLH compared to placebo ($p < 0.0001$ and $p = 0.0014$, respectively). Three-dimensional photography showed significantly increased a^* ($p = 0.0054$) and average redness values ($p = 0.0132$) when comparing KLH with placebo. Basal flow and flare with LSCI displayed significantly increased results in KLH compared to placebo ($p = 0.0236$ and $p = 0.0038$ respectively).

Conclusion: The administration of KLH was well tolerated and induced a quantifiable adaptive immune response. Some techniques of the study, i.e. multispectral imaging, LSCI, show potential to serve as novel objective, well-quantifiable assessments to study pharmacodynamic effects of immunomodulators.

P14. CHARACTERIZATION OF A HUMAN SKIN CHALLENGE MODEL OF IMIQUIMOD-INDUCED SKIN INFLAMMATION

T. van der Kolk¹, S. Assil¹, R. Rijnveld¹, E.S. Klaassen¹, G. Feiss², M.B.A. van Doorn³, E.P. Prens³, M. Moerland¹, J. Burggraaf¹, R. Rissmann¹

¹Centre for Human Drug Research, Leiden, ²Cutanea Life Science, Wayne, Pennsylvania, USA, ³Department of Dermatology Erasmus Medical Centre, Rotterdam

Background: Imiquimod (IMQ) is a known TLR 7/8 agonist that causes psoriasis like skin inflammation in mouse models.

Objective: To develop and refine a temporary human skin inflammation model with IMQ for application in clinical drug development.

Methods: A randomized, open-label, vehicle-controlled, parallel-cohort, dose ranging study was conducted in sixteen (16) healthy male subjects. IMQ (5 mg, 100mg Aldara[®]) was administered once daily for 3 consecutive days under occlusion by a 12 mm Finn Chamber to the upper back. Subjects were randomized 1:1 to receive tape stripping (TS) of the skin or not prior to the first dose administration. Erythema and perfusion measurements were performed daily. Furthermore skin biopsies were collected for mRNA expression, histology and immunohistochemistry.

Results: All 16 subjects completed the study with good tolerability at the administration site. IMQ application to TS skin induced significant ($p < 0.0001$), dose-dependent hyperperfused erythematous lesions. Histologically these lesions showed acanthosis and infiltrates consisting of CD4+ T-cells, CD8+ T-cells, CD11c+ dendritic cells and HLA-DR macrophages. mRNA expression of CXCL10, hBD-2, ICAM-1 and MX-A was significantly ($p < 0.01$) induced relative to housekeeping gene ABL in this cohort. The maximum effect was at 48h. Effects were fully reversible. Although effects of IMQ were observed without TS, this was much less apparent.

Conclusion: This study validates the human IMQ skin inflammation challenge model, with TS of the skin prior to the first dose administration and 48h of application. Future interaction studies will enable proof pharmacology of novel compounds targeting the innate immune system.

P15. HLA-C*06:02 AS A PREDICTOR FOR USTEKINUMAB TREATMENT SUCCESS IN PSORIASIS PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

L.J. van Vugt¹, J.M.P.A. van den Reek¹, M.J.H. Coenen², E.M.G.J. de Jong²

¹Department of Dermatology, Radboud university medical centre (Radboudumc) and Radboud Institute of Health Sciences (RIHS), Nijmegen, ²Department of Human Genetics, Radboud university medical centre (Radboudumc) and Radboud Institute of Health Sciences (RIHS), Nijmegen

Background: Located in the PSORS1 genetic locus, the HLA-C*06:02 allele confers the strongest risk for development of plaque psoriasis. Additionally, HLA-C*06:02 has been suggested as a predictor for ustekinumab response, and might be useful in personalized treatment of psoriasis patients eligible for biological therapy.

Objective: To investigate the association between HLA-C*06:02 and the response to ustekinumab in patients with plaque psoriasis, using a meta-analysis of current literature.

Methods: A systematic literature search was conducted using four databases. HLA-C*06:02 genotyping and PASI75 response data during ustekinumab treatment were collected from relevant studies and pooled into a random-effects meta-analysis. In case of duplicate publication of study data, only one of the duplicate studies was included in the meta-analysis.

Heterogeneity was assessed by using forest plots, κ^2 -tests and I²-statistics.

Results: For the meta-analysis of PASI75 response rates at three months' treatment, six studies were included. Random-effects analysis demonstrated a risk ratio of 1.41 (95%CI: 1.25-1.59, $P < 0.00001$) for achieving PASI75 after three months, in favor of HLA-C*06:02 positive patients. For the analyses of treatment response at six months, five studies were included. Meta-analysis showed a risk ratio of 1.33 (95%CI: 1.13-1.57, $P = 0.0006$) in favor of HLA-C*06:02 positive patients achieving PASI75 after six months of treatments. There was substantial study heterogeneity.

Conclusion: HLA-C*06:02 positive psoriasis patients have a higher probability of achieving PASI75 with ustekinumab treatment compared to HLA-C*06:02 negative patients. However, the relative 'risk' is modest, and there is no clear rationale for using HLA-C*06:02 genotyping in clinical decision making.

P16. THE PREVALENCE OF ANTIBODY RESPONSES AGAINST STAPHYLOCOCCUS AUREUS ANTIGENS IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

J. de Wit, J.E.E. Totté, F. van Buchem, S.G.M.A. Pasmans
Department of Dermatology, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam

Background: Staphylococcus (*S.*) aureus plays a role in the pathogenesis of atopic dermatitis (AD), possibly via the expression of various virulence antigens. An altered antibody response towards these antigens might contribute to inflam-

mation. Current literature reports varying prevalences of antibodies directed against *S. aureus* antigens.

Objective: To provide an overview of prevalences and odds of antibody responses against *S. aureus* antigens in AD patients.

Methods: A systematic literature search was conducted. We selected all original observational and experimental studies assessing anti-staphylococcal antibodies in serum of AD patients. Prevalences and odds ratios (ORs) of immunoglobulin (Ig) E, IgG, IgM, IgA against *S. aureus* in AD patients versus healthy controls were pooled using the random-effects model. We calculated I² statistics to assess heterogeneity and rated study quality using the Newcastle-Ottawa Scale.

Results: Twenty-six articles (2369 patients) were included of which 10 controlled studies. Study quality was fair to poor. AD patients had higher prevalences of IgE against staphylococcal enterotoxin (SE) A (OR 8.37, 95% CI 2.93-23.92) and SEB (OR 9.34, 95% CI 3.54-24.93) compared to controls. Prevalences of anti-staphylococcal IgE were 33% for SEA, 35% for SEB and 16% for toxic shock syndrome toxin (TSST)-1. However, study heterogeneity and imprecision should be taken in consideration when interpreting the results. Data on IgG, IgM and IgA as well as other antigens were limited.

Conclusion: AD patients more often show an IgE antibody response directed against *S. aureus* superantigens compared to healthy controls, supporting a role for *S. aureus* in the AD pathogenesis.

P17. ACTIVATION OF THE ARYL HYDROCARBON RECEPTOR BY LEFLUNOMIDE: A NOVEL THERAPEUTIC MECHANISM OF ACTION IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY SKIN DISEASES

G. Rikken, J. Schalkwijk, E.H. van den Bogaard
Department of Dermatology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboud University Medical Center (Radboudumc)

Background: Leflunomide, a FDA approved drug for the treatment of rheumatoid arthritis, shows therapeutic efficacy in case reports of atopic dermatitis (AD) and psoriasis patients. Leflunomide has recently been described to have aryl hydrocarbon receptor (AHR) agonist activity. The AHR plays an important role in epidermal differentiation and mediates anti-inflammatory responses.

Objective: Targeting the AHR by leflunomide might affect the epidermal differentiation and alleviate symptoms of chronic inflammatory skin diseases like AD.

Methods: We studied the effect of Leflunomide on HEPG2-CYP1A1 reporter cells (AHR activity screen) followed by primary human keratinocyte monolayer cultures and 3D skin models for normal and AD skin. Morphological analysis, qPCR and immunohistochemistry were used to study the gene and protein expression levels. Furthermore, the proliferation rate of keratinocytes, CYP1A1 enzyme activity and cell toxicity were analysed.

Results: Leflunomide, at a concentration of 10 μ M, induced CYP1A1 and epidermal differentiation gene and protein expression while strongly downregulating keratinocyte proliferation. Overall, leflunomide successfully counteracted

the pro-inflammatory effects of Th2 cytokine stimulation in human primary keratinocyte cultures. Cell toxicity was only observed at a concentration of 100 µM and leflunomide caused no significant CYP1A1 enzyme activity.

Conclusion: A recent study demonstrated that leflunomide can be delivered effectively when topically applied in an experimental model of rheumatoid arthritis. Adverse events of leflunomide treatment were significantly reduced by topical application versus systemic treatment. The therapeutic effects of leflunomide in our 3D AD skin model suggests that leflunomide may be a novel candidate for topical treatment of AD.

P18. THE HUMAN CUTANEOUS MICROBIOME COMPOSITION CHANGES AFTER COAL TAR TREATMENT OF BOTH HEALTHY AND ATOPIC DERMATITIS SKIN

J.P.H. Smits¹, T.H.A. Ederveen^{1,2}, J. Schalkwijk¹,
S.A.F.T. van Hijum^{2,3}, P.L.J.M. Zeeuwen¹, E.H. van den Bogaard¹
¹Department of Dermatology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboud University Medical Center (Radboudumc), Nijmegen, ²Centre for Molecular van Biomolecular Informatics (CMBI), Radboudumc, Nijmegen, ³NIZO, Ede

Background: Bacterial components of the skin microbiome are known to contribute to atopic dermatitis (AD) pathogenesis in humans. Most notably, *Staphylococcus aureus* colonization

and infection has been shown to correlate to disease severity and response to treatment. Coal tar (CT) treatment is highly effective in AD patients, and we recently found CT to influence host defense mechanisms by induction of antimicrobial proteins in keratinocytes. We therefore postulate that skin microbiome changes after CT treatment may aid in its therapeutic effect.

Objective: Study the effect of coal tar treatment on the skin microbiome.

Methods: We used 16S rRNA marker gene sequencing to identify bacterial taxa that are present on the inner elbow of ten healthy individuals and eight AD patients, before, during, and after CT (or vehicle) treatment.

Results: We observed a near absence of Staphylococcae on healthy individuals and increased abundance of Staphylococcae in lesional AD skin microbiomes. During CT treatment in AD, *Staphylococcus* decreased in comparison to vehicle control, albeit that *Staphylococcus* also decreased during vehicle control, but to a lesser extent.

Conclusion: Our study indicates that CT treatment affects the skin microbiome by altering the microbial composition of AD skin, shifting it towards that observed in healthy individuals. This indicates a hitherto undiscovered aspect of the mode of action of CT treatment. We propose that CT provides a long term therapeutic effect on AD skin by shaping the skin microbiome and host-microbe interaction leading to a milieu that is less prone to inflammation.

Antwoorden:

1b, 2c, 3b, 4c, 5b, 6e

HISTOPATHOLOGISCHE BESCHRIJVING

Huidexcisie reikend tot in het subcutane vet en bekleed met meerlagig-verhoornend plaveiselepitheel met een behouden uitrijping naar het oppervlak toe, met centraal afvlakking van de retelijsten (figuur 2). Het oppervlak toont overwegend orthokeratose. De dermis is adnexrijk met talrijke haarfollikels. De oppervlakkige dermis toont een overwegend symmetrische melanocyttaire proliferatie met uitrijping naar de basis langs huidadnexen. Met name subepidermaal bevatten de nesten melanocyten veel pigment. De melanocyten hebben ronde tot rondovale kernen zonder cytonucleaire atypie. Centraal in de proliferatie is het oppervlak verheven op basis van een dermaal gelegen scherp begrensde, nodulaire melanocyttaire proliferatie met een verhoogde celrijckdom en behoud van uitrijping.

In het nodulaire deel zijn de melanocyten groter met een matige tot ruime hoeveelheid licht eosinofiel cytoplasma.

Daarnaast is er geringe anisonucleose (kernen die verschillen in grootte) met soms duidelijke nucleoli en zijn de kerncontouren onregelmatiger. Centraal in de nodus wordt een mitosefiguur gezien.

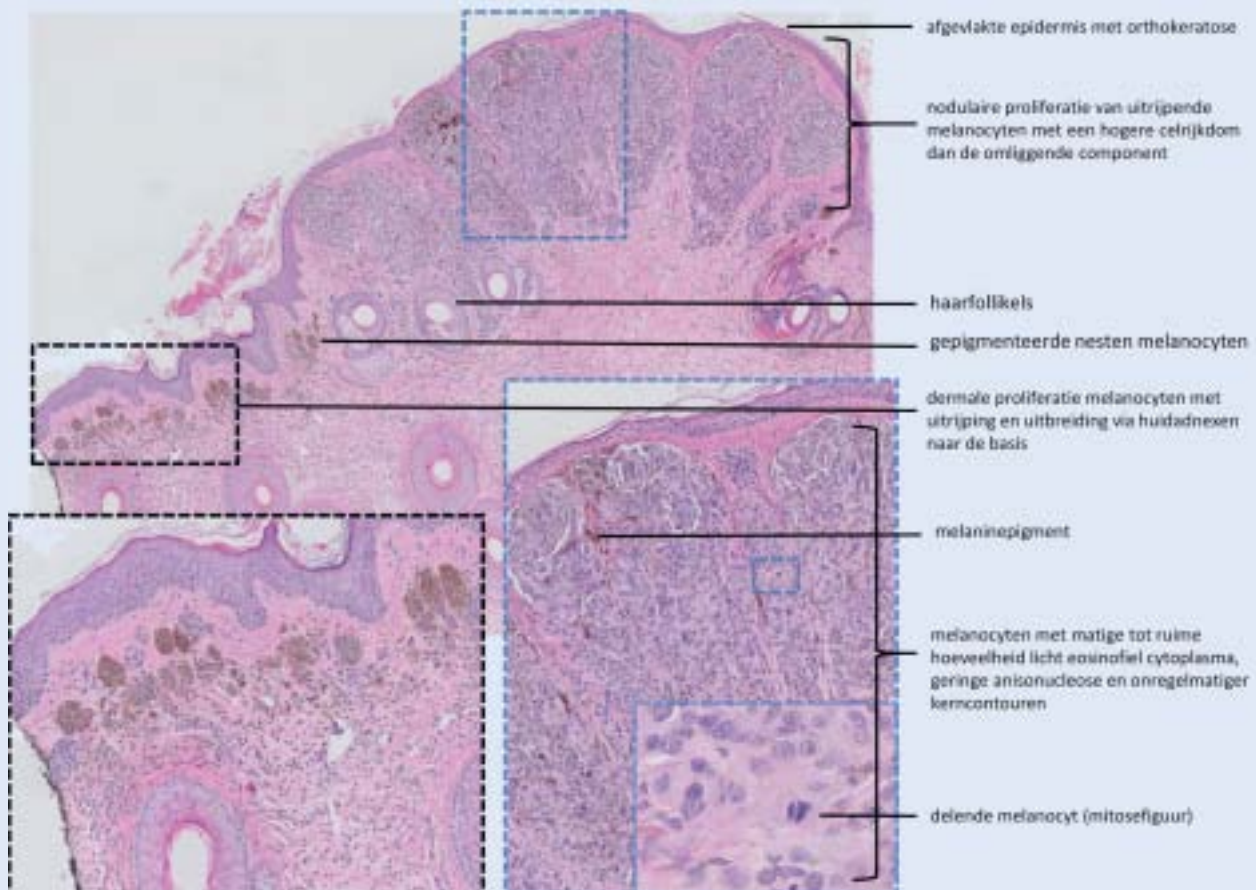
DIAGNOSE

Proliferatienodus in een congenitale melanocyttaire naevus.

BESPREKING

Congenitale melanocyttaire naevi (CMN) zijn benigne melanocyttaire proliferaties die aanwezig zijn bij de geboorte, of verschijnen in de eerste levensweken tot en met de leeftijd van drie maanden. Ze kunnen samengaan met satellietnaevi (kleinere naevi verspreid over het lichaam) die nog in de loop van de eerste levensjaren verschijnen. CMN kunnen klinisch een heterogeen beeld vertonen met wisselende en vaak donkere pigmentatie, hypertrichose en soms een verdikt en/of gerimpeld oppervlak.

Met name in grotere CMN kunnen nodulaire afwijkingen voorkomen. Onze casus is een voorbeeld van een CMN met een proliferatienodus. Deze komen meestal voor bij kinderen maar kunnen ook nog ontstaan op volwassen leeftijd. Proliferatienodi kunnen zowel langzaam als snel groeien en zelfs uitbreiden tot plaques. Na een stabiele fase zonder groei kan regressie optreden. Proliferatienodi in een CMN kunnen klinisch zeer verontrustend zijn en het onderscheid met een melanoom is dan ook lastig te maken. In het algemeen geldt: hoe groter de CMN, hoe hoger het risico op de ontwikkeling van een cutaan melanoom.



Figuur 2.

Volgens de nieuwe richtlijn die recent in dit tijdschrift is besproken door Eggen en Pasmans, worden CMN ingedeeld op basis van het verwachte formaat op volwassen leeftijd, oftewel de *projected adult size* (PAS):

- kleine CMN: < 1,5 cm PAS
- middelgrote CMN: 1,5-20 cm PAS
- grote CMN: 20-40 cm PAS
- reuze CMN: > 40 cm PAS

Aangezien het formaat een risicofactor is voor maligne ontanding, treden melanomen met name op in reuze CMN. Een andere ongunstige factor voor de ontwikkeling van een melanoom is de aanwezigheid van satellietnaevi.

Wanneer melanomen ontstaan in een CMN, wordt dit het vaakst op de romp gezien.

Bij CMN kan de overmatige aanwezigheid van melanocyten in de huid ook in het centraal zenuwstelsel voorkomen, vanwege de gezamenlijke ontwikkeling uit het ectoderm in de embryonale fase. Bij symptomatische betrokkenheid van zowel de huid als het zenuwstelsel, spreekt men van neurocutane melanocytose of neurocutane melanose.

Een CMN bestaat uit een melanocyttaire proliferatie die in de epidermis, in de epidermis en dermis of in de dermis gelegen kan zijn, waarbij het grensvlaktype met name voorkomt bij neonaten. Het histologisch beeld is overeenkomstig met een verworven melanocyttaire naevus. Een klassiek kenmerk van een CMN is echter de uitbreiding van de melanocyten langs huidadnexen tot in de diepe dermis. Proliferatienodi in een CMN bestaan histologisch typisch uit gebieden met hogere celrijkdom die geleidelijk overgaan in de aangrenzende CMN. De nodus is opgebouwd uit monomorfe melanocyten die een fractie groter zijn dan de omliggende melanocyten met geen of lage mitotische activiteit. Bij atypische proliferatienodi wordt vaker een abrupte overgang gezien met de omgevende CMN. De melanocyten zijn groter en tonen een wisselende graad van cytonucleaire atypie in de vorm van kernpolymorfie, prominente nucleoli en soms mitosefiguren, zoals in de casus. Belangrijk om te onthouden is dat zowel typische als atypische proliferatienodi zich benigne gedragen. Omdat het beeld zowel klinisch als histologisch verontrustend kan zijn, is de belangrijkste differentiële diagnose dan ook die met een naevoïd melanoom. Het is vaak een combinatie van histopathologische kenmerken die pleiten voor een melanoom, zoals uitgesproken cytonucleaire atypie, het ontbreken van uitrijping, een hoge proliferatiefraction met aanwezigheid van atypische delingen, ulceratie, necrose en een onscherpe, infiltrerende begrenzing met de omliggende CMN. Tabel 1 toont de correlatie tussen het histologische beeld en de kliniek van CMN en proliferatienodi. Belangrijk om te vermelden is, dat bij een nieuw ontstane, of veranderde nodus in een CMN, altijd histopathologisch onderzoek gedaan dient te worden en men niet mag varen op dermatoscopisch onderzoek.

Tabel 1. Proliferatienodus in een congenitale melanocyttaire naevus, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
Wisselend gepigmenteerde bruine macula of plaque	Proliferatie van melanocyten in het grensvlak en/of de dermis, al dan niet met uitbreiding langs huidadnexen tot in de diepe dermis
Verdikt / papillomateus oppervlak	Keratose, acanthose, papillomatose
Hypertrichose	Talrijke haarfollikels met terminale haren
Hyper- of gehypopigmenteerde nodulaire afwijking	Proliferatienodus met uitrijpende melanocyten, al dan niet met vergrote, atypische kernen en delingsactiviteit

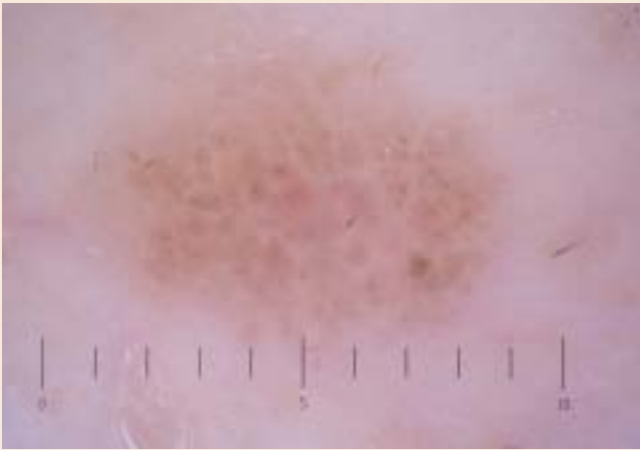
LITERATUUR

1. Massi & LeBoit. *Histological diagnosis of nevi and melanoma*, 2nd edition, Springer 2014.
2. Eggen C.A.M., Pasmans S.G.M.A. Richtlijnen: Congenitale melanocyttaire naevi (CMN). *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2017;27:227-230.

ANTWOORDEN DERMATOSCOPIE

Antwoorden

1. Er zijn geen melanocyttaire kenmerken. We zien een 8 mm grote, matig scherp begrensde, lichtbruine, symmetrische laesie met witte hoekige netwerkachtige lijnen (negatief pigmentnetwerk) op geel-lichtbruine achtergrondkleur (figuur 1).
2. Histopathologisch onderzoek stelde de diagnose lichen planus voor (figuur 2). Omdat het een solitaire laesie betreft, werd de diagnose aangepast naar benigne lichenoïde keratose. Differentiaal diagnostisch werd in eerste instantie gedacht aan een morbus Bowen, dermatofibroom of litteken. De witte strepen of het negatieve pigmentnetwerk zijn ook beschreven als dermatoscopisch kenmerk bij melanoom, spitznaevus en dermatofibroom. [1] Andere dermatoscopische en klinische argumenten voor deze diagnoses ontbreken echter. De bij onze casus op figuur 2 zichtbare witte lijnen corresponderen met Wickhamse striae. [2,3] Deze lijnen werden bij dermatoscopisch onderzoek pas goed duidelijk en zijn zeer kenmerkend voor lichen planus.

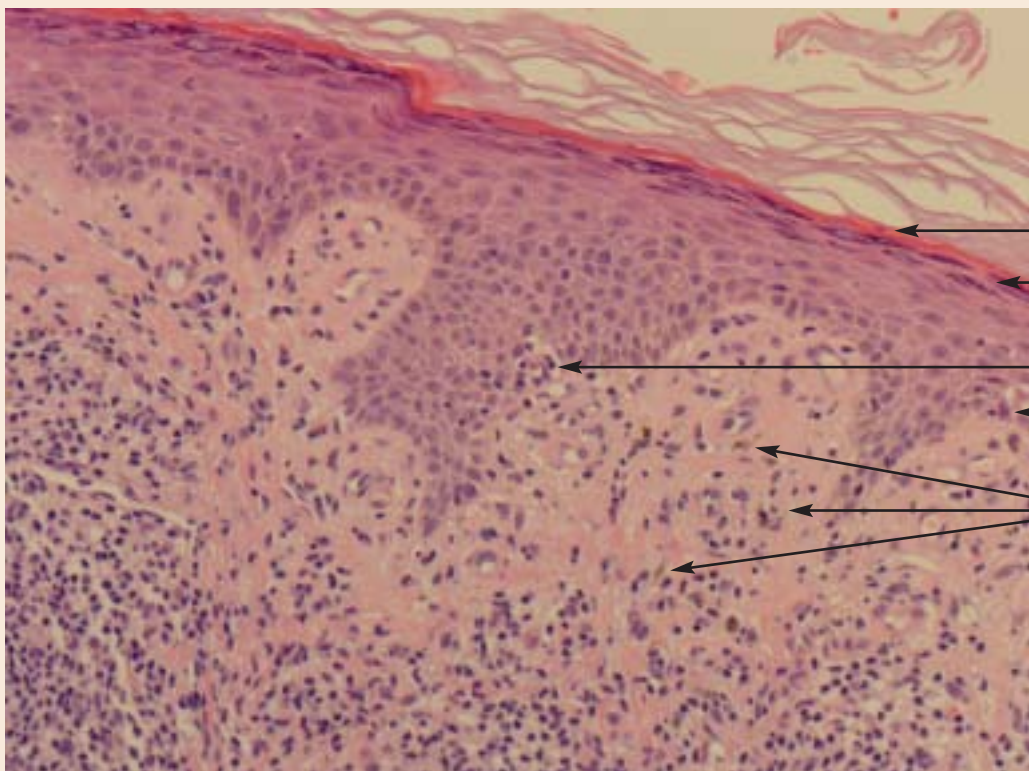


Figuur 1. Dermatoscopisch beeld.

Dit is te vinden in 96% van de casus en kan gebruikt worden als aanvullend argument voor de klinische diagnose. [3,4] Histopathologisch komt dit overeen met de wigvormige hyperplasie van het stratum granulosum.

Benigne lichenoidale keratose wordt ook wel lichenoidale keratose, lichen planus-like keratose, solitaire lichen planus of solitaire lichenoidale keratose genoemd. Het komt met name voor op de onderarmen en coeur, en bij vrouwen op de scheenbenen en andere chronisch aan zon blootgestelde lichaamsdelen. [5] Histopathologisch lijken lichenoidale keratose en lichen planus op elkaar: bij beide wordt een lichenoid infiltraat gezien met lymfocyten, basale vacuolisatie, Civatte-lichamen en soms melanine-incontinentie. Parakeratose kan worden gezien bij lichenoidale keratose, wat bij een typische lichen planus niet wordt gezien. Vaak zijn de *wedge-shaped* hypergranulose (klinisch Wickhamse striae) en keratose de irregulaire wigvormige acanthose (het zogenoemde 'zaagtandfenomeen') minder uitgesproken bij lichenoidale. [5,6]

3. Er werd geen verder beleid ingesteld.



Figuur 2. Histopathologisch beeld.

- ← parakeratose
- ← hypergranulose
- ← Civatte-lichaam
- ← basale vacuolisatie
- ← irregulaire acanthose
- ← melanine incontinentie
- ← lichenoidale ontstekingsinfiltraat

LITERATUUR

1. Pizzichetta et al. Negative pigment network: an additional dermoscopic feature for the diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:552-9.
2. Litaïem et al. Dermoscopic signs of lichen planus. *BMJ Case Rep* 2016 Jan 11;2016.
3. Lallas et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 2012;166:1198-205.
4. Papageorgiou et al. Atypical case of lichen planus recognized by dermoscopy. *Dermatol Pract Concept* 2016;6:39-42.
5. Bologna et al. *Dermatology*, 3rd edition. Elsevier Limited, 2012.
6. Weedon et al. *Skin Pathology Essentials*, 2nd edition. Elsevier Limited, 2017.