

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, dr. F.M. Garritsen

### 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

### 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.C.J. Hellenbrand-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

### TIPS & TRICKS

Dr. H.J. Bovenschen

### AIOS REDACTEURN

Amsterdam, J.L. Klatte; Leiden, dr. S.M. Habib;  
Groningen, F.M. Homan; Maastricht, C. Chandeck;  
Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. A.J. Onderdijk;  
Utrecht, dr. F.M. Garritsen

### INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie [www.nvdv.nl](http://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](mailto:j.vaneverdingen@nvdv.nl))  
Frans Meulenberg ([f.meulenberg@nvdv.nl](mailto:f.meulenberg@nvdv.nl))

### REDACTIECOORDINATIE EN EINDREDACTIE

Laura Fritschy ([L.fritschy@nvdv.nl](mailto:L.fritschy@nvdv.nl))

### BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

### VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden ([info@grafitext.nl](mailto:info@grafitext.nl))

### DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

### COPYRIGHT

©2019 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 Nieuw & Oud

## ARTIKELN

5 Liposuctie onder tumescente lokale anesthesie bij lipoeedeem

10 Toevalsbevinding

12 Zorg voor kind geboren met giant congenitale melanocytair naevus

## HUD IN DE BELLETRIE

16 Acne, bloeiend als klapprozen

## GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE, OUDE PROEFSCHRIFTEN

20 Eczema pruriginosum atopicum

## MAAK KENNIS MET ...

22 Peter Arnold

## KENNISQUIZ

23 Dermatoscopie

## IN MEMORIAM

24 Wim Bos (1934-2018)

## VERENIGING

25 Standpunt certolizumab

26 De Commissie Dermatologische Professionaliteit op cursus

## RICHTLIJNEN

28 Samenvatting *Richtlijn plaveiselcelcarcinoom van de huid 2018*

## NVED

34 Programma

39 Abstracts

## COVERFOTO

Natascha Kwee, zie ook het artikel 'Acne, bloeiend als klapprozen' op pagina 16.

evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen 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.



## Nieuw & Oud

Voor u ligt het eerste exemplaar van het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie & Venereologie* van 2019 en tegelijkertijd het laatste exemplaar onder mijn hoofdredacteurschap. Volgende maand zal ik tijdens de jaarlijkse voltallige redactievergadering het stokje overdragen aan Rob Beljaards. Reeds jarenlang een zeer gewaardeerd redactielid met tal van binnen de NVDV vervulde taken in de voorgeschiedenis en zonder academische werkzaamheden, opdat al dan niet vermeende belangenverstremming voorkomt wordt. Heb derhalve het volste vertrouwen dat hij een waardig opvolger is!

Maar liefst zeven jaar heb ik het hoofdredacteurschap met voldoening uitgevoerd (mede dankzij de fantastische ondersteuning door Laura Fritschy van het redactiesecretariaat) en deze tijd is zo snel voorbij gevlogen dat het per ongeluk zelfs een jaar langer dan gebruikelijk is geworden. De wijziging van uitgever -ook alweer precies een jaar geleden- zal hier mede debet aan zijn geweest. Maar de toenmalige drukte om dit geregeld te krijgen, heeft de NVDV gelukkig geen windeieren gelegd: de extra inkomsten uit advertenties vloeien sindsdien rechtstreeks in onze eigen kas. Waarmee onder andere nieuw onderzoek gefinancierd kan worden, waarvan de resultaten weer in dit tijdschrift gepubliceerd kunnen worden.

In die zeven jaar zijn een aantal nieuwe wijzigingen doorgevoerd die dus inmiddels weer oud zijn. Denk aan het invoeren van de populaire rubriek *Praktijkvoering of Allergeen* van de maand. Het verkleinen van de lettergrootte van de referenties en sowieso het inkorten van de papieren referentielijst, waardoor de leesbaarheid is toegenomen (en meer artikelen in één nummer passen). Het online plaatsen van losse artikelen, zodat ze beter te vinden zijn als patiënten, artsen of journalisten via Google een bepaalde zoekterm invoeren. De nieuwsgierig makende foto op de voorkant die ook elders in het nummer staat, waardoor we nooit meer een tekort aan coverfoto's hebben. Maar het meest trots ben ik op het vast in de redactie opnemen van aios-leden, waardoor nu ieder universitair centrum in Nederland in de redactie vertegenwoordigd is. En waardoor er bij hun afstuderen steeds weer jonge, doch ervaren redactieleden voor de verschillende rubrieken beschikbaar komen en er altijd per definitie 'verse' redacteurs in spe aangevuld moeten worden...

Het meest trots ben ik op het vast in de redactie opnemen van aios-leden, waardoor nu ieder universitair centrum in Nederland in de redactie vertegenwoordigd is.

Zo is de cirkel weer rond. En hoop ik dat over drie à zes jaar alsnog een collega van onder de 40 de taak van hoofdredacteur op zich wil nemen. Vers bloed is immers noodzakelijk om verbinding met de jongere generaties te blijven houden en de blik op de buitenwereld te verruimen. 'Rust roest' en 'stilstand is achteruitgang' zijn daarbij clichématige uitdrukkingen, maar er zit wel een kern van waarheid in. Alhoewel, de titel van mijn voorwoord uit 2018 luidde niet voor niets 'Alles verandert en uiteindelijk toch weer niet'. Een dynamisch slingerende pendule is dan een betere metafoor!

Collega's in de intra-/extramurale periferie en/of academie: uw bijdragen met artikelen, referaten, leerzame ziektegeschiedenissen en foto's voor de rubriek *Dermatologie in beeld* blijven nog immer meer dan welkom. Bij voorbaat dank! Opdat het tijdschrift ook in 2019 een sprankelende kennis- & inspiratiebron voor alle praktiserende dermatologen en een waardig representant van ons dynamische vakgebied blijft.

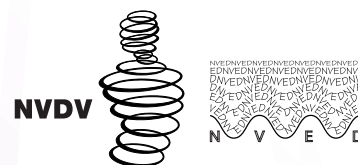
Mede namens alle redactieleden, mijn opvolger Rob Beljaards, Laura Fritschy (redactiecoördinator), Frits van der Heijden (grafisch vormgever) en Jannes van Everdingen & Frans Meulenberg (als uitgevers namens de NVDV) wens ik u een gezond, gelukkig en voorspoedig 2019 toe!

*W. Peter Arnold*



# Dermatologendagen 2019

21-22 maart 2019, Tivoli Vredenburg, Utrecht



www.nvdv.nl

## Programma

### DONDERDAG 21 MAART 2019

08.45 **Ontvangst en registratie**

09.25 **Welkom**

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

#### Inflammatoire dermatologie

*Voorzitters: Maureen Jonker / DirkJan Hijnen*

09.30 Zwangerschap en inflammatoire dermatosen/systeemziekten

*Dr. H.B. (Bing) Thio, Erasmus MC, Rotterdam*

09.50 Pyoderma gangrenosum: the good, the bad and the ugly

*Dr. D.M.W. (Deepak) Balak, UMC Utrecht*

10.10 Mastocytose: meer dan een huidprobleem

*Dr. J.N.G. (Hanneke) Oude Elberink, UMCG, Groningen*

10.30 What's new from NVED

*Dr. C.P. (Kees) Tensen, LUMC, Leiden*

11.00 **Koffiepauze**

#### Nagels

*Voorzitters: Marcel Pasch / Sue Gibbs*

11.30 Nagelbiopten

*Prof. dr. E. (Eckart) Haneke, Dermatology Practice Dermaticum, Freiburg, Germany*

12.00 Nageltumoren

*Drs. L.G.J.M. (Leon) Plusjé, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk*

12.20 Behandeling van nagelpsoriasis (NVED)

*Drs. C.I.M. (Celine) Busard, Amsterdam UMC*

12.40 Bijzondere nagels in de praktijk

*Dr. M.C. (Marcel) Pasch, Radboudumc, Nijmegen*

13.00 **Lunchpauze**

#### Oncologie

*Voorzitters: Marcel Bekken / Frank de Grijl*

14.00 Cijfers over huidkankerzorg in Nederland (NVED)

*Dr. M. (Marlies) Wakkee, Erasmus MC, Rotterdam*

14.20 Cutane bijwerkingen van targeted en immunotherapie

*Drs. Y. (Yannick) Elshot, Amsterdam UMC*

14.40 Rare knakkers

*Dr. M.W. (Marcel) Bekken, Amsterdam UMC*

15.00 Burn-out in de zorg

*Dr. W.J.G. (Witte) Hoogendijk, Erasmus MC, Rotterdam*

15.30 **Theepauze**

16.00 ALV NVDV

17.00 **Borrel**

18.30 **Diner / avondprogramma**

### VRIJDAG 22 MAART 2019

08.30 **Ontvangst en registratie**

#### Flebologie & wondheling

*Voorzitters: Irma Wisgerhof / Antoni Gostynski*

09.00 Wat te doen bij wondkweken?

*Dr. M.A.M. (Miriam) Loots, Franciscus Gasthuis, Rotterdam*

09.20 Behandeling van varices bij ulcus cruris

*Drs. D. (Dave) Van der Zwaan, Amsterdam UMC*

09.40 Duplexen tot aan de navel

*Dr. C. (Bibi) van Montfrans, Erasmus MC, Rotterdam*

10.00 Hypertrofe littekens (NVED)

*Prof. dr. S. (Sue) Gibbs, Amsterdam UMC*

10.30 **Koffiepauze**

#### Kinderdermatologie

*Voorzitters: Elodie Mendels / Rosalie Luiten*

11.00 Preventie van voedselallergie bij kinderen met eczeem, een uitdaging voor de dermatoloog

*Dr. H. (Hans) de Groot Centrum voor Kind en Allergie & Delfts Allergie Centrum, Reinier de Graaf Groep, Delft*

11.20 Sclerodermie bij kinderen

*Dr. M.M.B. (Marieke) Seyger, Radboudumc, Nijmegen*

11.40 Pigmentary Mosaicism (NVED)

*Dr. V. (Veronica) Kinsler, Great Ormond Street Hospital (GOSH)/ UCL Institute of Child Health, London, UK*

12.10 Klinische valkuilen in de kinderdermatologie

*Drs. E.J. (Elodie) Mendels, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam*

12.30 **Lunchpauze**

#### Afsluitend blok

*Voorzitters: Tamar Nijsten / Kees Tensen*

13.30 Belangrijk(st)e ontwikkelingen in de klinische dermatologie

*Prof. dr. R. (Rick) Hoekzema, Amsterdam UMC*

14.00 Breaking news NVED 1

14.15 Breaking news NVED 2

14.30 Technology and public Health: innovations for prevention (NVED)

*Dr. E. (Eleni) Linos, University of California San Francisco, USA*

15.00 **Afsluiting**

**Tot 1 februari 2019  
inschrijven met 33% korting!**

Voor verdere informatie en inschrijving:

**www.congresscare.com**



# Liposuctie onder tumescente lokale anesthesie bij lipoedeem

A. Navadeh

De incidentie van lipoedeem bij vrouwen is circa 11%. [1] Ondanks de hoge incidentie van deze aandoening en een medische erkenning van langer dan 75 jaar, zijn de bekendheid en kennis van lipoedeem in Nederland nog steeds niet optimaal. Veel medici en paramedici zijn niet op de hoogte van de moderne behandelmethoden die de levenskwaliteit van lipoedeempatiënten aanzienlijk kunnen verbeteren. Een zeer effectieve en succesvolle optie van deze moderne therapieën is liposuctie onder tumescente lokale anesthesie. Deze behandeling wordt zelfs beschouwd als de voorkeursbehandeling bij lipoedeem. [2,11]

Liposuctie is de laatste jaren bij meerdere medische indicaties toegepast, onder andere bij benigne lipomatosis, lipoom en lipoedeem. Met name bij patiënten met lipoedeem kan liposuctie tot opvallende verbetering van de klachten leiden. [3,5] In 2002, tijdens het 20th World Congress of Dermatology in Parijs, werden de eerste resultaten van liposuctie met tumescente lokale anesthesie bij lipoedeem gepresenteerd. Sinds 2005 is deze chirurgische methode een essentieel onderdeel van de behandeling bij veel patiënten met lipoedeem, vooral in Duitsland, en wordt hij steeds meer erkend en uitgevoerd in diverse flebologische en medisch-cosmetische centra overal in de wereld. [4]

De term lipoedeem is in 1940 voor het eerst gebruikt door Allen en Hines voor het beschrijven van symmetrische, eminente subcutane vetophoping van de onderste extremiteiten. [2,3]

Deze aandoening wordt vaak onterecht gediagnosticeerd als lymfoedeem (verminderde lymfatische doorstroming, asymmetrie -bij secundair lymfoedeem-, geen pijn, geen blauwe plekken, positieve stemmer-huidplooiest), lipohypertrofie (dezelfde disproportie tussen het bovenste en onderste lichaamsdeel, maar geen oedeem en geen pijn), lipo-lymfoedeem (afwijkende lymfscintigrafie vergelijkbaar met lymfoedeem, huidveranderingen zoals fibrosing van de huid en nageldystrofie, pijnklachten, snel optredende blauwe plekken) of primaire adipositas (geen disproportie tussen het bovenste en onderste lichaamsdeel, meestal geen pijn en geen oedeem) (tabel 1).

De etiologie en pathogenese van lipoedeem zijn nog steeds onduidelijk, maar een erfelijke factor, waarschijnlijk autosomaal dominante overerving met sekselimitatie, speelt hier zeker een rol bij. [5,6]

Tabel 1. Differentiële diagnose van lipoedeem.

	Lipoedeem	Primair lymfoedeem	Secundair lymfoedeem	Lipolymfoedeem	Primaire adipositas
Begin aandoening	10-30 jaar	kinderleeftijd, late onset meestal < 35 jaar	volwassen leeftijd	rond 30 jaar	meestal kinderleeftijd
Erfelijkheid	+	+	-	meestal +	meestal +
Effect van dieet	geen	geen	geen	geen	positief
Snel optredende blauwe plekken	+	-	-	+	-
Pijn	meestal +	soms +	soms +	meestal +	-
Lokalisatie	symmetrisch extremiteiten handen en voeten: vrij	meestal symmetrisch extremiteiten	meestal a-symmetrisch vooral extremiteiten	onderste extremiteiten progressief naar de voeten	overal op het lichaam
Teken van Stemmer	-	+	+	+	-

Dermatoloog, Nationaal Huidcentrum, Bussum en Isala Diaconessenhuis, Meppel

Indien lipoedeem niet adequaat wordt behandeld, zal deze progressieve aandoening leiden tot chronisch lymflipoedeem met dezelfde progressie en prognose als lymfoedeem. [1,6] De behandeling van lipoedeem bestaat uit conservatieve therapieën, zoals het aanmeten van bij voorkeur vlakbrei klasse II/III therapeutische elastische kousen na zwachtelen, vooral ter vermindering van het oedeem van de onderste extremiteiten, en chirurgische methoden, vooral liposuctie, voor cosmetische doeleinden, afname van pijnklachten en verbetering van mobiliteit.

## SYMPTOMATOLOGIE

Lipoedeem is een aandoening die vrijwel uitsluitend bij vrouwen voorkomt. In de meeste gevallen zijn heup en taille, bovenbenen, knieën, onderbenen en enkels aangedaan. Soms zijn ook armen erbij betrokken, maar handen en voeten blijven altijd intact. [7]

De accumulatie van vocht en ernstig orthostatisch oedeem (toename oedeem bij langdurig zitten en staan, met spontane remissie na het liggen) veroorzaakt pijn en overmatige overgevoeligheid bij aanraking. Deze pijn en hypergevoeligheid worden aangeduid met verschillende synoniemen: lipalgia, adiposalgia, adipos dolorosa, *painful column* legs en lipodystrophia dolorosa. In de meeste gevallen beginnen de symptomen kort na de puberteit, maar soms kan de aandoening zich ontwikkelen na andere hormonale veranderingen, zoals zwangerschap of menopauze. De ziekteprogressie wordt op basis van huidconditie en subcutane vetdikte in drie stadia verdeeld.

In stadium 1 is de huid glad en de subcutane vetlaag verdikt. De huid van sommige gebieden kan ten gevolge van de functionele vasculaire disbalans koud aanvoelen. Soms zijn er palpabele subcutane vetnoduli aanwezig. In de loop der tijd worden deze noduli groter en opvallender. De onregelmatigheid van het huidoppervlak neemt toe en dit leidt tot cellulitis.

Hierbij is dan sprake van stadium 2 van lipoedeem. In het derde stadium manifesteert het subcutane vet zich via de huid op de knieën en bovenbenen en resulteert in mobiliteitsbeperkingen. [7,8]

De onevenredigheid tussen de omvang van het smalle bovenste lichaamsdeel en extreem opgezette onderlichaam kan niet door middel van sport of dieet gecorrigeerd worden. Dit kan tot enorme frustratie en psychosociale problemen leiden. [9]

## PATIËNTEN EN METHODE

Tussen 2013 en 2017 zijn 21 patiënten met lipoedeem in het Nationaal Huidcentrum Bussum behandeld door middel van liposuctie onder tumescente lokale anesthesie. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 41 jaar (21-62 jaar) en het gemiddelde lichaamsgewicht 86 kg (57-115 kg). Zeven patiënten verkeerden in stadium 1, negen patiënten in stadium 2 en vijf patiënten hadden het derde stadium van lipoedeem bereikt. Liposuctie onder tumescente lokale anesthesie werd bij patiënten met stadium 1 toegepast op de trochanters, de binnenzijde van de bovenbenen, de bilplooï en de voorzijde van de bovenbenen. Patiënten met stadium 2 en 3 werden behalve op de bovengenoemde locaties ook aan de armen en onderbenen geholpen. Alle patiënten kregen gedurende drie dagen een profylactische antibioticumkuur (amoxicilline of erytromycine 3dd 500 mg) te beginnen op de dag van de ingreep. De behandeling bij de patiënten in stadium 1 vond in één sessie plaats. Voor de patiënten in het tweede en derde stadium waren twee of drie sessies nodig vanwege de grootte van de te behandelen locaties. De gemiddelde hoeveelheid tumescente vloeistof (lidocaine 2% + epinefrine 1/180,000, 45 mg/kg, CO<sub>2</sub>HNa 12 ml/liter, in NaCl 0,9%) was 4750 ml (3500- 6000 ml) per sessie. Na dertig minuten pauze en vóór het uitvoeren van liposuctie werd het *BodyTite*-systeem toegepast. Dit systeem zorgt voor het voorkomen van een slappe huid ten gevolge van liposuctie, vooral bij de locaties als regio

Tabel 2. Symptomen van lipoedeem voor en na liposuctie onder tumescente lokale anesthesie bij 21 patiënten.

**Pijn:** (+): milde vorm. Geen behoefte aan pijnstillers. (++): matige vorm: regelmatig gebruik van pijnstillers, maar geen behoefte aan een consult bij de huisarts. (+++): ernstige vorm: regelmatige consulten bij de huisarts of andere zorgverleners bijvoorbeeld fysiotherapeut. **Ecchymose:** (+): milde vorm: snel optredende posttraumatische blauwe plekken. (++): matige vorm: snel optredende blauwe plekken met gering trauma of na sport. (+++): spontaan optredende blauwe plekken. **Mobiliteitsbeperking:** (+): milde vorm: moeite met langdurig wandelen en sport, langer dan 60 minuten. (++): matige vorm: moeite met wandelen en sport, langer dan 30 minuten. (+++): ernstige vorm: moeite met wandelen en sport, langer dan 15 minuten. **Cosmetische klachten:** (+): geen storende cosmetische klachten. (++): enigszins storende cosmetische klachten, zonder invloed op kwaliteit van leven. (+++): cosmetische klachten met enigszins invloed op kwaliteit van leven, maar geen slaapproblemen. (++++): cosmetische klachten met ernstige psychosociale belasting en slaapproblemen. (++++): ernstige cosmetische klachten en behoefte aan psychologische begeleiding.

Symptomen	Preoperatief	Postoperatief 6 weken	Postoperatief 3 maanden	Postoperatief 6 maanden	Postoperatief 1 jaar	P-waarde
Pijn	+++	++	+	+/-	+/-	< 0,01
Ecchymose	+++	++	+	+/-	+/-	< 0,01
Oedeem	+++	++	+	-	-	< 0,01
Mobiliteitsbeperking	+++	++	+	-	-	< 0,01
Cosmetische klachten en kwaliteit van leven	+++++	++++	++	+	+	< 0,001



pre-inguinalis (binnenzijde been), subglutealis (bilplooi) en infra-abdominalis. Het mechanisme van het handvat van *BodyTite* is gebaseerd op radiofrequentie en daardoor op contractie van de collageenmatrix. Door de exact gecontroleerde energie – geproduceerd door de interne canule met stroming naar de externe elektrode – kan er geen thermale beschadiging van de huid en andere omringende weefsels optreden. Na deze fase werd de liposuctie uitgevoerd met het *Power-Assisted Liposuction System* (PAL- 650 van MicroAir). Dit systeem, een combinatie van vibratie en zuiging, leidt tot betere resultaten dan systemen zonder vibrerende canules. De gebruikte canule was in alle gevallen een versie met een enkele poort en een diameter van 4 mm en een lengte van 30 cm. Met deze minst agressieve canule is de kans dat er op de huid onregelmatigheden optreden minimaal. De gemiddelde operatieduur was 2 uur en 50 minuten (135-205 min). De gemiddelde hoeveelheid verwijderd vet was 2250 ml (1500-3000 ml) per sessie. De patiënten werden na zes weken, drie maanden, zes maanden en één jaar geëvalueerd. De cosmetische resultaten werden vastgesteld op grond van gemaakte voor- en na-foto's, de tevredenheid van de patiënten en de visie van de operateur (figuur 1A-D). Tevens zijn de klinische symptomen, zoals pijn en hypergevoeligheid van de huid, optredende blauwe plekken en mobiliteitsbeperkingen vóór de behandeling met liposuctie en tijdens de postoperatieve controles vergeleken en beoordeeld. Voor de statistische analyse is gebruikgemaakt van SPSS 16.0.

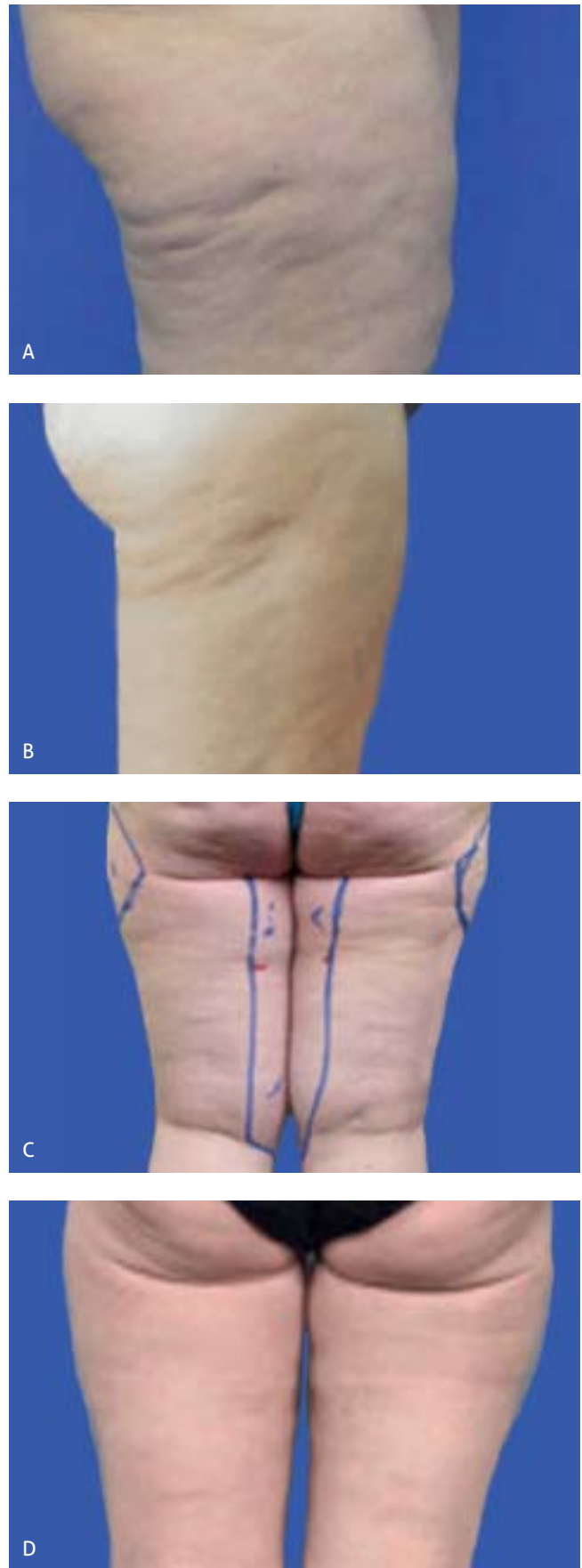
## RESULTATEN

De cosmetische resultaten en verbetering van kwaliteit van leven na de liposuctie waren opmerkelijk. Postoperatieve afname van pijn, huidhypersensitiviteit, ecchymose en oedeem trad bij iedere patiënt op (tabel 2). Door reductie van het subcutane vet van de onderste en/of bovenste extremiteiten ontstond proportie in lichaamscontour. De gemiddelde reductie van de omvang van elk bovenbeen was 9 cm (4-14 cm), van elke kuit 4 cm (2-6 cm) en van elke arm 3 cm (2-4 cm).

De postoperatieve verbetering van alle genoemde criteria was geanalyseerd op basis van het stadium van lipoedeem en leeftijdscategorie. Er was geen verschil tussen de eindresultaten bij patiënten uit verschillende leeftijdscategorieën. Wat de stadia van lipoedeem betreft, vertoonden patiënten uit de groepen 2 en 3 (respectievelijk negen en vijf patiënten) een opvallender subjectieve en objectieve verbetering dan die uit de groep met stadium 1 (zeven patiënten).

## COMPLICATIES

Er deden zich geen grote complicaties voor. Ontsteking van de incisies trad bij vier patiënten op. Deze werd gedurende één week met 2dd Fucidine® crème behandeld. Drie patiënten hadden de avond na de behandeling last van een orthostatische reactie (duizeligheid bij overeind komen), maar ze herstelden daar spontaan op dezelfde dag van. Ecchymose, vooral van de binnenzijde van de bovenbenen en knieën, ontstond bij elf patiënten en verdween binnen drie weken. Bij één patiënt werd een hypertrofisch litteken van een incisie met een eenmalige intralesionale injectie met Kenacort®-40 behandeld.



Figuur 1. Foto's van voor en na de behandeling van de trochanters, bovenbenen en knieën door middel van liposuctie onder tumescente lokale anesthesie. A. Patiënt 1 voor de behandeling. B. Patiënt 1 zes maanden na de behandeling. C. Patiënt 2 voor de behandeling. D. Patiënt 2 zes maanden na behandeling.

Tabel 3. Complicaties na liposuctie onder tumescente lokale anesthesie bij lipoedeem.

Complicatie	Aantal patiënten	Behandeling
Infectie van de incisie	4 (19%)	Fucidinecreme
Orthostatische reactie	3 (14,28 %)	spontane remissie
Ecchymose	11 ( 52,38%)	spontane remissie
Hypertrofisch litteken	1 ( 4,76 %)	Kenacort-40 injectie
Seroom	1 (4,76 %)	punctie
Lipotrop	2 (9,52%)	lipofilling

Ook trad er bij één patiënt in de loop van de acht weken na de liposuctie in het rechterbovenbeen circumschripte vochtophoping op. Deze vochtophoping (seroom) werd eenvoudig met een naald gauge-18 gepuncteerd. De ontstane onregelmatigheid (lipotrop) van de trochanter bij twee patiënten werd met succes door lipofilling gecorrigeerd (tabel 3).

## BESPREKING

Lange tijd waren enkele conservatieve behandelingen zoals ambulante compressietherapie, manuele lymfdrainage en lymfapress, de enige mogelijkheden voor de bestrijding van de klachten van lymfoedeem. Deze behandelmethoden waren in de jaren dertig van de vorige eeuw door E. Vodder geïntroduceerd. [4,10] Sport- en dieetadviezen sorteren bij deze patiënten geen overtuigend effect. Eind twintigste eeuw werd liposuctie met grote canules, onder algehele narcose en zonder subcutane infiltratie (*dry technique*), bij meerdere patiënten met lipoedeem toegepast. Dit resulteerde in onacceptabele cosmetische uitkomsten. [4,11] Introductie van PAL met microcanules van 3-4 mm en onder tumescente lokale anesthesie heeft de lichamelijke en emotionele problemen van lipoedeempatiënten aanzienlijk verminderd. [9,11] Het gebruik van stompe microcanules voorkomt weefselbeschadiging en bloeding en leidt tot uitstekende cosmetische resultaten. [11,12] Het meest opvallende daarvan is een goede verhouding tussen het bovenste en onderste lichaamsdeel. Vermindering van de lichamelijke klachten, vooral pijn en mobiliteitsbeperking, is een ander belangrijk aspect van liposuctie onder tumescente lokale anesthesie bij lipoedeem. De eindresultaten bij onze patiënten waren niet afhankelijk van de leeftijdscategorie, maar wel van het stadium van lipoedeem. Bij patiënten met stadium 2 en 3 waren de resultaten beter dan bij degenen met stadium 1.

Hoewel PAL in combinatie met *BodyTite* de symptomen van lipoedeem niet volledig kan elimineren, vermindert deze behandeling de cosmetische en functionele klachten bij lipoedeempatiënten opmerkelijk en verbetert hun kwaliteit van leven.

## LITERATUUR

1. Forner-Cordero A, Szolnoky G, Kemeny L. *Lipedema: An overview of its clinical manifestation, diagnosis and treatment of the disproportional fatty depositions syndrome*. Clin Obes 2012;2(2-3):86-95.
2. Dadras M, Mallinger PJ, Corterier CC, Theodosiadi S. *Liposuction in the treatment of lipedema*. Arch Plast Surg 2017;44(4):324-31.

3. Boyer M, Monette S, Nguyen A, Zipp T, Aughenbaugh WD, Nimunkar J. *A review of techniques and procedures for lipoma treatment*. Clin Dermatol 2015;3(4):105-12.
4. Wienert V, Foldi E, Juenger M. *Lipedema: guideline of the German Society of Phlebology*. Phlebologie 2009;38:164-7.
5. Schmeller W, Hueppe M, Meier-Vollrath I. *Tumescent liposuction in lipoedema yields good long-term results*. Br J Dermatol 2012;166(1):161-8.
6. Child AH, Gordon KD. *Lipedema: an inherited condition*. Am J Med Genet 2010;152A(4):970-6.
7. Rudkin GH, Miller TA. *Lipedema: a clinical entity distinct from lymphedema*. Plast Reconstr Surg 1994;94(6):841-7.
8. Weisseleder H, Schuchhardt C. *Lipedema: diagnosis and therapy*. Germany: Viavital, 2008:294-323.
9. Juther JE. *Lymphedema management*. New York: Thieme, 2005;87-9.
10. Hoffmann JN, Fertmann JP, Baumeister RG, Putz R, Frick A. *Tumescent and dry liposuction of lower extremities*. Plast Reconstr Surg 2004;113(2):718-24.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl).

## SAMENVATTING

Hoewel de conservatieve behandelingen (ambulante compressietherapie, lymfdrainage, fysiotherapie) de klachten van lipoedeem relatief verminderen, neemt de vetophoping er niet door af. Ondanks deze therapieën ontwikkelt het ziektebeeld zich in de loop der jaren en de symptomen verergeren voortdurend. Dieet, sport en diuretica zijn niet of nauwelijks van invloed op de klachten van deze patiënten. [2] Liposuctie onder tumescente lokale anesthesie is een veilige en effectieve behandeling bij lipoedeem. Deze therapie zorgt voor het afnemen van de symptomen van deze aandoening en het verbeteren van de kwaliteit van leven van deze patiënten. Liposuctie onder tumescente lokale anesthesie is zelfs genoemd als 'de voorkeursbehandeling' bij lipoedeem. [13]

## SUMMARY

Although physical therapies such as lymphatic drainage, compression therapy and physiotherapy improve the symptoms of lipedema, they can not reduce the amount of fat. In spite of lifelong conservative treatments, the disease persists and is often progressive. Diet, physical activities and diuretics show no benefit. [2] Tumescent liposuction is a safe method that improves the symptoms of lipedema and corrects body shape. It has even been labeled 'the treatment of choice' for lipedema. [13] All of our patients reported a significant symptomatic improvement and increase in quality of life following surgery without serious post-operative complications.

## CORRESPONDENTIEADRES

Eli Navadeh

E-mail: [navadeh@isala.nl](mailto:navadeh@isala.nl)



# Toevalsbevinding

E.B.M. Kroft<sup>1</sup>, E.J.E. Eijken<sup>2</sup>, B.W. Schot<sup>3</sup>, R.J. Lieveise<sup>4</sup>

Een 57-jarige man presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie met een 'bloedende moedervlek' op zijn linkerslaap. Dit baarde hem enige zorgen. Zijn algemene voorgeschiedenis was blanco, hij gebruikte geen medicatie.

Op de linkerslaap werd een solitaire scherp afgrensbare verru-  
ceuze bruine deels bloederige plaque gezien, passend bij een  
verruca seborrhoica. Inspectie van de gehele huid liet echter  
een solitaire ovale, roze elastische scherp afgrensbare nodus  
van 2,5-1,3 cm in zijn rechterlies zien (figuur 1). De plek was  
niet pijnlijk. Bij navraag had hij deze nodus ongeveer een half  
jaar, de zwelling groeide niet of nauwelijks.

## DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een dermato-  
fibrosarcoma protuberans, cutane metastase, (pseudo)lym-  
foom, cutane sarcoidose, primair gelokaliseerde cutane  
nodulaire amyloïdose, mastocytoom, vreemdlichaamreus-  
celgranuloom, cutane TB, atypische mycobacteriële infectie  
en xanthoom.

## HISTOPATHOLOGISCH ONDERZOEK

Huidbiopt centraal afgenomen uit de laesie (figuur 1). In de  
dermis ophoping van hyalien eosinofiel materiaal (figuur 2).  
Dit kleurt rood aan in de congoroodkleuring (figuur 3) en toont  
subtiële appelgroene dubbelbreking. Er zijn enkele plasmacellen  
aanwezig die bij immunotypering monotypisch zijn voor amyloïd  
lambda (AL). Kleuring op het amyloïd A eiwit (AA) is negatief.

## LABORATORIUMONDERZOEK

Bloedbeeld, nierfunctie, totaal eiwit, calcium, leverenzymen  
en auto-immuunserologie zijn zonder afwijkingen. Geen  
M-proteïne en met name geen vrije lichte ketens aantoonbaar.

## DIAGNOSE

Primair gelokaliseerde cutane nodulaire amyloïdose.

## BESPREKING

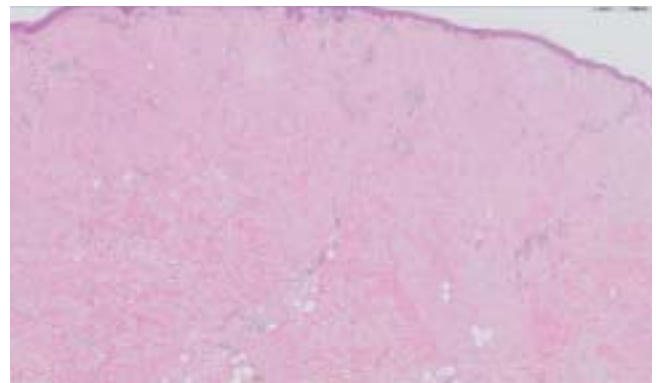
Er zijn verschillende varianten van amyloïdose die in de huid  
aangetroffen kunnen worden. Allereerst is er het onderscheid  
tussen gelokaliseerde en systemische amyloïdose.

### Primaire gelokaliseerde cutane amyloïdose

Er zijn drie vormen van primaire gelokaliseerde cutane amylo-  
ïdose, namelijk de maculaire amyloïdose, de lichen amyloïdose



Figuur 1. Solitaire roze scherp afgrensbare nodus rechterlies, een week na afname biopt (bioplaesie duidelijk zichtbaar).



Figuur 2. PA-coupe, depositie van amyloïd in de dermis.



Figuur 3. Congoroodkleuring ('amyloïd'-kleuring).

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, DermaTwente

<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, LabPON, Hengelo

<sup>3</sup> Internist-hematoloog, afdeling Interne geneeskunde/MDL, ZGT

<sup>4</sup> Maag-, darm-, leverarts, afdeling Interne geneeskunde/MDL, ZGT



en de nodulaire amyloïdose. Van alle primair gelokaliseerde cutane amyloïdose komt de nodulaire variant het minste voor. [1] Deze nodulaire variant komt evenveel voor bij mannen als bij vrouwen en wordt met name tussen de 60-70 jaar gezien. [2]

### Secundair gelokaliseerde cutane amyloïdose

Secundair gelokaliseerde cutane amyloïdose wordt gezien als toevallsbevinding bij bepaalde huidtumoren, zoals bij dermatofibromen, adnextumoren, morbus Bowen en basaalcelcarcinomen.

Naast deze twee lokale vormen kan er ook amyloïdose in de huid worden waargenomen bij systemische amyloïdose. Ook hier wordt een onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire systemische amyloïdose.

### Primaire systemische amyloïdose

Hierbij wordt vooral AL-amyloïd gevonden dat is geassocieerd met plasmaceldyscrasie en/of multipele myelomen.

### Secundaire systemische amyloïdose

Hierbij wordt reactief AA-amyloïde eiwit gevonden. Dit wordt gezien bij chronische inflammatoire aandoeningen van infectieuze en niet-infectieuze origine, zoals reumatische artritis, TBC, lepra, systemische lupus erythematosus en dermatomyositis. [3]

De klinische presentatie van een primair gelokaliseerde cutane nodulaire amyloïdose, zoals bij deze casus, uit zich als een of meerdere geelroze plaques of noduli, met name op de benen, voeten, gelaat, genitalia en de romp. Soms ontstaan er bullae of teleangiëctastieën in deze plaques.

Bij een primair gelokaliseerde cutane nodulaire amyloïdose wordt het amyloïdtype AL vaak gezien in de hele dermis, maar kan ook subcutaan aangetroffen worden. Soms worden amyloïdeposities aangetroffen in de bloedvaten en zenuwuiteinden. Bij de maculaire en lichen amyloïdose beperkt het amyloïd zich tot het bovenste deel van de dermis en zijn er in dit amyloïd keratinocyten afgeleiden detecteerbaar.

Histopathologisch onderzoek van het afgenomen biopt bij deze casus liet evident amyloïd zien in de gehele dermis. Het amyloïd werd hier vanwege de lambda-monotypie van aanwezige plasmacellen als AL-type beschouwd. Puur aan de hand van het histologisch beeld met dit type AL-amyloïde kan er geen onderscheid gemaakt worden tussen een primair gelokaliseerde cutane nodulaire amyloïdose en een primaire systemische amyloïdose, zoals bij een plasmaceldyscrasie of myeloom, zoals hierboven genoemd.

Bij een primaire systemische amyloïdose zijn de klachten vaak erg aspecifiek, zoals moeheid, gewichtsverlies, paresthesie of collaps. Ook zwelling in de mond, petechiën en purpura, hematomen rond de ogen (*raccoon eyes*), sclerodermiforme huidbeelden, oedeem door proteïnurie en het nefrotisch syndroom zijn mogelijke uitingen.

Diagnostisch wordt er in het bloed (immuno-elektroforese van het serum) en in de 24 uursurine een kwantitatieve bepaling gedaan van monoclonaal eiwit (M-proteïne). Dit werd bij deze casus niet aangetroffen, bij patiënten met een primaire systemische amyloïdose is dit aanwezig.

De behandeling van een primair gelokaliseerde cutane nodulaire amyloïdose is erg lastig door het hoge recidiefpercentage. Mogelijke behandelingen zijn excisie, cryotherapie, curettage met coagulatie, dermabrasie, intralesionale steroidinjectionen, cyclofosfamide [4], CO<sub>2</sub>-laser-, pulsed dye laser- of de erbiu-mYAG-laserbehandeling. [5] Er is een kans dat een primair gelokaliseerde cutane nodulaire amyloïdose overgaat in een systemische amyloïdose. Voorheen werd progressie naar systemische amyloïdose geschat op 50% van de patiënten, maar de grootste follow-upstudie laat zien dat dit slechts 7% is. [2] Follow-up is nodig. Bij deze casus werd de laesie in toto geëxideerd.

### LITERATUUR

1. Changzheng Huang. Primary localized cutaneous nodular amyloidosis with bulloes lesions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;8(4):400-1.
2. Woollons A, Black MM. Nodular localized primary cutaneous amyloidosis: a long-term follow-up study. *Br J Dermatol* 2001;145(1):105-9.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl).

### SAMENVATTING

Een 57-jarige man presenteerde zich met een geïrriteerde verruca seborrhoeica op zijn linkerslaap. Bij inspectie van de gehele huid zagen wij een solitaire ovale, roze elastische scherp afgrensbare nodus van 2,5-1,3 cm in zijn rechterlies. Histopathologisch onderzoek liet amyloïdose in de gehele dermis zien, type AL. Een primaire systemische amyloïdose werd uitgesloten. Diagnose: primaire cutane nodulaire amyloïdose. De laesie werd in toto geëxideerd. Follow-up werd geadviseerd in verband met de kans op systemische amyloïdose.

### SUMMARY

A 57-years old male visited the outpatient Dermatology clinic because of a bleeding mole on his left temple. Fortunately this was just an irritated seborrheic wart. However during a total body skin inspection a solitary pink lesion of 2.5-1.3 cm on his right groin was seen. Histopathology showed AL amyloid deposition in the whole dermis. Primary systemic amyloidosis was excluded. Diagnosis: Primary localized cutaneous nodular amyloidosis. This lesion was surgically removed. Follow up is recommended due to the risk of developing systemic amyloidosis.

### CORRESPONDENTIEADRES

Ilse Kroft

E-mail: [kroft@dermatwente.nl](mailto:kroft@dermatwente.nl)



# Zorg voor kind geboren met giant congenitale melanocytaire naevus

E. Burkink<sup>1</sup>, L.E.M. de Wijs<sup>2</sup>, S.G.M.A. Pasmans<sup>3</sup>, I.F. Nagtzaam<sup>4</sup>

**Congenitale melanocytaire naevi (CMN) bestaan uit (epi)dermale nesten van benigne melanocytaire proliferaties die afkomstig zijn uit de neurale kam. CMN zijn aanwezig bij de geboorte of verschijnen in de eerste levensweken tot en met de leeftijd van drie maanden. [1-5] Geadviseerd wordt de kringelclassificatie te gebruiken die uitgaat van de verwachte grootte op volwassen leeftijd (*projected adult size* [PAS]) en een andere risicoclassificatie, eveneens op basis van grootte van de naevus (I-V) (tabel 1). [1,6,7]**

Giant congenitale melanocytaire naevi (GCMN) hebben een diameter van minimaal 40 cm. De geschatte incidentie is 1 op 20.000 tot 500.000 van de levendgeborenen en ze worden vaker gezien bij meisjes dan bij jongens. [8] Er is een associatie tussen (G)CMN en het maligne melanoom (MM) en neurocutane melanosis (NCM). Deze associatie is niet zo sterk als eerder beschreven, met een huidige incidentie van MM < 5% en NCM 2,5-45% bij patiënten met GCMN. Grootte van de CMN en de aanwezigheid van satellietnaevi spelen hierbij een prognostische rol, op basis waarvan een risicoclassificatie naar omvang (I-V) plaatsvindt. [1,9,10]

Overmatige aanwezigheid van naevuscellen kunnen behalve in de huid ook in het centrale zenuwstelsel voorkomen. Bij symptomatische betrokkenheid van huid én zenuwstelsel spreekt men van NCM. Er kan dan sprake zijn van benigne en maligne melanocytaire proliferaties in de leptomeningen en het hersenparenchym. Indien symptomen ontstaan, meestal voor de leeftijd van 3 jaar, is de prognose slecht en de mortaliteit hoog. Oorzaken hiervan zijn meestal een complicatie van een hydrocefalus of ontwikkeling van maligne melanoom in het centrale zenuwstelsel. [3]

Ten slotte zijn GCMN vaak geassocieerd met de ontwikkeling van proliferatieve noduli in de huid (PN). Deze PN zijn benigne proliferaties die vaak verward worden met een maligne melanoom. [3]

Hier presenteren we een casus van een jongen met een GCMN, voornamelijk gelokaliseerd op de romp. Gezien de grootte van de laesie en de nieuwe multidisciplinaire richtlijn CMN, bespreken we de aanpak van deze GCMN.

## CASUS

Kort na de geboorte werd een à terme geboren jongen poliklinisch vanuit een perifeer ziekenhuis verwezen naar ons academisch ziekenhuis (MUMC+). Hij werd geboren met multiple bruine maculae en plaques verspreid over zijn lichaam (figuur 1A). Er was een negatieve familieanamnese voor CMN. De naevus was > 60 cm PAS met zo'n 20-50 satellieten (G2). Vanwege duidelijke kleurheterogeniteit (C2), licht ruw/geplooid oppervlak (R1), enkele verspreide dermale en subcutane noduli (N1) en afwezigheid van hypertrichosis (Ho) werd deze huidafwijking geclassificeerd als G2S2C2R1N1Ho. [1,7] Bij onze patiënt bestonden er geen tekenen van NCM. De ouders van onze patiënt kregen uitleg over de aard van de aandoening, kregen informatie mee naar huis (<https://www.huidhuis.nl/huidaandoening/moedervlek-aangeboren>) en werden op de hoogte gebracht van de patiëntenvereniging Naevus Netwerk (<https://www.nevusnetwerk.nl>). Ook werd de patiënt multidisciplinair transmuraal, deels digitaal via het CMN specifiek persoonlijk gezondheidsdossier in Huidhuis.nl vervolgd in het expertisecentrum in het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam. Dit gebeurde alternerend met driemaandelijke controles dichterbij huis in het MUMC+ te Maastricht. Hierbij werd een anamnese verricht en lichamelijk onderzoek uitgevoerd met inspectie en palpatie van de naevi en lymfeklieren en fotodocumentatie. De progressieve ontwikkeling van nieuwe bruine papels, plaques en subcutane noduli zijn gediagnosticeerd als PN (figuur 1B,C). In het expertisecentrum van het Sophia Kinderziekenhuis

Tabel 1. Indeling risicoklassen.

Risicoklasse	I	II	III	IV	V
Omvang	< 10 cm PAS	10-20 cm PAS	> 20 cm PAS	> 20 cm PAS + satellieten	≥ 3 CMN 1,5-20 PAS

<sup>1</sup> Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, MUMC+, Maastricht

<sup>2</sup> Arts-onderzoeker Dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC+, Maastricht

\* Beide auteurs hebben een gelijke bijdrage aan het artikel

werden op verzoek van de ouders vanwege cosmetische redenen onlangs enkele *full thickness*-excisies verricht van satellietlaesies (figuur 2).

### BESPREKING BEHANDELING VAN DE CMN

Er heerste tot de ontwikkeling van de nieuwe richtlijn veel discussie over de behandeling van CMN vanwege het ontbreken van grote gerandomiseerde studies en het ontbreken van bewijs over de kwaliteit en effectiviteit van de behandeling. Behandeling werd uitgevoerd vanwege cosmetische redenen en daarnaast het reduceren van het risico op het ontstaan van cutane maligniteiten, alhoewel significant bewijs hiervoor ontbreekt. [8,10]

Incidentie van maligne melanoom is bij GCMN gemiddeld < 5% met de hoogste kans op ontstaan vóór de puberteit. [3,8] Risicofactoren voor het ontwikkelen van een maligne melanoom zijn: naevi > PAS 20 cm (vooral > PAS 60 cm [8,13]), meerdere satellietlaesies, lokalisatie op de romp en irregulaire morfologie (vanwege moeilijkheid klinisch/histologisch onderscheid te maken tussen benigne en maligne). [3,8,11] Een maligne melanoom uit zich vaak als hyper- of hypopigmentatie, verhevenheid of ulceratie. [1] CMN < 10 cm behoeven geen follow up, zie ook de richtlijn voor follow-upadviezen. Bij het fenotype van onze patiënt (risicoklasse IV) hoort volgens de richtlijn CMN een verhoogd risico op een cutaan MM (9%) en NCM (> 2%), waarbij er sprake is van een hoge chirurgische complexiteit. Er wordt een periodieke dermatologische controle in een expertisecentrum (gedurende eerste levensjaar eens per drie maanden, daarna levenslang een- tot tweemaal per jaar) en controle door een kinderarts in een perifeer ziekenhuis (tot de leeftijd van 5 jaar) aanbevolen. Patiënt zou daarnaast kort na de geboorte naar een plastisch chirurg in een expertisecentrum verwezen moeten worden in verband met voorlichting over behandelopties. Verder kan er ook overwogen worden om een psycholoog in de follow-up te betrekken bij psychisch lijden voor de ouders in eerste instantie en later voor het kind zelf als gevolg van de GCMN. [3]

Eerder was chirurgie de meest geaccepteerde behandeling van CMN, tegenwoordig wordt *watchful waiting* tot de leeftijd van 3 jaar aanbevolen indien geen van de benoemde risicofactoren aanwezig zijn. Dit betekent periodieke inspectie, palpatie van de laesie en lymfeklieren en fotodocumentatie. Dermatoscopisch onderzoek blijkt niet van meerwaarde bij CMN. [1] Daarnaast is controle door de kinderarts geïndiceerd. Bij een mogelijk verdachte nieuw ontstane of veranderde afwijking binnen de laesie wordt een gelokaliseerde diagnostische excisie aanbevolen (binnen 2 weken). [1]

Deze verandering van aanpak wordt onder andere geadviseerd vanwege het steeds lager ingeschatte risico op het ontwikkelen van een melanoom in de betreffende laesie en mogelijke bijwerkingen van anesthesie bij baby's. [4,8] Daarnaast blijkt dat de meerderheid (65%) van de onbehandelde naevi spontaan lichter van kleur wordt en 28% van de chirurgisch behandelde patiënten nieuwe pigmentatie krijgt in het behandelde gebied. [12] Chirurgie is echter nog wel de gouden standaard bij patiënten met functionele klachten zoals pruritis of intertrigo en cosmetische dan wel psychosociale problemen. [4,8]



Figuur 1. Kliniek van de GCMN. A. Bij de geboorte. B. Na zes maanden. C. Na veertien maanden.



Figuur 2. Achterzijde van het hoofd. A. Bij de geboorte. B. Na zes maanden. C. Bij veertien maanden kort na 'full-thickness'-excisie van twee satellietlaesies.

Er kan dan gekozen worden voor een *full-thickness*- of *partial-thickness*-behandeling waarbij er nog geen duidelijkheid bestaat over het verschil in cosmetiek en complicatierisico. De voorkeur gaat voor alsnog uit naar *full-thickness excision*. [1] Uiteindelijk is het doel een individuele aanpak waarbij meerdere componenten worden meegenomen door het multidisciplinaire expertiseteam bij het, samen met de ouders, nemen van een beslissing voor de therapie van keuze.



## Bij follow-up moet er speciale aandacht zijn voor inspectie en palpatie van de laesies en lymfeklieren.

Wat betreft het management rondom NCM: er dient laagdrempelig een MRI met contrast uitgevoerd te worden indien er enige aanwijzingen zijn voor het bestaan of ontwikkelen van NCM. Aanwijzingen kunnen zijn: verhoogde intracraniale druk en daarbij behorende verschijnselen, focale afwijkingen, tekenen van compressie van het ruggenmerg en stagneren van de algehele ontwikkeling. [1] De MRI-beelden dienen dan te worden beoordeeld in een expertisecentrum. Het gebruik van een MRI als screeningprocedure bij asymptomatische patiënten is controversieel en wordt niet aanbevolen door de werkgroep betrokken bij de richtlijn, vooral omdat er geen bewezen levensverlengende behandeling bestaat voor NCM. [1,3]

### CONCLUSIE

Behandeladviezen zijn soms controversieel vanwege ontbrekende bewijzen. Inherent risico's en mogelijke voordelen moeten individueel afgewogen worden voor optimale behandeling. Bij follow-up moet er speciale aandacht zijn voor inspectie en palpatie van de laesies en lymfeklieren. Follow-up voor CMN < 10 cm PAS en screening voor NCM met MRI zonder klachten worden niet aanbevolen. Het is belangrijk risicoprofielen te maken om zodoende goed advies voor behandeling en follow up te geven (richtlijn Congenitale melanocytair naevi). [1]

### LITERATUUR

1. *Multidisciplinaire Nederlandse landelijke richtlijn Congenitale Melanocytair Naevi (CMN) 2016 van Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Te raadplegen via: <https://www.huidhuis.nl/sites/huidhuis.nl/files/inline-images/PDF/Definitieve%20richtlijn%20CMN.pdf> (samenvatting voor poli: [https://www.huidhuis.nl/sites/huidhuis.nl/files/inline-images/PDF/Sprekkamerprotocol%20\\_CMN.pdf](https://www.huidhuis.nl/sites/huidhuis.nl/files/inline-images/PDF/Sprekkamerprotocol%20_CMN.pdf))*
1. *Eggen CAM, Pasmans SGMA. Congenitale melanocytair naevi (CMN). Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2017;27(05):227-40.*
3. *Alikhan A, Ibrahim O, Eisen D. Congenital nevi: where are we now (part I). Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. J Am Acad Dermatol 2012;67(4):495.e1-17.*
4. *Alikhan A, Ibrahim O, Eisen D. Congenital nevi: where are we now (part II). Part II. Treatment options and approach to treatment. J Am Acad Dermatol 2012;67(4):515.e1-13.*
5. *Viana A, Gontijo B, Bittencourt F. Giant congenital melanocytic nevus. An Bras Dermatol 2013;88(6):863-78.*
6. *Kopf A, Bart R, Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. J Am Acad Dermatol 1979;1:123-30.*
7. *Krengel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. J Am Acad Dermatol 2013;68(3):441-51.*
8. *Arad E, Zuker R. The shifting paradigm in the management of giant congenital melanocytic nevi: review and clinical applications. Plast Reconstr Surg 2014;133(2):367-76.*
9. *Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. Plast Reconstr Surg 2004;113(7):1968-74.*
10. *Krengel S, Hauschild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. Br J Dermatol 2006;155(1):1-8.*
11. *Su JJ, Chang DK, Mailey B, Gosman A. Treatment of a giant congenital melanocytic nevus in the adult: review of the current management of giant congenital melanocytic nevus. Ann Plast Surg 2015;74(1):S57-61.*
12. *Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 2 – evaluation of treatments. Br J Dermatol 2009;160(2):387-92.*
13. *Bittencourt FV, Marghoob AA, Kopf AW, Koenig KL, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. Pediatrics 2000;106(4):736-41.*

### SAMENVATTING

Wij beschrijven een pasgeborene met een giant congenitale melanocytair naevus (GCMN). GCMN hebben een diameter van ten minste 40 centimeter op volwassen leeftijd, kunnen een zeer heterogeen fenotype vertonen en worden geassocieerd met maligne melanoom (MM) en neurocutane melanose (NCM). Door middel van het opstellen van classificatie en een risicoprofiel, volgens de nieuwe richtlijn Congenitale melanocytair naevi kan aan ouders een plan van aanpak worden geadviseerd wat betreft diagnostiek, behandeling en follow-up.

### TREFWOORDEN

congenitale melanocytair naevus – giant congenitale melanocytair naevus – neurocutane melanose – maligne melanoom – aangeboren moedervlek

### SUMMARY

We describe a newborn child with a giant congenital melanocytic naevus (GCMN). GCMN have a diameter of at least 40 centimeters (projected adult size), can have a very heterogeneous phenotype and are associated with malignant melanoma (MM) and neurocutaneous melanosis (NCM). By classification and by creating a risk profile, according to the new guideline 'congenital melanocytic naevi', parents were advised regarding further diagnostic evaluation, treatment and follow-up.

### KEYWORDS

congenital melanocytic nevus – giant congenital melanocytic nevus – neurocutaneous melanosis – malignant melanoma

### CORRESPONDENTIEADRES

Esther Burkink  
E-mail: [esther.burkink@mumc.nl](mailto:esther.burkink@mumc.nl)





# Acne, bloeiend als klaprozen

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

“Je huid glimlacht”, zegt lerares Stella Petersen tegen haar leerling Christiaan in een ontroerende liefdesnovelle van de oude meester Siegfried Lenz. [1] Wat een mooi zinnetje en welk een fraai compliment. Mij dunkt dat die drie woorden een oplossing bieden voor een probleem dat iedereen uit eigen ervaring kent. Men ziet een aantrekkelijk maar onbekend iemand die de eigen, starende blik terugkaatst met een vederlichte glimlach. Kordaat stapt men op hem of haar af maar bij elke stap groeit de twijfel. Wat als eerste te zeggen? Een serieuze opmerking? Gevat overkomen? Misschien zelfs humoristisch? Origineel zijn? Maar hoe dan? Er valt niet aan te ontkomen: de openingszin moet uitgesproken worden. “Je/uw huid glimlacht”, lijkt een neutrale voltreffer.

Het is niet ongebruikelijk om de huid fysieke reacties of emoties toe te dichten, immers de huid kan ook blozen. En wijlen Arnold Oranje, kinderdermatoloog, wees er in zijn oratie al op dat de kinderhuid “spreekt, zingt en lacht”. [2] Helaas glimlachen niet alle huiden, een aangetaste huid wil nog wel eens huilen, vloeken en/of tieren. Zoals de huid van Helmi, het vriendje van de vroegwijze adolescent Mara, in de roman *Gemis* van Manon Uphoff:

“Helmi had last van acne. De puistjes bedekten zijn gezicht als paddestoelen nat hout en om hem heen hing de geur van teerzeep en zwavel. ‘s Avonds had zijn huid in de knipperende verlichting van de zolder iets griezeligs.” [3]

Zijn moeder verklaart dat er geen kruid tegen gewassen is, en dat “zelfs de zalf die ‘s nachts centimeters dik op zijn huid lag, niet verhinderde dat de acne bloeide met de kracht van klaprozen.” De stille arbeiderszoon Helmi is een slaafse volger van de pientere en straatwijze Mara. Deze krijgt het idee van een bloedbroederschap. Ze slaat een bierflesje kapot, zet een glaszcherf op de acneplekken, en trekt enkele strepen. De huid bloedt, en één snee zal naderhand ontsteken. Mara is verbijsterd dat Helmi zich zo schikt, zonder vraag of verzet, hetgeen angst en treurigheid bij haar oproept. Het is voor Uphoff

vertrouwd terrein, een auteur die als weinig anderen lust en pijn, begeerte en afkeer, liefde en wreedheid, zachtzinnigheid en geweld met elkaar weet te verbinden. Komt het goed tussen Helmi en Mara? Neen.

## PUISTENCYCLUS

Acne duikt ook op - het zal niet verbazen - in de beroemdste *coming of age* roman uit de literatuurgeschiedenis, *The Catcher in the Rye* van J.D. Salinger. Hoofdpersoon Holden Caulfield ergert zich aan zijn schoolgenoot Robert Ackley: “Die knul had zo ongeveer alles wat je kunt bedenken: sinusproblemen, puistjes, rotte tanden, slechte adem, kalknagels. Je moest haast wel een beetje medelijden hebben met deze gekke klootzak.” [4] En bij dat alles ook nog eens acne: “Niet alleen op zijn voorhoofd en zijn kin, zoals bij zoveel jongens, maar over zijn hele gezicht. En dat niet alleen, hij was een naar mens”. In deze venijnige omschrijving suggereert Salinger een oorzakelijk verband tussen een huidziekte en iemands inferieure persoonlijkheid. [5] Acne is in zichzelf een booswicht, in de communis opinio. Een vijand die bestreden moet worden, te vuur en te zwaard. Gelet op de hoge aantal mensen met acne verbaast het niet dat allerlei wondermiddeltjes op de markt komen, waarbij booswicht acne zelfs een ooglapje draagt (zie cartoon uit *Metro*, 7 juni 2017).

### Snippers



Onderzoeker ethiek, filosofie en fictie (Erasmus MC) en directeur NVDV

Dat het hebben van acne een helletocht kan behelzen, bewijst Charles Bukowski (1920-1994) in de roman *Kind onder kannibalen*. Voor wie foto's kent van het verlittekende gezicht van de auteur heeft deze roman een hoog autobiografisch gehalte.

Bukowski schrijft altijd over randfiguren, mislukkelingen, zwervers, drinkers, kleine criminelen en hoeren, in een zeer directe en compacte stijl. Over de puistengeboorte zegt Bukowski's alter ego en verteller Henry Chinaski:

“Bij de overgang naar de negende, kreeg ik pukkels. Een hoop jongens hadden pukkels maar niet zoals ik. Die van mij waren een ramp. Ik was het ergste geval dat er rondliep. Mijn hele gezicht, rug en nek zaten onder de mee-eters en steenpuisten, en ik had ze ook hier en daar op mijn borst. Het gebeurde net toen ze me begonnen te accepteren als stoere jongen en leider. (...) Ik had het nooit gemakkelijk gehad bij de meisjes en met pukkels kon ik het wel helemaal vergeten. Meisjes waren onbereikbaar dan ooit.” [6]



De puisten worden karbonkels en Chinaski voelt zich een buitenstaander tussen al die gozers zonder acne: “Ze waren heel knap, ze waren lang en schoon, hadden stralende tanden en wasten hun haar niet met zeep.” De school waarschuwt zijn ouders en hij moet naar het streekziekenhuis. Een arts onderzoekt hem en knoopt daarna een achteloos gesprek aan met de verpleegkundige. Bij de balie krijgt Chinaski te horen: “kom morgen maar terug”.

## MACHTELOOSHEID

Dan hoort hij de diagnose: “Acne vulgaris. Het ergste geval dat ik in al mijn praktijkjaren ben tegengekomen.” Zo staat het althans in de Nederlandse vertaling van het boek, al lijken de symptomen beter te passen bij acne conglobata. Hoe dan ook, de spreekkamer vult zich met artsen. Ze gaan over op drainage. Met een elektrische naald prikken ze in puist na puist. Als de puisten bloeden moet de zuster blijven knijpen. Als nazorg krijgt Chinaski hoogtezonzonbehandeling, te beginnen met twee minuten per kant. Chinaski heeft weinig vertrouwen in de behandeling en vreest littekens voor de rest van zijn leven. Dat de artsen nauwelijks weten wat ze doen, maakt hij op uit hun gesprekken: “Ze moesten iets doen – het gaf niet wat – omdat niets doen onprofessioneel zou zijn.” Waar iets doen inderdaad toch echt sterkere argumenten vereist dan niets doen. Het boren en knijpen (woorden die de vertaler gebruikt, waar het om prikken en leegzuigen gaat) gaat wekenlang door. Als er één puist verdwijnt, verschijnt subiet een nieuwe. “Het was niet zomaar een geval van jeugdpuistjes. Dit waren ontstoken, onverbiddelijke, opgezwollen kanjers van puisten vol etter.” Ook krijgt hij een “witte substantie” op zijn gezicht, “zodat het leek alsof ik gepleisterd was”. Zijn grootmoeder (“inmiddels zo oud geworden dat het haast onzinnig was als ze nu doodging”) bidt tot god. Zonder resultaat. Als ze een crucifix in een wond steekt, met de bedoeling de duivel uit te drijven, gilt Chinaski het uit van de pijn.

De enige persoon die Chinaski met warmte gedenkt, is zuster Ackerman, de verpleegster die zijn puisten uitknijpt. Een verband zou de drainage op gang moeten helpen. De puisten lopen leeg. Ze gaan niet weg maar ze worden wel iets platter. Aan het prikken komt echter geen einde. Hoewel nog steeds slechts 15 jaar oud, maakt de jongen Chinaski een groei door in volwassenheid, mede door de acne: de angst voor het prikken is verdwenen en hij voelt louter afkeer. Afkeer van hetgeen hem is overkomen, én afkeer van de dokters die niets konden doen. “Zij stonden machteloos en ik stond machteloos, met het verschil dat ik het slachtoffer was.”

## LOFTROMPET

Acne is meer dan louter een nare aandoening, zoveel is duidelijk. Met respect voor ieders beleving van de aandoening, is het daarnaast een kwestie van perspectief. Dan kan iets wat afstotend lijkt zelfs seksueel aantrekkelijk zijn. Zoals schrijfster Elfie Tromp haar fascinatie voor jongens met acne verwoordt:

“Regelmatig zie ik ze voorbij sloffen, puberjongens die getergd hun acne-lot ondergaan. De vlamme wangen een pijnlijk reliëf. Het slagveld zoveel mogelijk verbergend onder vettig haar en een shawl. Ze moesten eens weten

hoeveel ze de wereld te bieden hebben. Er zijn zoveel opbeurende liedjes voor mollige meisjes, het wordt hoog tijd dat de loftrumpet voor acne gestoken wordt. Ik houd van grove poriën. Dat is pas karakter, dat is een huid vol leven. Er is altijd iets om te doen. Er moet gescrubd, gedrukt en gedept worden, en dat een leven lang. Een puist melken geeft instant voldoening. Ik had eens een geliefde met een gave huid. Het hield geen stand. Overtollig talg is de smeerolie van mijn liefde.

(...)

Een onrustige huid is het heuvelachtige landschap waar vingers als pelgrims doorheen trekken. De comedonen-drukker en ontsmette naald hun wandelstokken. Veel mensen verbergen beschaamd hun puistjes. Ik zeg: toon ze en wees trots. Je bent niet afstotelijk. Integendeel, je bent een goudmijn. Wees coulant en laat je medemens meege-nieten van je bronnen. Laat je geliefde alsjeblieft je puistjes uitknijpen.” [7]

Chinaski is niet te benijden. Dat snapt elke lezer. Zijn huidaan-doening stuwt echter zijn puberale lustgevoelens omhoog, waarbij hij zich vooral richt op zijn vrouwelijke docenten, zoals docente Engels mevrouw Curtis: “Ze had fantastische benen en ze sliste en die combinatie maakte me altijd bloed-geil”. Daarmee geeft Bukowski aan dat een afwijking (in dit geval het slissen van mevrouw Curtis) de seksuele aantrekkingskracht niet dimt, maar beslist uitvergroet. De veerkracht (‘resilience’ is het modewoord) van de auteur spat van de bladzijden. De acne is als een projecttekst voor de mensen uit zijn sociale wereld: hun reactie zegt veelal meer over hen dan over de mens met acne. Elfie Tromp gaat nog een stap verder in haar hymne aan de mens met acne, zich daarmee aansluitend bij de fascinatie van Mara voor Helmi in de roman van Uphoff. Klasgenoten snappen niet wat Mara ziet in die “puistenkop”. Haar reactie hierop (“idioten”) wordt gevolgd door haar uitleg inzake Helmi’s erotische uitstraling: “Het was niet ondanks, maar dankzij de acne.”

## LITERATUUR

1. Lenz S. *Een minuut stilte*. Van Gennep, Amsterdam 2008:44 [vertaling: Gerrit Bussink].
2. Oranje AP. *De kinderhuid spreekt! Erasmus MC*, Rotterdam 2006:22.
3. Uphoff M. *Gemis*. Podium, Amsterdam 1998:82-3.
4. Salinger JD. *Puber*. Uitgeverij Ad. Donker, Rotterdam 1958:19-20 [vertaling Henk de Graaff].
5. Koopman R. *Je herkent de schurk aan zijn huid en playmates aan hun ontbrekende moedervlekken*. *HUID&haar* 2012:1:16-8
6. Bukowski C. *Kind onder kannibalen*. *De Bezige Bij*, Amsterdam 1983:133-63,293 [vertaling: Rita Vermeer].
7. Tromp E. *De smeerolie van mijn liefde*. *Metro* 19-11-2014.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg

E-mail: [f.meulenberg@nvdv.nl](mailto:f.meulenberg@nvdv.nl)



# Eczema pruriginosum atopicum

## Proefschrift G.G. Jagtman 1951

B.A. Jagtman

Govert Godefridus Jagtman verdedigde op woensdag 31 oktober 1951 in Leiden zijn thesis *Symptomatische en experimenteel-therapeutische onderzoeken over het Eczema pruriginosum faciei-flexurarem (Lichen Vidal disseminatus, Prurigo Besnier, Neurodermitis disseminata, Spätexsudatives Ekzematoid, Atopic dermatitis)*. Zijn vrouw was er niet bij. Die was hoogzwanger en erg misselijk. Twee maanden later lag ik in de wieg.

Mijn vader haalt in het literatuuronderzoek voor zijn proefschrift veel Duitse en Franse dermatologen aan, maar ook Marion Sulzberger uit de VS. Termen als prurigo Besnier, neurodermitis chronica disseminata en *spätexsudatives Ekzematoid* zouden we nu vervangen door constitutioneel eczeem of atopisch eczeem. De oude rotten in het vak (Brocq, Besnier, Haxthausen, Jadassohn, Sabouraud, Sulzberger) blijken van mening te verschillen over seizoensinvloeden, geografische ligging, hormonale invloeden en de psyche op het constitutioneel eczeem. Over de therapie van het constitutioneel eczeem is het literatuuronderzoek van voor WO II somber. Volgens Sutton zou de aandoening vallen onder *“diseases the devil himself cannot cure”*. De meningen van de vooroorlogse experts over het effect van diëten met hypoallergene voeding, het vermijden van inhalatieallergenen zoals huisstof en pollen, niet-specifieke desensibilisatie met Bacillus Calmette-Guerin, specifieke desensibilisatie met *human dander*, huisstof, schimmels en de behandeling van constitutioneel eczeem met ultravioletbestraling verschillen sterk.

### VRAAGSTELLING

In de tijd waarin het proefschrift werd geschreven bestonden er geen topische corticosteroiden. Hydrocortisonzalf kwam pas in 1952 op de markt. De behandeling van het constitutioneel eczeem was daardoor een groot probleem. Het doel van het onderzoek was een vergelijking van het effect van de lokale behandeling met onder andere teer (lianthral, houtteer), chrysarobine, zwavel (sulfur) en röntgenbestraling op het constitutioneel eczeem.

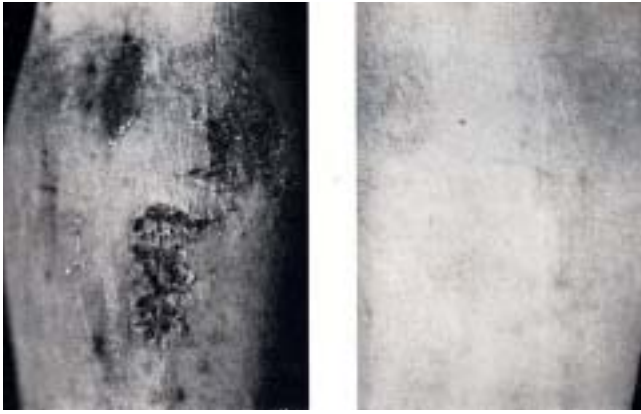
### HET ONDERZOEK

Prof. H.W. Siemens werd in 1929 als eerste hoogleraar dermatologie van de rijksuniversiteit Leiden benoemd. In de kliniek van prof. Siemens te Leiden werkten vlak na de oorlog vier arts-assistenten waaronder mijn vader (figuur 1). Mijn vader onderzocht 200 patiënten met constitutioneel eczeem, waarvan 81 tijdens klinische opname. Wat opviel was het grote aantal patiënten dat ‘spontaan’ genas tijdens klinische opname (wel behandeld met emolliëntia als ‘indifferentie’



Figuur 1. De Leidse kliniek in 1946: links hoofdassistent John de Bergh met daarnaast hoofdzuster Feenstra, André Botter, Goof Jagtman; staand Fred Doornink en enkele verpleegkundigen.





Figuur 2. Afbeeldingen van *sanatio spontanea nosocomialis* uit het proefschrift.

therapie) en weer snel recidiveerde bij thuiskomst, meestal binnen 14 dagen. Het werd zo mooi *sanatio spontanea nosocomialis* genoemd (figuur 2). [1]

In het proefschrift wordt de behandeling van het constitutioneel eczeem met teer en andere differente middelen beschreven met het doel de recidievrije periode te verlengen. Bij het historisch overzicht van de toen bekende eczeemmiddelen komt teer prominent ter sprake. Teer werd als zodanig door Becker en Seele in 1681 ontdekt. Fischel gebruikte in 1894 steenkoolteer voor het eerst bij huidziekten. Dind in Lausanne (1905) onderzocht het effect van teer op eczeem, toen het eczeem van zijn hond genas, nadat deze in een put met teer was gevallen. Brocq gebruikte in navolging van Dind ook steenkoolteer en vond dit effectiever dan houtteer bij eczeem. Het onderzoek voor het proefschrift werd uitgevoerd in de Leidse universiteitskliniek met de rechts-linksbehandelingsmethode volgens prof. Siemens. Siemens was de eerste die de zogenoemde 'een kant behandeling' (*Einseitenbehandlung*) systematisch toepaste. De ene zijde van het lichaam werd behandeld met het geneesmiddel, de andere zijde werd niet behandeld (alleen met indifferente therapie) als controle of met een ander topisch medicament. Het gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerde onderzoek moest nog uitgevonden worden. Soms werd bij de 'een kant behandeling' gezien dat het eczeem toenam op de kant die met het medicament behandeld werd en stationair bleef op de onbehandelde kant. Siemens noemde dit 'stomme provocatie'. Voordat de *Einseitenbehandlung* bij het onderzoek werd uitgevoerd werden eerst lapjesproeven met de eczeemmiddelen uitgevoerd met een standaardreeks bestaande uit tumenolammonium, ichthyol, liquor carbonis detergens, lianthral, oleum rusci (houtteer), pix liquida, sulfur en mercurius precipitatus albus om een allergische reactie op de middelen uit te sluiten. Om irritatiereacties te vermijden werd de toe te passen stof in stijgende concentratie op de huid getest. Mijn vader deed onderzoek bij zijn eczeempatiënten met 25% lianthral-zinkpasta, liquor carbonis detergens (met 5% glycerine), oleum rusci-zinkpasta, chrysoarabine-zinkvaseline en 33% sulfur in vaseline (Leidse zwavelzalf), waarbij de rechterzijde van het lichaam niet behandeld werd en de linkerzijde met het te onderzoeken geneesmiddel. De patiënten werden in de kliniek minstens veertien dagen tweemaal daags ingesmeerd. Als nabehandeling thuis kregen ze 2% lianthral-zinkpasta. Lianthral en chrysoarabine werden vergeleken door applicatie van het ene middel op de ene lichaamshelft en het andere middel

op de andere kant. Op dezelfde manier carbol-zinkvaseline en resorcine-zinkvaseline. Ten slotte werd een aantal patiënten met constitutioneel eczeem behandeld met eenzijdige röntgenbestraling (tweemaal 175 r met een tussentijd van 10 dagen).

## CONCLUSIES

Klinische behandeling met lianthral was superieur aan de behandeling met liquor carbonis detergens en de houtteerbehandeling van het constitutioneel eczeem. Onderhoudsbehandeling thuis met de lagere concentratie lianthral verlengde de recidievrije periode. Met lianthral onderhoudsbehandeling werd een langdurige remissie bereikt (observatieperiode van 1-2 jaar). Ook chrysoarabine bleek effectief. Echter lianthral bleek werkzamer bij links-rechtsvergelijking met lianthral op het ene lichaamsdeel en chrysoarabine op het andere lichaamsdeel. De werkzaamheid van oleum rusci (houtteer), carbol-zinkvaseline en resorcine-zinkvaseline was zwak, zwavel vertraagde zelfs het genezingsproces. [2,3] Röntgentherapie van het constitutioneel eczeem was ook effectief en verlengde de recidievrije periode, maar was gezien de bijwerkingen op lange termijn alleen als eenmalige therapie haalbaar. Opvallend was het aantal patiënten dat spontaan genas (met alleen indifferente behandeling) tijdens klinische opname. Mijn vader geeft hier geen verklaring voor.

## CV

G.G. Jagtman werd geboren in Bandung in het voormalig Nederlands-Indië. Hij studeerde geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Leiden. Na de oorlog werd hij aangenomen als arts-assistent dermatologie door prof. Siemens in Leiden. Prof. Siemens was in de oorlog door de Duitsers drie jaar verbannen uit zijn kliniek omdat hij deelnam aan het protest van de Leidse hoogleraren tegen de *arisering* van de Leidse universiteit. Direct na de Duitse capitulatie was het Militair Gezag (MG), ingesteld door de regering Gerbrandy in Londen, de hoogste bestuurlijke instantie om het bestuurlijk vacuüm in Nederland op te vangen. [4] Het MG werkte niet mee bij de herstart van de Leidse kliniek van prof. Siemens. Daardoor zag een arts-assistent af van opleiding in Leiden. Siemens was daar erg door geraakt. Mijn vader bleef Siemens trouw en moest om geen opleidingstijd te verliezen enkele maanden voor zijn opleiding naar collega Beek in Den Haag. Hij vestigde zich na zijn specialisatie als dermatoloog in Breda.

## LITERATUUR

1. Siemens HW, Jagtman GG. Spontane Heilung von Ekzemen bei Aufnahme ins Krankenhaus. *Hautarzt* 1951;2:99-102.
2. Jagtman GG. Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die nachwirkung der Antieczematoso. *Arch Dermatol Syph* 1953;196:137-47.
3. Siemens HW, Jagtman GG. Über die Nachwirkung einiger Antieczematoso. *Acta Derm Venereol* 1953;33:199-204.
4. Schoonoord DCL. Het 'circus Kruls'. *Militair Gezag in Nederland, 1944-1946*. NIOD, 2011.

## CORRESPONDENTIEADRES

Berend Jagtman

E-mail: b.jagtman@home.nl



## Peter Arnold



Ook thuis staat een schildersezal...

### Waar heeft u uw opleiding genoten?

Zowel geneeskunde (1981-1990), promotie (1994) als opleiding tot dermatoloog (1992-1996) in het Radboud UMC Nijmegen.

### Waar werkt u nu?

Sinds '98 in Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede-Wageningen én het Psoriasis Dagbehandelingscentrum Midden-Nederland Ede.

### Wat wilde u vroeger als kind worden?

Ik ben opgegroeid in Rhenen en dacht naar de Landbouw Hogeschool in Wageningen te gaan. Om daar onder andere eetbare planten te ontwikkelen die resistent zijn tegen warmte en droogte, zodat er in de landen rond de Sahel voortaan geen hongersnood meer zou zijn. Die jaren zestig zwart-witbeelden op TV van zwaar ondervoede kinderen waren destijds op mijn kindernetvlies gebrand...

Op mijn 17<sup>e</sup> onderging ik echter in Wageningen een simpele KNO-ingreep, doch kwam pas 3 dagen later bij kennis. De medische wereld waarin ik toen belandde, fascineerde dusdanig dat ik er alsnog voor koos om geneeskunde te gaan studeren.

### Wat was uw eerste baantje en wat deed u met het geld?

Afwashulp bij pizzeria da Gigi in Veenendaal voor mijn rijlessen. Gelukkig mocht ik daar al snel ook alle toetjes (s) maken!

### Was dermatologie een jeugdliefde of een latere liefde? Welk ander specialisme zou u achteraf ook mooi hebben gevonden?

Tja, het was letterlijk een jeugdliefde, want ik lag al voor m'n 4<sup>e</sup> levensjaar in het ziekenhuis met ernstig constitutioneel eczeem. Mijn eerste dermatoloog in Amsterdam, waar ik als baby woonde, moet zijn tijd ver vooruit zijn geweest. Hij vertelde mijn moeder dat als ik in de Jordaan (red.: begin jaren '60 één van de armoedigste wijken) had gewoond, ik geen eczeem zou hebben gehad... Hij vond dat ze mij veel te schoon opvoedde!

Aan het begin van de coschappen twijfelde ik tussen tropenarts, kinderarts, huisarts of dermatoloog. Mijn wetenschappelijke stage (WS) deed ik daarom voor kinderarts Jules Tolboom in Pakistan. Hier onderzocht ik infecties met *Giardia lamblia* binnen een gesloten derdewereldgemeenschap, een tehuis voor gehandicapte kinderen. Dit was echter in 1988, precies op het moment dat president Zia ul-Haq door de KGB (red.: toenmalige geheime dienst van Rusland) werd vermoord (l'histoire se répète!). Door het wegvallen van deze dictator probeerden tal van groeperingen de macht over te nemen en werden westerlingen aangevallen en vermoord door radicale moslims (opnieuw niets nieuws onder de zon...) Eén van die moorden betrof helaas mijn collega Jos Kraaijeveld en we moesten het land ontvluchten. Ik moest een nieuwe WS zoeken en vond deze bij biochemicus Paul Mier, afdelingshoofd van het dermatologische onderzoekslab in Nijmegen. Toen ik hiermee bezig was, vroeg hij of ik wilde blijven voor een promotie-onderzoek. En daarna vroeg Peter van de Kerkhof of ik in opleiding tot dermatoloog wilde komen... De cirkel was rond en ik heb nooit spijt gekregen van mijn keuze voor de dermatologie!

### Hoe typeert u zichzelf in vier woorden?

Gedreven, creatief, Bourgondisch en (soms te) ongeduldig.

### Wat is uw passie of wat zijn uw passies?

Met een groepje bevriende kunstenaars modelschilderen in ons atelier in Velp (zie foto).

### Wat maakt u gelukkig (en weten maar weinigen)?

Naturistisch recreëren aan de kust! Daar zal mijn atopische achtergrond wel debet aan zijn: volledig gave huid en door de ontbrekende pollen geen hooikoorts of astma! Trouwens opvallend vaak collega's tegengekomen...

### En wat maakt u ongelukkig?

Managers die nooit op de werkvloer meedraaien. ICT'ers die software maken zonder op diezelfde werkvloer meegelopen te hebben. Gemakzuchtige collega's. Arrogante politici en zorgverzekeraars, die mij dwingen om hun negatieve boodschap aan de patiënt te verkopen. Zichzelf verrijkende farmaceuten.

### Hebt u een motto?

Balans tussen hard werken (patiëntenzorg, intra- & extramurale nevenactiviteiten, NTvDV, NVDV, etc.) en volledig ontspannen (sporten, schilderen, reizen, lezen, wandelen, lekker eten & drinken, sauna, schouwburg, muziekfestival, etc.).

### Hebt u ergens spijt van?

Ja, ooit ben ik zo dom geweest om een jonge verpleegkundige, die aan automutilatie deed middels subcutane injecties, in aanwezigheid van haar familieleden hiervan te beschuldigen. 'Hij die zonder zonden is, werpe de eerste steen!'

### Met welke vraag worstelt u?

Wat zijn mijn kennishiaten en onbewuste oogkleppen?

### Doelen voor 2019?

Na zeven jaar het hoofdredacteurschap overdragen aan mijn opvolger. Gelukkig verveel ik me nooit, dus 2019 zal nadien vanzelf weer opgevuld worden met nieuwe doelen, taken en uitdagingen... Blijf sowieso deel uitmaken van de fantastische redactie van dit prachtige tijdschrift!

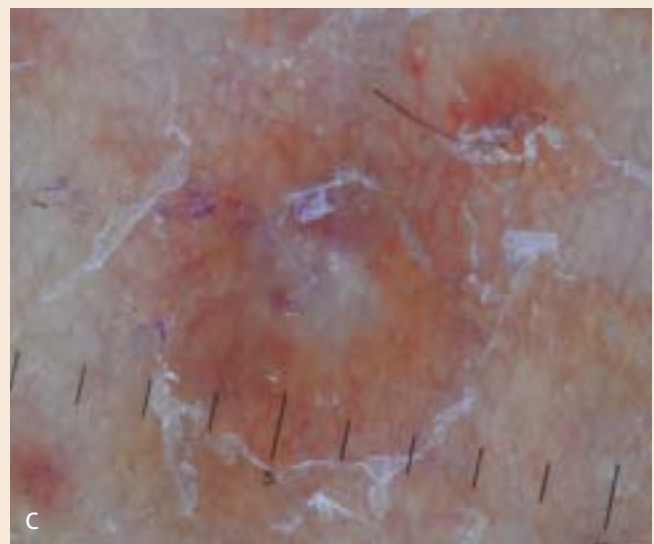
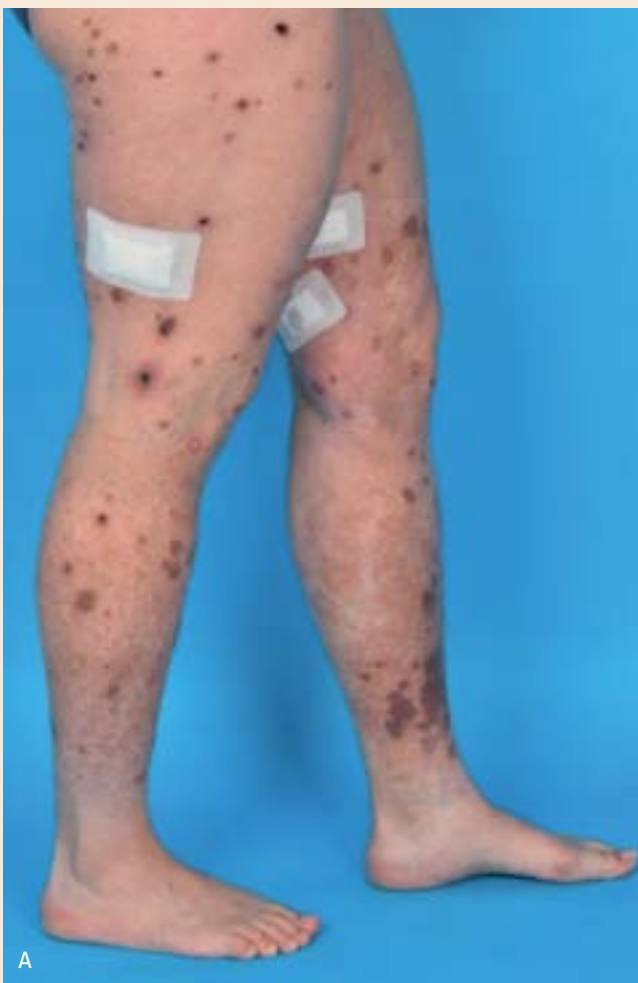


# Dermatoscopie

W.A. Christoffers<sup>1</sup>, H.M. Bosker<sup>1</sup>, B. Horvath<sup>2</sup>

Een 41-jarige vrouw werd verwezen met pijnlijke, progressieve ulceratie aan armen en benen, niet reagerend op topicale corticosteroïden (figuur 1A). Dit was drie jaar geleden tijdens haar zwangerschap begonnen aan de onderbenen en had zich geleidelijk uitgebreid over de gehele benen, nates en recentelijk ook aan de onderarmen. Patiënte was bekend met heterozygote factor V Leiden-mutatie, had multipele diepveneuze

tromboses en tweemaal een miskraam in de voorgeschiedenis. Bij dermatologisch onderzoek zagen wij verspreid over de extremiteiten en nates afwijkingen in verschillende stadia: wigvormige papels en plaques met centraal necrose, ulceratie, hemorragische crustae of atrofie. Daarnaast zagen we tientallen gehyperpigmenteerde, livide en rode maculae en papels met centraal porseleinwitte verkleuring (figuur 1B,C).



Figuur 1. A. Totaaloverzicht. B. Macroscopisch beeld. C. Dermatoscopisch beeld.

1. Welke dermatoscopische structuren herkent u en wat is er opvallend aan deze structuren?
2. Waar past dit histologisch bij?
3. Wat is uw diagnose?

Het antwoord vindt u op pagina 33.

## CORRESPONDENTIEADRES

Wianda Christoffers

E-mail: w.a.christoffers@umcg.nl

<sup>1</sup> Aios, afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen





# In memoriam Wim Bos (1934-2018)

R. Blanken<sup>1</sup>, F. Keukens<sup>2</sup>

Wim Bos studeerde in Groningen, eerst een jaar economie, maar na een paar maanden komt hij er achter dat die keuze, passend bij een carrière in het familiebedrijf, niet de goede is. Hij volgt zijn hart en stapt in 1952 over naar geneeskunde. Na zijn 'militaire dienst' start hij in 1961 in Groningen met de opleiding tot dermatoloog. In de avonduren doet hij promotieonderzoek. In 1967 promoveert hij bij prof. Keuning op het proefschrift *Transformatie en recirculatie van lymfocyten*; ook in die tijd was immunologie een actueel onderwerp.



## FRYSK HÛDDOKTERS SELSKIP

Op 1 januari 1968 vestigt Wim zich als dermatoloog in Leeuwarden. Hij neemt het woonhuis met praktijk over van collega Evers, op dat moment de enige dermatoloog in Ljouwert (Leeuwarden). Zijn vrouw Helga is een belangrijke steunpilaar. Kort daarna associeert hij zich met Toon Baar. De maatschap praktiseert bij Wim thuis. De benodigde stikstof betreft men van het regionale KI-station. Het wrattenspreekuur zorgt iedere woensdagmiddag voor totale blokkade van het huis. Kort daarna vestigt de maatschap zich in de verschillende Leeuwarder ziekenhuizen. Daarnaast doen de twee dermatologen spreekuur

in ziekenhuis De Sionsberg in Dokkum en in Ziekenhuis Oranjoord in Harlingen waar Helga Wim assisteert. Verder doen Wim en Toon consulten in verschillende verpleegtehuizen. Het is een zeer hectisch bestaan en al snel wordt de maatschap dan ook uitgebreid met Jan van der Meer. Met de andere dermatologen in Friesland onderhoudt men middels het Frysk Hûddokters Selskip goede contacten.

Wim was een harde werker. Ouderwets drukke dermatologische spreekuren waren voor hem vanzelfsprekend en spoedpatiënten konden altijd bij hem terecht. Regelmatig bekeek hij het afsprakenboek om 'open plekje's' op te vullen of bij grote drukte dubbel te laten boeken. Daarbij was hij uiterst collegiaal en altijd bereid in te springen.

## GRANDFATHER'S DISEASE

Weinig dermatologen kunnen bogen op een door hen beschreven ziektebeeld. Wim beschreef als eerste de seniele gluteale dermatose of *grandfather's disease*. Een kwestie van goed observeren! Hij was inventief, introduceerde het campingmatrasje als eenvoudig en goedkoop antidecubitusmatras en bedacht verschillende lokale medicamenten voor het ulcus cruris en de behandeling van wratten. Heel belangrijk was zijn bijdrage aan de behandeling van hidradenitis via de 'deroofing volgens Bos', een behandeltechniek die bij veel patiënten met deze kwaal effectief was.

Wim vond het een uitdaging om met eenvoudige middelen zijn werk als dermatoloog uit te voeren. Hij was rommelig van aard. Wie na hem in 'zijn' spreekkamer spreekuur moest doen, kon beginnen met het leegruimen van het bureau. Zijn verslaglegging was noodgedwongen kort maar inhoudelijk prima, het EPD is hem (gelukkig) bespaard gebleven. Het management van de praktijk liet hij grotendeels over aan zijn maten. Wim onderhield namens de maatschap de contacten met de NVDV, waarbij hij een belangrijke bijdrage aan het vak leverde als vicevoorzitter van de NVDV (1987-1989) en als oprichter van het landelijk onderwijs voor assistenten in opleiding. Wim was trots op het erelidmaatschap dat de Vereniging hem verleende. Regionale contacten vond hij erg belangrijk, aan conflicten had hij een enorme hekel.

<sup>1</sup> Gepensioneerd dermatoloog

<sup>2</sup> Dermatoloog



## ONUITPUTTELIJKE VOORRAAD

Wim had humor, zijn voorraad hilarische anekdotes was onuitputtelijk. Ondanks zijn redelijk imposante postuur was hij sportief. Hij was fanatiek hockeyer, later werd hij enthousiast lid van een gymnastiekclub en als er geschaatst kon worden, trok hij erop uit, zelfs in de middagpauze. Het spreekuur begon dan gewoon wat later. De Elfstedentocht van 1986 heeft hij uitgereden; vanaf Bartlehiem was hij sneeuwblind maar hij gaf niet op. De volgende ochtend om 8.00 uur deed hij gewoon spreekuur. Hij nam Helga mee om te beschrijven wat ze zag en zelf schreef hij de recepten. Ziek was hij nooit, hoogstens af en toe een sportblessure. Hij hield van primitief kamperen en wandelen in het hooggebergte. 's Zomers ging het naar de Alpen waarbij het hele gezin sliep in twee kleine oranje tentjes en overdag lange tochten maakte.

In 2006 verhuizen Wim en Helga naar Twente, zijn geboortestreek. Een nieuwe rol als grootvader dient zich aan. Hij heeft zijn hele leven veel brieven geschreven en ook zijn acht kleinkinderen krijgen al snel post - niet alleen in zijn karakteristieke handschrift, maar ook in beelden. Een getekende halve cirkel met drie haren links en drie haren rechts zal voor hen altijd het symbool van hun kalende grootvader blijven. Wim was een dermatoloog in hart en nieren en een markante persoonlijkheid. Daarnaast was hij ook innovatief en een enorme doorzetter. Maar bovenal was hij een hele goede collega op wie je altijd kon rekenen.

---

### CORRESPONDENTIEADRES

Rob Blanken

E-mail: [blankenrob@gmail.com](mailto:blankenrob@gmail.com)

## VERENIGING

---



# Standpunt certolizumab

## Domeingroep Inflammatoire dermatosen

---

**De domeingroep inflammatoire dermatosen van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is van mening dat de TNF- $\alpha$ -remmer certolizumab pegol (Cimzia) moet worden toegevoegd aan het behandelarsenaal voor patiënten met plaque psoriasis. Gezien de recente registratie door de EMA en goedkeuring voor vergoeding van de NZA ontbreekt certolizumab pegol nog in de huidige richtlijn, maar zal hieraan worden toegevoegd. Dit middel kan 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, guselkumab en certolizumab pegol 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 één 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.

---

### CORRESPONDENTIEADRES

E-mail: [secretariaat@nvdv.nl](mailto:secretariaat@nvdv.nl)



# De Commissie Dermatologische Professionaliteit op cursus

A. Glastra, H.A.M. Neumann

Zowel tijdens de ALV van 30 juni als op 1 december 2017 is het reglement van de Commissie Dermatologische Professionaliteit besluitvormend geagendeerd en goedgekeurd. De commissie kent aldus een stevig fundament. De leden zijn Martino Neumann (voorzitter), Auguste Glastra, Peter van de Kerkhof, Guus Kuiters en Birgitte Visch. De commissie hoopt niet te vaak in actie te hoeven komen, maar heeft zich toch al voorbereid op deze mogelijkheid in een vergadering en door het volgen van een Medilex-seminar (Martino Neumann en Auguste Glastra): *Excelleren of disfunctioneren van medisch specialisten, naar optimaal functionerende artsen en vakgroepen*. Hieronder volgen enkele aantekeningen over dit seminar.

## SIGNAALFUNCTIE

Tijdige herkenning van disfunctioneren is van groot belang. De voorzitter van het seminar, anesthesioloog Rob Slappendel, hoogleraar Veiligheid en Kwaliteit van Zorg, meldde diverse mogelijkheden om een en ander op het spoor te komen. Een instrument dat geïntroduceerd kan worden is de cumulatieve klachtenmonitor, het bundelen van alle laagdrempelige klachten (dat wil zeggen die bij de klachtenfunctionaris terechtkomen) van patiënten en dit overzicht per vakgroep bekendmaken. Dit zegt weliswaar niets over disfunctioneren, maar kan een goed signaal zijn. Tevens is het van groot belang de balans tussen werk en dagelijks bestaan in evenwicht te houden. Essentiële onderdelen voor het goed functioneren van de individuele arts en alle partners in een vakgroep zijn een open aanspreekcultuur wat betreft fouten en problemen, mogelijkheden tot aanpassingen van werkzaamheden, werktijden en hulp vragen als dit nodig is. Met andere woorden aandacht voor elkaar. Dit geldt evenzeer voor bestuurders in de zorg.

## VASTLEGGING EN DOSSIERVORMING

Juridische aspecten van disfunctioneren en alle consequenties van ingezette procedures werden uitgebreid besproken door Michiel de Jager, partner CORP advocaten. Als uiteindelijk de module disfunctioneren aan de orde is, moeten de feiten terdege worden vastgelegd en alle procedures volgens protocol worden doorlopen. Hij besprak ook casuïstiek, onder andere enkele civiele rechtszaken naar aanleiding van gevoerde procedures.

## ERVARINGEN VAN EEN KLOKKENLUIDER

Volker B. Wreesmann, nu consultant *Head and Neck Surgeon* in Portsmouth, hield een emotionerend en indringend betoog over de gang van zaken in het UMC Utrecht, naar aanleiding van de *Zembla*-uitzending over de misstanden aldaar in 2015.

Hij vertelde eerlijk en zonder omhaal zijn ervaringen als klokkenluider. Er zijn in het UMC Utrecht veranderingen in gang gezet, maar volgens hem is de cultuur nog lang niet zoals die zou moeten zijn en zou de overheid radicaal moeten ingrijpen. Dit geeft wel aan hoe moeilijk het is om in een bestaande cultuur die openheid te creëren die nodig is om een blijvend goed zorgproduct te kunnen garanderen. In dit voorbeeld heeft ook de Raad van Bestuur duidelijk de boot gemist. De klokkenluider heeft het schip echter moeten verlaten.

## AANSPREEKCULTUUR

Jorg Damen, arbeids- en organisatiepsycholoog, besprak de praktische kanten van een constructieve aanspreekcultuur en hoe die toe te passen. Artsen hebben een 10-15% verhoogd risico op een burn-out, 12,4% ervaart klachten en vrijwel iedereen werkt door, ondanks al die klachten. Individueel en op teamniveau moeten signalen herkend worden, zoals uitputting, emotioneel en cognitief controleverlies, slecht samenwerken, conflicten en irritaties. Bij het aanspreken is het adagium: zorgvuldig op de relatie, duidelijk op de inhoud.

## DE MENSELIJKE FACTOR

Ten slotte onderhield Marck Haerkens, chirurg, vlieger en oprichter van Wings of Care het gehoor over de invloed van de human factor op presteren en falen. De oorzaak van rampen is voor 70% te wijten aan menselijke factoren. Wat is bruikbaar om deze (aanstaande) rampen zo veel als mogelijk in de hand te houden? Vanuit zijn militaire ervaringen bracht hij het concept *Crew Resource Management* voor het voetlicht dat vertaald zou kunnen worden naar de medische praktijk. De standaard hiervoor is nog in ontwikkeling. Steekwoorden hierbij zijn informatiemanagement, communicatie, stressmanagement, groepsprocessen, leiderschap, besluitvorming en uiteindelijk risicomanagement. In zijn proefschrift *Human Factors and Team Performance* behandelt hij dit proces.

## TOEGEVOEGDE LITERATUUR

Uit de toegevoegde literatuur zijn diverse adviezen te destilleren betreffende het voorkomen van disfunctioneren en hoe ermee om te gaan. Hier volgen enkele uitspraken.

Uitgaande van het principe dat elke arts moet streven naar excellentie, medemenselijk moet zijn en kritisch moet reflecteren op het eigen handelen, is het uiterst belangrijk dat er een veilige omgeving is om elkaar aan te spreken. De motivatie van mensen is naar een eigen vrijheid, autonomie en status te streven, met anderen verbonden te zijn en greep te hebben op de leefomgeving. De angst er niet bij te horen, zit ingebakken en ontstaat dan vanzelf, als je niets doet. Effectieve leiders begrijpen dat. Ze begrijpen dat ze zelf het voortouw moeten nemen, bijvoorbeeld in het open bespreken van twijfels en fouten. Daarvoor moeten ze eerst hun eigen diepste angsten overwinnen. Op een goede manier leren omgaan met (negatieve) feedback en op een juiste manier aanspreken van directe collega's is in het belang van goede en veilige patiëntenzorg. Met name opleiders hebben in de praktijk een voorbeeldfunctie in deze.

Voor de individuele arts geldt, dat niet-ontvankelijk zijn voor commentaar vanuit de professionele omgeving en het gebrek aan zelfinzicht belangrijke oorzaken zijn voor het ontstaan - en ook voortbestaan - van disfunctioneren. Een zelfkritische houding en reflectie op het eigen functioneren, inclusief het eigen falen, moeten inherent zijn aan goed zorgverlenerschap.

Wat de bestuurders betreft: zij falen niet door gebrek aan kennis, maar door wie ze zijn en hoe ze zich gedragen, en dan

vooral in stressvolle situaties. Onder bestuurders is een 360°-evaluatie geen gemeengoed, terwijl dat voor medische professionals verplicht is. Het is echter wel te veronderstellen dat gedrag ook bij medische professionals vaker een factor is bij disfunctioneren dan ontbrekende kennis. Intervisie is ook bij artsen een goed hulpmiddel. Dit heeft tot doel een toetsbare opstelling te stimuleren op alle competentiegebieden om zo een professionele werkwijze te bevorderen.

## HANDELEN VANUIT MEDEMENSELIJKHEID

Ten slotte een mooi citaat van Kiki Lombarts, hoogleraar *Professional Performance* aan de Universiteit van Amsterdam, waarbij de laatste zin goed samenvat hoe een arts moet functioneren: "Het is ook nog helemaal niet aangetoond dat het competentiemodel superieur is aan levenslang leren en dat het de uitkomsten van patiëntenzorg verbetert. Mijn genoemde drie pijlers gaan, denk ik, meer uit van waar een dokter mee bezig is. Het zijn dan ook geen competenties. Handelen vanuit medemenselijkheid is een kwaliteit; het is een staat van zijn."

### MEER INFORMATIE?

Hebt u belangstelling voor meer informatie over (het voorkomen van) disfunctioneren? Dan kunt u de literatuurlijst die is uitgereikt tijdens het seminar aanvragen bij Auguste Glastra.

## CORRESPONDENTIEADRES

Auguste Glastra

E-mail: [auguste.glastra@gmail.com](mailto:auguste.glastra@gmail.com)



# Samenvatting Richtlijn plaveiselcelcarcinoom van de huid 2018

M.F. Hofhuis<sup>1</sup>, L. Teligui<sup>1</sup>, G.A.M. Krekels<sup>2</sup>

De oorspronkelijke multidisciplinaire *Richtlijn plaveiselcelcarcinoom van de huid* dateert uit 2010 en is in 2018 modulair herzien. De belangrijkste wijziging uit de modulaire herziening betreft de TNM-classificatie naar aanleiding van internationale American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8 eind 2016. Daarnaast geven we een update van de diagnostiek, therapie en follow-up van patiënten met een plaveiselcelcarcinoom (PCC) van de huid.



## CLASSIFICATIE

In de vorige versie van deze richtlijn (2010) werd nog de zevende editie van de TNM-classificatie geadviseerd van de AJCC (AJCC 7). [1] De achtste editie van de TNM-classificatie (AJCC 8) is per januari 2017 ingevoerd voor de klinische praktijk en een jaar later als classificatiesysteem voor tumorregistraties aangehouden. [2] AJCC 8 (zie tabel 1) geeft de prognose en het beloop van het cutaan PCC in het hoofd-halsgebied goed weer. De richtlijnwerkgroep is van mening dat deze indeling ook in de Nederlandse praktijk moet worden gebruikt voor de stadiëring van laag- of hoogrisico-PCC's van de huid in zowel het hoofd-halsgebied (inclusief peri-oculaire tumoren en het lippenrood) als daarbuiten.

PCC's TNM-stadium II of hoger moeten beschouwd worden als hoogrisicotumoren (zie tabel 2). Een groot voordeel is dat de TNM-classificatie een stuk eenvoudiger is geworden. Een nadeel is dat enkele bekende risicofactoren buiten beschouwing zijn gelaten.

Hoewel risicofactoren zoals differentiatiegraad, angio-invasie, lokalisatie en recidief tumoren minder onafhankelijk bijdragen aan het risico op metastasering volgens de AJCC 8-criteria,

acht de werkgroep het wel belangrijk deze factoren in het OK-verslag en het pathologieverslag op te nemen om eventuele toekomstige wijzigingen in het classificatiesysteem opnieuw te kunnen beoordelen. De werkgroep adviseert om een dieptegroei van > 6 mm aan te houden als risicofactor voor metastasering (conform AJCC 8). [3] Aanbevolen wordt de invasiediepte te meten vanaf de aangrenzende intacte huid tot aan de tumorbodem. De immunusstatus wordt ook in de nieuwste TNM-classificering niet meegenomen. Het is evenwel sterk aan te bevelen bij de individuele patiënt hier aandacht aan te besteden.

De grootste wijziging in de AJCC 8 is de overgang in classificatie van een pT3-stadium bij diepe invasie voorbij het subcutane vet of > 6 mm. Perineurale invasie wordt gedefinieerd als betrokkenheid van de zenuwschede van een zenuw die dieper ligt dan de dermis of  $\geq 0,1$  mm in omvang, of die klinische of radiografische betrokkenheid van zenuwen vertoont zonder invasie in de schedelbasis.

## DIAGNOSTIEK

### Lichamelijk onderzoek

Vanwege het belang als prognostische factoren, moeten de locatie en de grootte (inclusief induratie) van de afwijking genoteerd worden. Bij palpatie wordt gelet op de verhouding tot de onderlaag om te beoordelen of sprake kan zijn van groei in de dieper gelegen structuren, zoals spier en bot. Bij een afwijking die klinisch verdacht is voor een PCC is onderzoek van de regionale lymfklierstations vereist. Inspectie van de gehele huid is aangewezen. Daarbij heeft men aandacht voor andere huidafwijkingen passend bij zonlichtschade en huidtype.

### Biopst

Bij klinische verdenking wordt histologisch onderzoek verricht, middels een biopst of excisie van adequate diepte (minimaal subcutaan). Een shave biopst geeft geen beoordeling van de diepte van de invasieve ingroei noch van perineurale of angio-invasieve groei.

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, NVDV, Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, MohsA klinieken, Eindhoven



Tabel 1. TNM-classificatie (AJCC 8e editie).

T – Primaire tumor
<ul style="list-style-type: none"> <li>- TX: primaire tumor kan niet worden bepaald</li> <li>- Tis: carcinoma in situ</li> <li>- T1: tumor &lt; 2 cm</li> <li>- T2: tumor ≥ 2 cm en &lt; 4 cm</li> <li>- T3: tumor ≥ 4 cm of minimale boterosie of perineurale invasie (in zenuwen dikker dan 0,1 mm of diepe zenuwen (&gt; dermis) of diepe invasie*</li> <li>- T4a: tumor met bot/beenmerginvasie</li> <li>- T4b: tumor met schedelbasisinvasie en/of schedelbasisforamen betrokkenheid</li> </ul>
Klinische N – Regionale lymfeklieren
<ul style="list-style-type: none"> <li>- NX: regionale lymfeklieren kunnen niet worden bepaald</li> <li>- N0: geen regionale lymfekliermetastase</li> <li>- N1: 1 ipsilaterale lymfekliermetastase ≤ 3 cm zonder extranodale extensie</li> <li>- N2a: 1 ipsilaterale lymfekliermetastase 3 - 6 cm zonder extranodale extensie</li> <li>- N2b: multipole ipsilaterale lymfekliermetastasen &lt; 6 cm zonder extranodale extensie</li> <li>- N2c: bilaterale of contralaterale lymfekliermetastasen &lt; 6 cm zonder extranodale extensie</li> <li>- N3a: lymfekliermetastase &gt; 6 cm zonder extranodale extensie</li> <li>- N3b: lymfekliermetastase(n) met klinisch extranodale extensie**</li> </ul>
Pathologische N – Regionale lymfeklieren
<ul style="list-style-type: none"> <li>- NX: regionale lymfeklieren kunnen niet worden bepaald</li> <li>- N0: geen regionale lymfekliermetastase</li> <li>- N1: 1 ipsilaterale lymfekliermetastase ≤ 3 cm zonder extranodale extensie</li> <li>- N2a: 1 ipsilaterale of contralaterale lymfekliermetastase ≤ 3 cm en extranodale extensie of 1 ipsilaterale lymfekliermetastase 3-6 cm zonder extranodale extensie</li> <li>- N2b: multipole ipsilaterale lymfekliermetastasen &lt; 6 cm zonder extranodale extensie</li> <li>- N2c: bilaterale of contralaterale lymfekliermetastasen &lt; 6 cm zonder extranodale extensie</li> <li>- N3a: lymfekliermetastase &gt; 6 cm zonder extranodale extensie</li> <li>- N3b: 1 ipsilaterale lymfekliermetastase &gt; 3 cm en extranodale extensie of multipole, ipsilaterale, contralaterale of bilaterale lymfekliermetastasen met extranodale extensie</li> </ul>
M – Metastasen op afstand
<ul style="list-style-type: none"> <li>- M0: geen metastasen op afstand</li> <li>- M1: metastasen op afstand</li> </ul>

\* Diepe invasie = invasie voorbij het subcutane vet of > 6 mm. Perineurale invasie wordt gedefinieerd als betrokkenheid van de zenuwschede van een zenuw die dieper ligt dan de dermis of ≥ 0,1 mm in omvang, of die klinische of radiografische betrokkenheid van zenuwen vertoont zonder invasie in de schedelbasis.

\*\* Klinisch extranodale extensie = de aanwezigheid van huidbetrokkenheid of invasie van weke delen met diepe fixatie aan onderliggende spier of omliggende structuren of klinische tekenen van zenuwbetrokkenheid.

### Aanvullende diagnostiek

In de herziening van 2018 is deze paragraaf uitgebreid met betrekking tot beeldvormende diagnostiek bij hoogrisicotumoren bij niet-immuungecompromitteerde patiënten. Het PCC verspreidt zich bij voorkeur naar lokale lymfeklieren, meestal gedurende het eerste jaar na vaststellen van de primaire tumor. De kans op metastasering naar locoregionale lymfeklieren is < 5% voor laagrisicotumoren en 10-20% voor hoogrisicotumoren. In het algemeen is beeldvormende

Tabel 2. Prognostische groepering.

Prognostische groepering	Grootte	Regionale lymfekliermetastasen	Metastasering op afstand
<b>Laagrisicotumoren</b>			
Stadium 0	T in situ	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
<b>Hoogrisicotumoren</b>			
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T1, T2, T3	N2	M0
	Elke T	N3	M0
	T4	Elke N	M0
	Elke T	Elke N	M1

diagnostiek niet aangewezen bij laagrisicotumoren en altijd aangewezen bij hoogrisicotumoren. Vanwege het ontbreken van bewijs over de prognostische waarde van het routinematig verrichten van beeldvorming bij primaire PCC's van de huid ter detectie van regionale metastasen kan daar geen aanbeveling over worden gedaan. Bij verdenking op ossale betrokkenheid c.q. infiltratie in diepere weke delen of perineurale uitbreiding van de primaire tumor kan een CT of MRI worden overwogen. Bij regionale lymfadenopathie en/of klinische palpabele klieren wordt een echo met eventueel een punctie geadviseerd. Een PET-CT kan worden overwogen bij klinische verdenking op afstandsmetastasen of voor het beoordelen van respons na radiotherapie. Overweeg een verwijzing naar een Hoofd-hals Oncologisch Centrum bij grote, recidief en hoogrisicotumoren in het hoofd-halsgebied.

### THERAPIE

#### Algemeen

In deze richtlijnherziening zijn er behoudens de toevoeging van de Breuninger-methode naast de mohschirurgie geen wijzigingen in therapiekeuze. Het is wel goed zich te realiseren dat er naar aanleiding van de introductie van de AJCC 8, wijzigingen zijn in classificatie tussen laag- en hoogrisicotumoren waarmee de toepassing van therapiekeuze in sommige situaties verschoven is.

Het doel van behandeling is complete (bij voorkeur histologisch bevestigde) verwijdering of destructie van de primaire tumor en eventuele metastasen. Het is wenselijk de kwaliteit van leven bij de behandeling van een PCC te betrekken en mee te

Een PET-CT kan worden overwogen bij klinische verdenking op afstandsmetastasen of voor het beoordelen van respons na radiotherapie.

laten wegen bij behandelbeslissingen. Grote, hoogrisicotumoren en recidiverende tumoren worden bij voorkeur in een multidisciplinair overleg besproken. De uitkomst daarvan wordt vastgelegd in een MDO-verslag.

### Conventionele chirurgische excisie

Chirurgische excisie is de voorkeursbehandeling voor de meerderheid van de PCC's van de huid. Het staat volledige karakterisatie van de tumor toe en het geeft de mogelijkheid tot het toetsen van de behandeling door histologisch onderzoek van de snijranden van het geëxcideerde preparaat. [4,5]

### Klinische marge

Voor primaire, laagrisicotumoren, zoals stadium I-tumoren, wordt een klinische marge van 5 mm rondom de tumor aanbevolen. Hierbij is de primaire tumor in meer dan 95% van de gevallen compleet verwijderd. Voor hoogrisicotumoren (TNM-stadium II of hoger) en recidief tumoren wordt een klinische marge van 1 cm rondom de tumor aanbevolen.

### Histologische marge

In retrospectieve studies naar gemetastaseerde PCC's van de huid en de lip wordt bij een histologische marge kleiner dan 2 mm een grotere kans gevonden op metastases en recidieven. [6] Bij een histologische marge van minder dan 2 mm wordt een re-excisie aanbevolen bij hoogrisico (vanaf stadium II) PCC's. [7]

### Sluiting

Het is aan te bevelen een defect na radicale excisie pas chirurgisch te sluiten na histopathologische bevestiging. Kleine tumoren kunnen primair worden gesloten. Bij afwezigheid van histologisch bevestigde radicaliteit of een actinische beschadigde huid, is het niet wenselijk om wondsluiting te verkrijgen met een huidtranspositie. Bij verschuiving van huid is immers niet meer te achterhalen waar het irradicale deel is en de reconstructie zal veelal opgeofferd moeten worden bij een re-excisie.

### OK-verslag

Als excisie heeft plaatsgevonden is een OK-verslag met daarin de prognostische factoren wenselijk, om correcte stadiëring van de tumor mogelijk te maken. Dit OK-verslag bevat ten minste de volgende items:

- gehanteerde excisiemarge en niveau van excisie (subcutis, fascie)
- lokalisatie van de excisie
- wijze van sluiting
- wijze van markering

### Radiotherapie

Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie alleen, bij PCC genezingskansen biedt die vergelijkbaar is met andere behandelingen. Radiotherapie zal in bepaalde omstandigheden het beste cosmetische en/of functionele resultaat geven. In gevallen waar er discussie bestaat over of radiotherapie of chirurgie de beste optie is, moeten er nauwe banden bestaan tussen een dermatoloog, radiotherapeut en (plastisch) chirurg; idealiter



in een multidisciplinair overleg. Dit geldt voornamelijk voor stadium II-tumoren met als toevoeging de tumoren op het vestibulum nasi, de ala nasi en de neuspunt. Sommige locaties hebben echter een lage tolerantie voor radiotherapie, bijvoorbeeld de handrug en het onderbeen en chirurgische excisie heeft op deze plaatsen de voorkeur. In gevallen waar radiotherapeutisch behandeld wordt, biedt de richtlijn houvast.

### Micrografische chirurgie

Micrografische chirurgie, waaronder Mohs micrografische chirurgie (MMC) en de Breuninger-methode, maakt het mogelijk om de per continuïtatem groeiende primaire tumor met grote nauwkeurigheid te lokaliseren en te excideren. Behandeling middels chirurgie volgens Breuninger wordt verricht bij grote PCC's in het hoofd-halsgebied. Micrografische chirurgie (Mohs of Breuninger) voor de behandeling van het PCC kan overwogen worden bij T1- en T2-tumoren op locaties waar weefselparend werken gewenst is, i.e. in het gelaat en bij peri-/intra-neurale groei van de tumor.

### Cryochirurgie

Cryochirurgie kan men enkel bij zeer kleine en laagrisicotumoren overwegen en uitsluitend door klinici met ervaring in cryochirurgie worden toegepast. Gezien de mogelijkheid van radicaliteitscontrole verdient chirurgische excisie ook voor kleine tumoren de voorkeur boven cryochirurgie.

### Curettage en coagulatie

Gezien de mogelijkheid van radicaliteitscontrole verdient chirurgische excisie ook voor kleine tumoren (< 10 mm) de voorkeur boven curettage en coagulatie.

### Andere therapieën

Topicaal imiquimod, intralaesionaal interferon alfa, intralaesionaal/ lokaal 5-fluorouracil en topicale fotodynamische therapie zijn gecontra-indiceerd bij de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom.

### Therapie bij locoregionale metastasen

In geval van één of meerdere lymfekliermetastasen is chirurgische dissectie van het betreffende lymfekliergebied sterk aan te bevelen. In geval van tumoren (grote T2, T3 of T4) met

negatieve histologische groeikenmerken, meerdere lymfkliermetastasen en/of lymfkliermetastasen met extracapsulaire groei wordt adjuvante radiotherapie overwogen. De positie van lymfklierbiopsie van de poortwachterklier is bij het PCC van de huid nog onduidelijk en wordt door de werkgroep momenteel afgeraden indien dit niet in trialverband plaatsvindt bij een selecte groep PCC's.

## TRANSPLANTATIE/IMMUUNGECompromiteerde PATIËNTEN

Chronische immunosuppressie gaat gepaard met een verhoogd risico op *non-melanoma skin cancer* (NMSC), met name PCC's. Het risico op posttransplantatie NMSC hangt samen met type, duur en intensiteit van immunosuppressie en is het hoogst in een zonnig klimaat, bij NMSC in de voorgeschiedenis, een oudere leeftijd (> 50 jaar), blanke huid, mannelijk geslacht en na long- of harttransplantatie. Bij orgaantransplantatiepatiënten met multipole NMSC kan het zinvol zijn om de immunosuppressieve therapie aan te passen naar *mammalian target of rapamycin (mTOR)-inhibitors* (sirolimus, everolimus). Dit kan het risico op huidtumoren (licht) verlagen.[8] Het omzetten van medicatie vindt op individuele basis plaats, in nauw overleg tussen orgaanspecialist en dermatoloog. Vanwege het verhoogde risico op NMSC bij chronische immunosuppressie wordt het aanbevolen patiënten voorafgaand aan of bij voorkeur binnen één jaar tijd na een orgaantransplantatie te verwijzen naar een dermatoloog voor huidkankerpreventieadvies. Het verdient aanbeveling om transplantatiepatiënten met premaligniteiten en één NMSC in de voorgeschiedenis 2x per jaar te laten controleren door de dermatoloog en transplantatiepatiënten met meerdere NMSCs in de voorgeschiedenis 4x per jaar. Afhankelijk van aanwezige risicofactoren kan voor de individuele patiënt een andere follow-upfrequentie wenselijk zijn. Bij orgaantransplantatiepatiënten met een PCC is de profylactische behandeling met retinoïden een optie.

## FOLLOW-UP

Het doel van een controle na behandeling van de patiënt met een cutaan PCC is vroege detectie en behandeling van lokale en regionale recidieven ten einde de overleving van deze patiënten te verbeteren. Er zijn aanwijzingen dat 75% van de lokale recidieven en metastasen binnen twee jaar wordt ontdekt en 95% binnen vijf jaar. [4,5,9] Het is belangrijk de patiënt zelf, indien mogelijk, actief bij de follow-up te betrekken door zelfonderzoek van het litteken, de omgevende huid en de

Follow-upschema **hoogrisicoplaveiselcelcarcinomen** (vanaf stadium II): (zie ook hoofdstuk Transplantatie/immuungecompromiteerden voor eventuele aanpassingen in het follow-upschema)

- 1 keer per 3 maanden gedurende het eerste jaar
- 1 keer per 4 maanden gedurende het tweede jaar
- 1 keer per 6 maanden gedurende het derde jaar
- 1 keer per jaar gedurende het vierde en vijfde jaar

Follow-upschema **laagrisicoplaveiselcelcarcinomen** (stadium 0-I):

- 1 keer per 6 maanden gedurende de eerste twee jaar
- 1 keer per jaar gedurende het derde, vierde en vijfde jaar

Figuur 1. Aanbevolen follow-upschema's.

lymfklieren. Patiënten dienen informatie te krijgen met heldere instructies wat te doen als ze een recidief vermoeden. De controle naar recidieven wordt verricht door de dermatoloog, bij multidisciplinaire behandeling alternerend met andere behandelaars bij voorkeur volgens onderstaand follow-upschema (figuur 1). De controle bestaat uit inspectie en palpatie van het behandelde gebied en de regionale lymfklierstations, evenals inspectie van de gehele huid. Laboratoriumonderzoek en beeldvormend onderzoek worden alleen op indicatie verricht.

## VOORLICHTING

Patiënten met een PCC moeten worden voorgelicht over UV-protectie. Het meegeven en/of toegang verschaffen tot patiëntinformatie is noodzakelijk, in de vorm van een folder of websites. Naast de behandelend specialist kan een gespecialiseerde verpleegkundige, verpleegkundig specialist of een physician assistant een rol spelen bij de voorlichting en begeleiding van mensen met een PCC. Het verdient aanbeveling in de status te vermelden wie de voorlichting heeft gegeven en welke behandelingsmogelijkheden zijn voorgesteld.

## LITERATUUR

1. Edge SB, Compton CC. *The American Joint Committee on Cancer: the 7<sup>th</sup> edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471-4.
2. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC cancer staging Manual 8<sup>th</sup> edition*. New York: Springer international, 2016.
3. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, et al. *Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study*. *Lancet Oncol* 2008; 9:713-20.
4. Breuninger H. *Diagnostic and therapeutic standards in interdisciplinary dermatologic oncology*. German Cancer Society, 1998.
5. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. *Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip*. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
6. Quaadvlieg PJ, Creytens DH, Epping GG, et al. *Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips*. *Histopathology* 2006;49:256-64.
7. Babington S, Veness MJ, Cakir B, GebSKI VJ, Morgan GJ. *Squamous cell carcinoma of the lip: is there a role for adjuvant radiotherapy in improving local control following incomplete or inadequate excision?* *ANZ J Surg* 2003;73:621-5.
8. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, et al. *Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data*. *Br Med J* 2014;349:g6679. doi: 10.1136/bmj.g6679
9. Alam M, Ratner D. *Cutaneous squamous-cell carcinoma*. *N Engl J Med* 2001;344:975-83.
10. Motley RJ, Preston PW, Lawrence CM. *Multi-professional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma 2009- update of the original guideline which appeared in Brit J Dermatol* 2002;146:18-25.

## CORRESPONDENTIEADRES

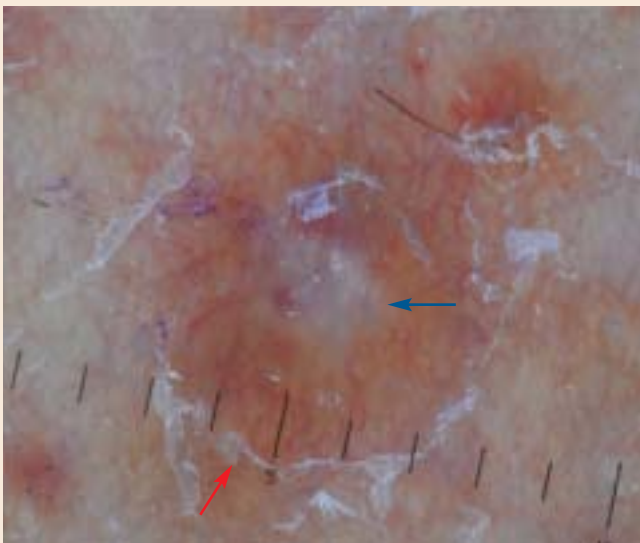
Mijke Hofhuis

E-mail: m.hofhuis@nvdv.nl

### Antwoorden

1. Centraal is een homogeen wit, structuurloos gebied zichtbaar (blauwe pijl). In de periferie zijn dunne, licht gebogen, radiale vaten zichtbaar (rode pijl). Opvallend is dat de vaatstructuren het centrum niet passeren maar in een doornkroon rondom het centrum liggen. [1]
2. Het witte structuurloze gebied centraal past bij een atrofische epidermis gecombineerd met dermale fibrose. [1,2] De haarfollikel-talgkliercomplexen zijn afwezig in dit gebied.
3. Deze atrofische papulose met verschillende stadia van genezing past bij de ziekte van Kohlmeier-Degos (ook wel maligne atrofische papulose). Kohlmeier-Degos is een zeldzame aandoening waar een vasculopathie, coagulopathie of combinatie van beide wordt gezien, van onbekende oorzaak. Hierbij kunnen kleine vaatjes in de volledige dermis getromboseerd raken met pijnlijke ulceratie en atrofische plaques tot gevolg. [3] Typisch hierbij is dat de huidafwijkingen in verschillende stadia worden gezien, variërend van erythemateuze papels, ulcererende plaques tot atrofie met kenmerkende dermatoscopie. Anker et al. beschreven een roodpaarse achtergrond met dots in het beginstadium, gevolgd door papels met een targetoïd patroon met een geelpaars tot necrotisch centrum omgeven door rode halo. Het laatste stadium komt overeen met de door ons beschreven dermatoscopie met centraal een wit structuurloos gebied, omgeven door dunne, korte, licht gebogen vaatjes. [2] Herkenning van deze dermatoscopie kan de clinicus wijzen in de richting van dit zeldzame ziektebeeld, alhoewel het verrichten van aanvullend onderzoek, waaronder histologie, wordt geadviseerd om de diagnose te kunnen stellen. [3]

Behoudens cutane betrokkenheid kan er ook sprake zijn van systemische betrokkenheid, bijvoorbeeld in het oog, colon of brein, waarna infarcting, necrose of aneurysma kan ontstaan met soms letale gevolgen. Hierdoor wordt Kohlmeier-Degos onderscheiden in een benigne variant, waarbij alleen cutane betrokkenheid is beschreven, en een maligne variant waarbij meerdere orgaansystemen betrokken kunnen zijn. Belangrijk hierbij om te weten is dat de benigne variant later nog kan overgaan in de maligne variant, maar de kans hierop neemt af met het vorderen van de tijd.



Figuur 1. Dermatoscopic beeld waarbij de vaatstructuren als een doornenkroon rondom het witte centrum liggen.

### LITERATUUR

1. Darwich E, Guilabert A, Mascaró JM Jr, et al. Dermoscopic description of a patient with thrombocythemia and factor V Leiden mutation-associated Degos' disease. *Int J Dermatol* 2011;50(5):604-6.
2. Anker JP, Kaminska-Winciorek G, Lallas A, et al. The dermatoscopic variability of Degos disease at different stages of progression. *Dermatol Pract Concept* 2014;4:59-61.
3. Theodoridis A, Konstantinidou A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Malignant and benign forms of atrophic papulosis (Kohlmeier-Degos disease): systemic involvement determines the prognosis. *Br J Dermatol* 2014;170(1):110-5.





## 20<sup>th</sup> Annual scientific meeting of the Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie 31 January and 1 February 2019

### PROGRAMME

At the 20<sup>th</sup> annual scientific meeting of the NVED the ongoing scientific research in dermatology in the Netherlands will be presented.

### PROGRAMME SUMMARY

#### Thursday 31 January 2019

09.30 - 10.15	Registration and welcome with coffee/tea
10.15 - 10.25	Opening by the chair of the NVED
10.25 - 11.50	Session I: Gene Mutation and Function
11.50 - 12.50	Lunch
12.50 - 13.30	Guest Lecture by <b>Prof. dr. Mihai Netea</b> (RUMC)
13.30 - 14.45	Session II: Clinical Studies
14.45 - 15.45	Poster and networking session I (with coffee/tea)
15.45 - 17:15	Session III: Immunology & Infection I
17.15 - 20.00	Drinks and Dinner
20.00 - 20.45	21 <sup>th</sup> general assembly of the NVED
20:45 - 01.00	<b>20<sup>th</sup> Annual Meeting NVED Anniversary Party</b>

#### Friday 1 February 2019

09.00 - 10.00	Session IV: Dermato-Oncology and Epidemiology
10.00 - 11.00	Poster and networking session II (with coffee/tea)
11.00 - 11.40	Guest Lecture by <b>Prof. dr. Carien Niessen</b> (CECAD, Cologne)
11.40 - 12:50	Lunch
12.50 - 13.50	Session V: Skin Biology & Skin Physiology and Structure
13.50 - 14.30	Guest Lecture by <b>Prof. dr. Joost Schalkwijk</b> (RUMC)
14.30 - 14.40	Break (stretch your legs)
14.40 - 15.55	Session VI: Immunology and Infection
15.55 - 16.15	Awards; Announcement of Breaking News NVDV, Farewell

### FULL PROGRAMME

#### THURSDAY 31 JANUARY 2019

09.30 - 10.15 **Registration and welcome with coffee/tea**

10.15 - 10.25 **Opening by the chair of the NVED**

10.25 - 11.50 **Session I: Gene Mutation and function**

*Session chairs: Walbert Bakker (AMC), Marieke Bolling (UMCG)*

1. Frank van Leersum *MUMC* The challenge of diagnosing genetic mosaicism in dermatology – (applying next generation sequencing techniques).
2. Eirini Christodoulou *LUMC* Identification and validation of NEK11 as a novel high penetrance melanoma susceptibility gene.
3. Hanna Niehues *RUMC* STAT1 gain-of-function compromises skin host defense in the context of interferon- $\gamma$  signaling.
4. Daniela Andrei *UMCG* A novel desmosomal protein involved in woolly hair, palmoplantar keratoderma, mild skin fragility, and potentially cardiomyopathy.
5. Mathilde Vermeer *UMCG* Mechanical strain compromises desmosomal integrity in desmoplakin insufficient cardiac and cutaneous cells.
6. Marieke Bolling *UMCG* 30 years Epidermolysis Bullosa research in Groningen.

- 11.50 - 12:50 **Lunch**
- 12.50 - 13:30 **Guest Lecture by Prof. dr. Mihai Netea (RUMC): "Variation and adaptation in the human immune system"**
- 13.30 - 14.45 **Session II: Clinical studies**  
*Session chairs: Juul van den Reek (RUMC), Nicole Kukutsch (LUMC)*
7. Linde de Wijs  
*Erasmus MC* Dupilumab in combination with systemic immunosuppressive agents: daily practice data.
8. Minke van Mierlo  
*Erasmus MC* The influence of treatment in alpine and moderate maritime climate on the composition of the skin microbiome in patients with difficult to treat atopic dermatitis.
9. Rutger Melchers  
*LUMC* Frequency of associated haematologic malignancies in lymphomatoid papulosis: a preliminary report of 501 patients from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group.
10. Mahdi Saghari  
*CHDR Leiden* Novel assessment methods to explore and characterize wound healing after skin punch biopsies in healthy volunteers.
11. Sanne Uitentuis  
*VU/AMC* The ultraviolet light camera, a promising measurement instrument for lesion assessment in vitiligo.
- 14.45 - 15.45 **Poster and networking session I (with coffee and tea)**
- P1. Elisabetta Michielon  
*VUmc/ACTA* Development of an in vitro generated human melanoma model as a research platform for therapeutic testing.
- P2. Tessa Kouwenhoven  
*RUMC* Use of systemic treatment in patients with chronic pruritus: a survey among dermatologists in the Netherlands.
- P3. Lieke van Delft  
*MUMC* Single versus multiple level prospective sectioning for the subtyping of basal-cell carcinoma.
- P4. Sander Spiekstra  
*VUmc/ACTA* Comparison of the skin sensitization potential of tattoo inks using interleukin-18 as a biomarker in a reconstructed human skin model.
- P5. Yuki Nakagawa  
*LUMC* Cell adhesion molecule 1 (CADM1) can be a biomarker for leukemic cells in progressive or refractory Sézary syndrome.
- P6. Yannick Elshot  
*VU/AMC* Diagnostic accuracy of handheld reflectance confocal microscopy in the presurgical mapping of lentigo maligna (melanoma): a retrospective pilot study.
- P7. Marcella Willemsen  
*VU/AMC* In situ visualization of tissue-resident memory T cells to identify the prognostic relevance in human melanoma development.
- P8. Suzanne van Santen  
*LUMC* Levels of IL-31 in different variants of cutaneous T cell lymphomas.
- P9. Lotte Spekhorst  
*UMCU* Determinants of omalizumab drug survival in a long-term daily practice cohort of patients with Chronic Urticaria.
- P10. Mariëlle Vermeulen  
*VU/AMC* TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce: consensus on how and when to measure the core dataset for atopic eczema treatment research registries.
- P11. Melanie Rijsbergen  
*CHDR Leiden* A randomized controlled proof-of-pharmacology trial of omiganan in patients with external genital warts.
- P12. Melanie Rijsbergen  
*CHDR Leiden* Stereophotogrammetric 3D photography as a method for the clinical visualization and quantification of HPV-induced skin lesions.
- P13. Jart Oosterhaven  
*UMCG* Validation of the Dutch Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ).
- P14. Joost Meijer  
*UMCG* Prevalence of pruritus and pemphigoid in nursing home residents (SSENIOR): a cross-sectional study of an under-recognized disease.
- P15. Finola Bruins  
*RUMC* A greater improvement of quality of life in children and young adults with psoriasis is reached with higher PASI responses and systemic treatments.
- P16. Aniek Lamberts  
*UMCG* Nonbullous pemphigoid: insights in clinical and diagnostic findings, treatment responses and prognosis.
- P17. Jade Logger  
*RUMC* Anatomical site variation of water content in human skin measured by the Epsilon: a pilot study.
- P18. Sanne Uitentuis  
*VU/AMC* Treatment and survival of Merkel cell carcinoma since 1993: a population-based cohort study in the Netherlands.
- P19. Sanne Uitentuis  
*VU/AMC* Merkel cell carcinoma, the impact of clinical excision margins and Mohs micrographic surgery on recurrence and survival: a systematic review.

- P20. Jill de Wit  
*Erasmus MC* Skin disorders are prominent features in primary immunodeficiency diseases: a systematic overview of current data.
- P21. Mariëlle Vermeulen  
*VU/AMC* The steps towards evidence based Option Grids for Psoriasis and Atopic Eczema.
- P22. Gayle van der Kraaij  
*VU/AMC* Optimizing adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate: OPTIMAP study.
- P23. Bram Doron van Rhijn  
*UMCU* Disease and treatment characteristics in pemphigus and pemphigoid patients in a ten-year academic daily practice cohort.
- P24. Selma Atalay  
*RUMC* Results of the first randomized controlled trial on tight controlled dose reduction of biologicals compared with usual care in psoriasis patients: the CONDOR study.
- P25. Darryl Tio  
*VU/AMC* Prevalence of Cancer Testis Antigens on Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma.
- P26. Cynthia van Amerongen  
*UMCG* New positive patch test reactions on D7 - the additional value of the D7 patch test reading.
- P27. Mary-Ann el Sharouni  
*UMCU* Clinicopathological gender differences in melanoma: need for tailored management and prevention strategies.
- P28. Lisette Prens  
*UMCG* Surgical outcomes of major surgery (STEEP) and the impact of major surgery on quality of life, activity impairment and sexual health in hidradenitis suppurativa patients: a prospective single centre study.
- P29. Lisette Prens  
*UMCG* The refined Hurley classification for hidradenitis suppurativa: an accurate and reliable instrument for physicians and patient self-assessment.
- P30. Marloes van Muijen  
*RUMC* Demographic and clinical factors associated with psoriatic arthritis in psoriasis patients treated with biologics.
- P31. Hanan Rashid  
*UMCG* Daily practice study of rituximab in pemphigus: a retrospective study of 65 patients.
- P32. Lara van der Schoot  
*RUMC* Treatment satisfaction with biologics for psoriasis: is there a difference between men and women?
- P33. Daan Dittmar  
*UMCG* Contact sensitization to hydroperoxides of limonene and linalool; results of consecutive patch testing and clinical relevance.
- P34. Angelique Voorberg  
*UMCG* Dupilumab in atopic hand eczema patients – an observational study.
- P35. Eline Noels  
*Erasmus MC* Rising reimbursed costs of benign and (pre) malignant skin tumors due to increasing incidence and introduction of pharmaceuticals in the Netherlands, 2007-2016.
- P36. Wouter ten Voorde  
*LUMC* Multimodal imaging of intradermal drug injection using hollow microneedles.
- P37. Sven van Egmond  
*Erasmus MC* Insight into the management of actinic keratosis: a qualitative interview study among general practitioners and dermatologists.
- P38. Thomas Buters  
*CHDR Leiden* Development of an LPS skin challenge model.
- P39. Thomas Buters  
*CHDR Leiden* Omiganan, a topical antimicrobial peptide, normalizes dysbiosis but does not improve atopic dermatitis clinically in a phase II randomized controlled trial.
- P40. Lisa Pagan  
*CHDR Leiden* Omiganan enhances the inflammatory response induced by imiquimod in a human skin challenge model.
- P41. Nicholas Schröder  
*UMCG* Combined THC and CBD to treat pain in epidermolysis bullosa: a report of three cases.
- P42. Yéssica Rodríguez Rosales  
*RUMC* Neutrophil subset examination reveals different phenotype and impaired function in psoriasis.
- P43. Vamsi Yenamandra  
*UMCG* Three decades of Epidermolysis Bullosa care in the Netherlands: Epidemiology, Diagnosis, Management and Translational Research experience from an European Expertise Center.

15.45 - 17.15

**Session III: Immunology & Infection**

*Session chairs: Marjolein de Bruin-Weller (UMCU), Rosalie Luiten (AMC)*

12. Christine Ardon  
*Erasmus MC* The anti-inflammatory potency of biologics targeting TNF- $\alpha$ , IL-17A, IL-12/23 and CD20 in hidradenitis suppurativa: an ex vivo study.
13. Xiaofei Xu  
*Erasmus MC* IL-10 regulates skin thickness and scaling in imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice.
14. Thomas Ederveen  
*RUMC* Cutaneous Staphylococcus profiling at species level in atopic dermatitis by Single Locus Sequence Typing (SLST) marker design and oligotyping for high-resolution sequencing-based microbial profiling.
15. Paulo Urbano  
*RUMC* A Semi-Unsupervised Multivariate Algorithm for Profiling and Mining High-dimensional Flow Cytometry Data in psoriatic patients.
16. M. Alizadeh Aghdam  
*UMCU* Fc $\epsilon$ RI-bearing leukocytes in response to omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria.
17. Judith Thijs  
*UMCU* A combination of serum biomarkers TARC, IL-22, and sIL-2R accurately predicts disease severity in atopic dermatitis patients treated with cyclosporin A or dupilumab.

17.15 - 20.00 **Drinks and Dinner**

20.00 - 20.45 **21<sup>th</sup> general assembly of the NVED**

20.45 - 01.00 **20 Years NVED Anniversary Party**

**FRIDAY 1 FEBRUARY 2019**

09.00 - 10.00

**Session IV: Dermato-Oncology and Epidemiology**

*Session chairs: Elsemieke Plasmeijer (Erasmus MC), Remco van Doorn (LUMC)*

18. Safa Najidh  
*LUMC* Standardized flow cytometry (EuroFlow) demonstrates different functional related phenotypes to Sézary syndrome cells.
19. Wim Zoutman  
*LUMC* Overexpression of self-tolerance protein PD-1 is epigenetically regulated in Sézary syndrome.
20. Walbert Bakker  
*VU/AMC* IFN $\gamma$  and hypoxia co-stimulate PDL1 expression in melanoma cells, independent of HIF1.
21. Chen Hu  
*Erasmus MC* Associations of early life environmental exposures and genetic risk factors with eczema phenotypes. The Generation R study.

10.00 - 11.00

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

11.00 - 11.40

**Guest Lecture by Prof. dr. Carien Niessen (CECAD, Cologne): "Adhesion and signaling information, maintenance and breaking of the barrier"**

11.40 - 12.50

**Lunch**

12.50 - 13.50

**Session V: Skin Biology and Skin Physiology, and Structure**

*Session chairs: Abdoel el Ghalbzouri (LUMC) en Siamaque Kazem (VUmc)*

22. Rajiv Raktoe  
*LUMC* The effect of ALK5 inhibition on different fibroblast populations in hypertrophic scars.
23. Gijs Rikken  
*RUMC* IL-4 and IL-13 discovered as direct keratinocyte mitogens – implications for epidermal hyperproliferation in psoriasis and atopic dermatitis.
24. Klaziena Politiek  
*UMCG* Decreased expression of keratin 9 and 14 in hyperkeratotic palmar hand eczema.
25. Irit Vahav  
*VUmc/ACTA* Incorporation of hair follicles into reconstructed human skin.



13.50 - 14.30 **Guest Lecture by Prof. dr. Joost Schalkwijk (RUMC): “Terminal Differentiation 🌞”**

14.30 - 14.40 **Break (stretch your legs)**

14.40 - 15.55 **Session VI: Immunology and Infection**

*Session chairs: Abdoel el Ghalbzouri (LUMC) en Siamaque Kazem (VUmc)*

- |     |                          |   |
|-----|--------------------------|---|
| 26. | Lieneke Ariens<br>UMCU   | First experience of dupilumab in atopic dermatitis patients treated in daily practice: 16-week evaluation of clinical effectiveness and serum biomarkers. |
| 27. | Daphne Bakker<br>UMCU    | Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis.                                    |
| 28. | Tiago Matos<br>VU/AMC    | Human central memory T cells generate superior numbers of resident memory T cells in skin.  |
| 29. | Niels de Graaf<br>VU/AMC | In vitro lymphocyte proliferation test (LPT) for nickel using CFSE and autologous serum.  |
| 30. | Lin Shang<br>VUmc/ACTA   | Toll-like receptor signaling in oral mucosa exposed to commensal and pathogenic biofilms in vitro.  |

15.55 - 16.00 **Awards for best presentation and poster; selection breaking news**

16.00 **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 2019 is applied for.

#### Programme committee:

Nelleke Gruis (LUMC), Michel van Geel (MUMC), Patrick Zeeuwen (RUMC), Siamaque Kazem (VUmc), Gilles Diercks (UMCG), Loes Hollestein (Erasmus MC), Walbert Bakker (AMC), Jorien van der Schaft (UMCU)

#### Jury for presentation prize:

Nelleke Gruis (LUMC), Gilles Diercks (UMCG), Loes Hollestein (Erasmus MC)

#### Jury for poster prize:

Antoni Gostynski (MUMC), Tiago Matos (VU/AMC), Jos Smits (RUMC)

#### NVED board:

DirkJan Hijnen (chair, Erasmus MC), Marcel Bekkenk (secretary, VUmc/AMC), Marjon Pasmooij (Treasurer, UMCG), Kees Tensen (representative in Federa, LUMC), Sue Gibbs (representative in NVDV 'commissie nascholing', VUmc/ACTA)

**1. THE CHALLENGE OF DIAGNOSING GENETIC MOSAICISM IN DERMATOLOGY – (APPLYING NEXT GENERATION SEQUENCING TECHNIQUES)**

F.S. van Leersum<sup>1</sup>, T.E.J. Theunissen<sup>1</sup>, R. Janssen<sup>1</sup>, M.M.B. Seyger<sup>3</sup>, P.M. Steijlen<sup>1</sup>, M. van Geel<sup>1,2</sup>  
 Departments of <sup>1</sup>Dermatology and <sup>2</sup>Clinical Genetics, MUMC, Maastricht, <sup>3</sup>Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen

**Background:** Genetic skin diseases can show mosaic presentations caused by postzygotic mutations. This provides difficulties in recognizing the clinical features as well as impeding diagnostic analysis. Low grade mosaicism may escape detection with current methods. To improve success-rates, more sensitive Next Generation Sequencing (NGS) techniques should be implemented in diagnostics.

**Objective:** Using NGS as a tool for detecting and quantifying low percentage DNA mutations in patients to identify mosaicism and obtain or confirm a diagnosis.

**Methods:** Whole Exome Sequencing (WES) is used in two patients with unknown diagnosis with suspected mosaicism. Sequence read depths in WES are intermediate (~100x) and may fail to reach the mutation detection threshold. In two cases with symptoms of overgrowth, a targeted gene panel was used with small-molecule molecular inversion probes (smMIPs). This strategy achieves high sequence coverage (>1000x), enabling mosaic detection with great sensitivity.

**Results:** Through WES, patients with a mosaic clinical presentation were diagnosed. One patient presents with a blaschkoid skin manifestation caused by recessive mosaicism, a new type of postzygotic genetic mosaicism. With smMIP-NGS low mutation percentages were detected in affected tissue of overgrowth patients, not found with previously used techniques. The diagnosis was confirmed and the mutation accurately quantified.

**Conclusion:** NGS techniques will aid in successful diagnostic work-up of genetic skin disorders. Combined with growing knowledge of genetic mosaicism this will increase diagnostic yield in patients. Genetic mosaicism versus its inherited counterpart can express different or sometimes indistinguishable clinical features. Even low grade postzygotic mosaicism can result in significant phenotypes.

**2. IDENTIFICATION AND VALIDATION OF NEK11 AS A NOVEL HIGH PENETRANCE MELANOMA SUSCEPTIBILITY GENE**

E. Christodoulou<sup>1</sup>, M Visser<sup>1</sup>, A.F.A.S Teunisse<sup>2</sup>, M. Versluis<sup>3</sup>, P.A. van der Velden<sup>3</sup>, A.G. Jochemsen<sup>2</sup>, N. Hayward<sup>4</sup>, R. van Doorn<sup>1</sup>, N.A. Gruis<sup>1</sup>  
 Department of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Cell and Molecular Biology and <sup>3</sup>Ophthalmology, LUMC, Leiden, <sup>4</sup>Oncogenomics Laboratory, QIMR Berghofer Medical Research Institute, Brisbane City, Australia

**Background:** Of all cutaneous melanoma patients, 10% report a family history. Mutations in CDKN2A and other genes are known to cause familial melanoma; however, the genetic basis for over half of families remains unknown.

**Objective:** Herein, we aimed to identify and validate novel high penetrance genes for familial melanoma.

**Methods:** Whole Exome Sequencing (WES) analysis was applied to identify novel melanoma susceptibility genes. We characterized the causality of a candidate variant firstly by performing Sanger Sequencing and Digital PCR analyses in patient-derived tissues and secondly by functional in-vitro studies in U2OS and FM6 cells.

**Results:** WES on a Dutch melanoma family revealed a germline nonsense mutation p.R374X in NEK11; an essential component of G2/M arrest. Co-segregation of this mutation was determined in five affected relatives, confirming the WES results. We showed loss-of-heterozygosity in melanoma tissue as well as presence of NEK11-R374X allele in lymphocyte-RNA of a carrier; collectively suggesting NEK11 p.R374X as an inactivating, loss of function (LOF) mutation. We then proceeded with expressing and determining nuclear-localization patterns of NEK11 WT and p.R374X in U2OS cells. A significantly 5-fold lower protein level of NEK11-R374X was observed when compared to wild-type in U2OS cells (p<0.0005). This diminished protein expression was confirmed by cycloheximide (CHX) treatments in FM6 cutaneous melanoma cells whereby we determined NEK11 R374X protein half-life at one hour after CHX treatment.

**Conclusion:** Collectively, we uncover NEK11 p.R374X as a LOF mutation leading to protein instability and suggesting NEK11 as a potential causal gene for familial melanoma.

**3. STAT1 GAIN-OF-FUNCTION COMPROMISES SKIN HOST DEFENSE IN THE CONTEXT OF INTERFERON-γ SIGNALING**

H. Niehues<sup>1</sup>, B. Rösler<sup>2</sup>, D.A. van der Krieken<sup>1</sup>, I.M.J.J. van Vlijmen-Willems<sup>1</sup>, D. Rodijk-Olthuis<sup>1</sup>, M. Peppelman<sup>1</sup>, J. Schalkwijk<sup>1</sup>, E.H.J. van den Bogaard<sup>1</sup>, P.L.J.M. Zeeuwen<sup>1</sup>, F.L. van de Veerdonk<sup>2</sup>  
 Department of <sup>1</sup>Dermatology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences and <sup>2</sup>Internal Medicine, Radboud Center for Infectious Diseases (RCI), Radboudumc, Nijmegen

**Background:** Defective mucosal and skin host defense mechanisms are the hallmarks of the primary immunodeficiency chronic mucocutaneous candidiasis (CMC). We previously reported that heterozygous mutations in the signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gene are responsible for autosomal dominant CMC. Moreover, we demonstrated that gain-of-function (GOF) mutations of STAT1 lead to its hyperphosphorylation and subsequent impairment of Th17 responses, finally resulting in a severe mucocutaneous *Candida albicans* infection.

**Objective:** Although CMC manifests itself at the level of epithelia (skin and oral mucosa), research has so far been limited to the study of immune cells. Using genetically defined epidermal cells, either wild type or carrying STAT1 GOF mutations, we investigated their response to proinflammatory cytokines, with respect to skin barrier and host defense gene expression.

**Methods:** We generated 3D epidermal equivalents from keratinocytes of healthy controls and CMC patients (STAT1 GOF), and stimulated these with IL-17, IL-22 or IFNγ. The cellular responses were evaluated by immunohistochemistry.

**Results:** We generated 3D epidermal equivalents from keratinocytes of healthy controls and CMC patients (STAT1 GOF), and stimulated these with IL-17, IL-22 or IFN $\gamma$ . The cellular responses were evaluated by immunohistochemistry.

**Conclusion:** This study demonstrates that epithelia of patients with a STAT1 GOF mutation have a functional defect that becomes apparent when immune cell-derived IFN $\gamma$  is present. This results in structural abnormality of the epidermis and compromises the innate anti-Candida activity of the tissue.

#### 4. A NOVEL DESMOSOMAL PROTEIN INVOLVED IN WOOLLY HAIR, PALMOPLANTAR KERATODERMA, MILD SKIN FRAGILITY, AND POTENTIALLY CARDIOMYOPATHY

D. Andrei<sup>1</sup>, M. Vermeer<sup>2</sup>, M. Nijenhuis<sup>1</sup>, H.H. Pas<sup>1</sup>, M.F. Jonkman<sup>1</sup>, P. van der Meer<sup>2</sup>, M.C. Bolling<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology and <sup>2</sup>Cardiology, UMCG, Groningen

**Background:** Desmosomes are cell-membrane structures involved in connecting adjacent cells in stress-bearing tissues like skin and heart. Mutations in desmosomal genes can lead to woolly hair, palmoplantar keratoderma (PPK), skin fragility and/or cardiomyopathy. Here we describe a novel gene, gene A which is potentially involved in a cardiocutaneous syndrome. Two children with a homozygous splice site mutation in gene A (discovered by whole exome sequencing) exhibit woolly hair, PPK, and a mild skin fragility. No evident cardiac features have been observed as yet.

**Objective:** To investigate the position and function of novel protein A in skin and heart.

**Methods:** Immunofluorescence-microscopy (IF), RNA and protein analyses of patient and control keratinocytes and cardiomyocytes was performed

**Results:** IF of control skin and heart showed protein A at the cell-cell border, co-localizing with desmosomal proteins. The splice-site mutation caused alternative splicing with subsequent nonsense-mediated RNA decay and markedly reduced expression of protein in patient cells. Patient keratinocytes showed loss of keratinocyte cell-cell contact, loss of desmosomes and other desmosomal proteins, mimicking the skin fragility in the patients.

**Conclusion:** Protein A is a novel desmosomal protein expressed in skin and heart. It is involved in maintaining proper cell-cell contact in the epidermis. Mutations affecting this protein cause woolly hair, skin fragility, and PPK, typical for mutations in desmosomal proteins. Protein A is clearly expressed in cardiac desmosomes as well, however its exact function is yet unknown and under investigation. This is ultimately relevant for the children carrying these mutations.

#### 5. MECHANICAL STRAIN COMPROMISES DESMOSOMAL INTEGRITY IN DESMOPLAKIN INSUFFICIENT CARDIAC AND CUTANEOUS CELLS

M. Vermeer<sup>1</sup>, D. Andrei<sup>2</sup>, M.C. Bolling<sup>2</sup>, P. van der Meer<sup>1</sup>

Department of <sup>1</sup>Cardiology and <sup>2</sup>Dermatology, UMCG, Groningen

**Background:** Desmosomes are cell connecting membrane bound structures that provide resilience against tissue strain.

Desmoplakin (DP), an essential constituent of the desmosome, links intermediate filaments to the desmosomal plaque.

Patients with mutations in genes encoding for desmosomal constituents are prone to develop arrhythmogenic cardiomyopathy, woolly hair, palmoplantar keratoderma (PPK) and skin fragility. Studies suggest that exercise accelerates cardiac disease progression and cutaneous stress worsens PPK, but direct evidence remains elusive.

**Objective:** We used mechanical strain as a proxy for exercise or cutaneous stress, to elucidate whether a reduced desmosomal integrity can be provoked in patient-derived cells.

**Methods:** RNA, protein, immunofluorescence and electron microscopic analysis on ex vivo heart and skin explants and in vitro primary keratinocytes and induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes (iPSC-CMs) was performed.

**Results:** We describe a family with a novel (c.6687delA) and a previously reported (c.273+5G>A) DSP mutation. Compound heterozygosity segregated with cardiomyopathy leading to heart transplantation, early death, PPK and woolly hair, whereas heterozygosity caused a milder cardiomyopathy and PPK. Primary keratinocytes revealed patients to have lower DP levels, larger more differentiated cells and widened desmosomal intercellular spaces, at baseline or provoked by strain. iPSC-CMs of patients revealed low DP levels and disturbed Wnt-signaling. Upon strain, only patient cells failed to translocate desmosomal proteins to the cell-cell junctions, that resulted in a pronounced difference in desmosomal intercellular spaces compared to control.

**Conclusion:** These findings support the concept that exercise or stress may accelerate cardiac disease progression or worsening of PPK, respectively.

#### 7. DUPILUMAB IN COMBINATION WITH SYSTEMIC IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS: DAILY PRACTICE DATA

L.E.M. de Wijs, T.E.C. Nijsten, L.M. Hollestein, D.J. Hijnen

Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam

**Background:** Dupilumab is the first biologic treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) which has shown efficacy in clinical trials. Currently, there is no real-world data on dupilumab in combination with other systemic immunosuppressants.

**Objective:** To evaluate dupilumab treatment with or without other systemic immunosuppressants in daily practice in patients with AD.

**Methods:** In this observational cohort study we prospectively followed all adult patients with AD treated with dupilumab in the department of Dermatology of the Erasmus University Medical Center. Subcutaneous dupilumab 300mg injections were administered every 2 weeks. Systemic immunosuppressive agents were allowed as co-therapy (off-label). Outcome measures were the Eczema Area and Severity Index (EASI; 0-72) and Patient-Oriented Eczema Measure (POEM; 0-28) at baseline and 16 weeks after start of dupilumab.

**Results:** In total, 60 patients were enrolled of which 87% (n=52) used systemic immunosuppressants at baseline and 63% (n=33/52) continued use of systemic immunosuppressants

during treatment in tapering dose. The median baseline EASI score was 12.6 (IQR 7.3-23.6) and the median difference between baseline and week 16 was 7.6 (IQR 3.4-13.4). The median POEM was 20 (IQR 16.8-24.0) at baseline with a median difference between baseline and week 16 of 10.5 (IQR 6.5-14.5). Five patients discontinued dupilumab treatment: one due to side-effects and four due to lack of clinical response. Conjunctivitis was reported in 38% of the patients. There was no clinically significant change in laboratory parameters.

**Conclusion:** Dupilumab treatment in daily practice, often combined with systemic immunosuppressants, shows a clinically relevant improvement with no apparent safety concerns.

## 8. THE INFLUENCE OF TREATMENT IN ALPINE AND MODERATE MARITIME CLIMATE ON THE COMPOSITION OF THE SKIN MICROBIOME IN PATIENTS WITH DIFFICULT TO TREAT ATOPIC DERMATITIS

M.M.F. van Mierlo<sup>1</sup>, J.E.E. Totté<sup>1</sup>, K.B. Fieten<sup>2,3</sup>, T.J. van den Broek<sup>4</sup>, F.H.J. Schuren<sup>4</sup>, L.M. Pardo<sup>1</sup>, S.G.M.A Pasmans<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of (Pediatric) Dermatology, Sophia Children's Hospital, Erasmus MC, Rotterdam, <sup>2</sup>Merem Dutch Asthma Center Davos, Switzerland, <sup>3</sup>Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zürich, Davos, Switzerland, <sup>4</sup>Microbiology and Systems Biology, TNO, Zeist

**Background:** Multidisciplinary treatment in alpine climate is known for its positive effect on disease severity in children with atopic dermatitis (AD) and can lead to a different immune response compared to moderate maritime climate. However, the effect on the composition of the skin microbiome in AD is unknown.

**Objective:** To determine the effect of treatment in maritime and alpine climate on the microbiome for lesional and non-lesional skin in children with difficult to treat AD.

**Methods:** This study is part of the DAVOS trial, a pragmatic randomized controlled trial including children with difficult to treat AD. Eighty-four patients were randomized to a 6 week personalized integrative multidisciplinary treatment in either alpine climate or moderate maritime climate. Before and directly after treatment swabs were collected from lesional and non-lesional skin and analyzed using 16S-rRNA sequencing. Additional quantitative (q)PCR for *Staphylococcus* (*S.*) *aureus* and *S. epidermidis* was performed. Disease severity was assessed with SA-EASI.

**Results:** We found a significant larger decrease in disease severity after 6 weeks of treatment in alpine climate compared to moderate maritime climate. This was accompanied by a significant change in the overall microbial composition on lesional skin, driven by the *Staphylococcus* genus. Using qPCR we found a significant larger reduction in *S. aureus* load on lesional skin following alpine climate treatment.

**Conclusion:** Clinically successful treatment of AD patients in alpine climate leads to a significant change in composition of the microbiome on lesional skin. This was mainly caused by a reduction in the *Staphylococcus* genus.

## 9. FREQUENCY OF ASSOCIATED HAEMATOLOGIC MALIGNANCIES IN LYMPHOMATOID PAPULOSIS: A PRELIMINARY REPORT OF 501 PATIENTS FROM THE DUTCH CUTANEOUS LYMPHOMA GROUP

R.C. Melchers<sup>1</sup>, R. Willemze<sup>1</sup>, M.W. Bekkenk<sup>2</sup>, E.R.M. de Haas<sup>3</sup>, B. Horvath<sup>4</sup>, M.M. van Rossum<sup>5</sup>, C.J.G. Sanders<sup>6</sup>, J.C.J.M. Veraart<sup>7</sup>, M.H. Vermeer<sup>1</sup>, K.D. Quint<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, LUMC, Leiden, <sup>2</sup>Department of Dermatology, Amsterdam UMC, location VUmc, Amsterdam, <sup>3</sup>Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam, <sup>4</sup>Department of Dermatology, UMCG, Groningen, <sup>5</sup>Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen, <sup>6</sup>Department of Dermatology, UMC Utrecht, <sup>7</sup>Department of Dermatology, MUMC, Maastricht

**Background:** Recent studies reported that lymphomatoid papulosis (LyP) is associated with other haematological malignancies (HM) in up to 50% of patients. If correct, this would have major consequences for the management of LyP.

**Objective:** We investigated the frequency of associated HM in patients with LyP in a nationwide study in the Netherlands.

**Methods:** This multicenter study included 501 patients with LyP, included in the database of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group (DCLG) between 1985 and 2018. The presence of an associated HM was evaluated by reviewing DCLG follow-up forms, medical records and pathology reports.

**Results:** After a median follow-up of 70 months, an associated HM was observed in 78 of 501 patients (15.6%). These included mycosis fungoides (n=31), (cutaneous)-anaplastic large cell lymphoma (n=30), and other types of HM (n=17). These associated HM had been diagnosed before or concurrent (n=43), or after (n=35) the diagnosis LyP had been made. A percentage of 16.7% associated HM was found in a subgroup analysis of patients included before 2005, with a median follow-up of 136 months. Twenty patients developed systemic lymphoma during follow-up: 12 patients with ALCL and 8 patients with another type of HM.

**Conclusion:** In contrast to the high percentages of associated HM reported by recent studies, in the present study associated HM were found in only 16% of 501 LyP patients. An explanation for these discrepant results is currently lacking, but referral bias or differences in criteria to make a diagnosis MF or C-ALC may play a role.

## 10. NOVEL ASSESSMENT METHODS TO EXPLORE AND CHARACTERIZE WOUND HEALING AFTER SKIN PUNCH BIOPSIES IN HEALTHY VOLUNTEERS.

M. Saghari<sup>1</sup>, W. ten Voorde<sup>1</sup>, G. Feiss<sup>2</sup>, M.L. de Kam<sup>1</sup>, J. Burggraaf<sup>1</sup>, E.P. Prens<sup>3</sup>, J. Damman<sup>3</sup>, M.B.A. van Doorn<sup>3</sup>, R. Rissmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre for Human Drug Research, Leiden, <sup>2</sup>Cutanea Life Science, Wayne, Pennsylvania, USA, <sup>3</sup>Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam

**Background:** Novel models need to be developed for drug development in wound healing. These models should be feasible



in execution, but also include novel biomarkers and endpoints to objectively monitor treatment effects of interventions. The gold standard, i.e. histological analysis of skin biopsies, is invasive and may induce considerable side effects. Therefore, a study in healthy volunteers was conducted to explore novel assessment methods for wound healing characterization.

**Objectives:** 1) To evaluate imaging modalities in wound healing assessment, and 2) to compare various non-invasive skin assessment modalities.

**Methods:** A single-arm, observational study to characterize wound healing after three millimeter skin punch biopsies was performed in eighteen healthy volunteers. Wounds healed without secondary intervention and wound healing was assessed over 70 days using 3D imaging, transepidermal water loss (TEWL), and multispectral imaging. Endpoints were summarized (mean, standard deviation of the mean) by time.

**Results:** Stereo-photogrammetric analysis showed a decrease of the wound surface after biopsy (7.93mm<sup>2</sup>, 1.23mm<sup>2</sup>) up to day 28 when no wounds were present. TEWL baseline values (13.6g/m<sup>2</sup>h, 4.3g/m<sup>2</sup>h) increased after biopsy (62.4g/m<sup>2</sup>h, 8.0g/m<sup>2</sup>h) followed by a decrease, reaching steady state at day 70 (13.6g/m<sup>2</sup>h, 5.1g/m<sup>2</sup>h). Multispectral imaging showed an increase in skin redness from baseline (0.9AU, 0.2AU) to day 2 (2.8AU, 0.3AU), reaching steady state at day 21 (2.2AU, 0.3AU).

**Conclusion:** Three millimeter skin punch biopsies are a suitable, minimally invasive method to study wound healing in healthy volunteers. All performed pharmacodynamic analyses showed promising results in wound healing evaluation and can be used in future trials.

## 11. THE ULTRAVIOLET LIGHT CAMERA, A PROMISING MEASUREMENT INSTRUMENT FOR LESION ASSESSMENT IN VITILIGO

S.E. Uitentuis<sup>1</sup>, M.N. Heilmann<sup>1</sup>, R.M. Verdaasdonk<sup>2</sup>, R.M. Luiten<sup>2</sup>, A. Wolkerstorfer<sup>1</sup>, M.W. Bekkenk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Netherlands Institute for Pigment Disorders, Department of Dermatology and <sup>2</sup>Department of Physics and Medical Technology, Amsterdam UMC, location AMC

**Background:** For vitiligo follow-up and research often photographs with the use of UV-light are made. The low intensity of UV-lamps can make photographs lack resolution and/or focus. A UV-camera, which passes UV-light and filters other light might improve picture quality and ameliorate the assessment of lesions in vitiligo.

**Objective:** To assess picture quality and the validity and reliability of a UV-camera for lesion assessment in vitiligo.

**Methods:** Pictures of patients with vitiligo were made with a UV-camera, a classic camera and lesions were drawn on graph paper and transparent sheets. Picture quality was assessed by vitiligo experts and medical interns. The intraclass correlation coefficients (ICCs) of the lesion size determined with the use of the UV-camera and the other techniques were hypothesized to be above 0.6. The ICCs between UV-photographs taken by the same physician and between two different physicians were also hypothesized to be above 0.6.

**Results:** A total of 31 lesions of 17 patients were included. Picture quality was assessed as good or very good for 100% of

the UV-camera, versus 26% for the classic camera. ICCs of the UV camera and the classic camera, drawing the lesions on graph paper and transparent sheets were respectively 0.984, 0.983 and 0.988. The ICC's of the intra-rater and inter-rater were 0.999 and 0.998 respectively.

**Conclusion:** The results of this study suggest that the use of a UV-camera for the assessment of vitiligo lesions improves picture quality and is valid and reliable.

## 12. THE ANTI-INFLAMMATORY POTENCY OF BIOLOGICS TARGETING TNF- $\alpha$ , IL-17A, IL-12/23 AND CD20 IN HIDRADENITIS SUPPURATIVA: AN EX VIVO STUDY

C.B. Ardon<sup>1\*</sup>, A.R.J.V. Vossen<sup>1\*</sup>, H.H. van der Zee<sup>1</sup>, E. Lubberts<sup>2</sup>, E.P. Prens<sup>1</sup>

Department of <sup>1</sup>Dermatology and <sup>2</sup>Department of Rheumatology/Immunology, Erasmus MC, Rotterdam

\* Shared first authorship

**Background:** Biologics targeting inflammatory mediators are able to clinically improve hidradenitis suppurativa (HS). However, their clinical efficacy shows great inter-patient variability in daily practice.

**Objective:** To investigate the anti-inflammatory potency of currently available biologics for the treatment of HS in an ex vivo skin culture system using lesional HS biopsies.

**Methods:** Lesional skin samples of ten HS patients and normal skin of five healthy controls were cultured ex vivo and exposed to prednisolone or biologics targeting TNF- $\alpha$ , IL-17A, IL-12p40/IL-23, or CD20, respectively adalimumab, infliximab, secukinumab, ustekinumab and rituximab. Real-Time quantitative PCR and cytokine bead arrays were used to measure the inhibitory effect of the biologics on cytokines and antimicrobial peptides (AMPs).

**Results:** The relative mRNA expression of all tested cytokines and AMPs was significantly downregulated by all anti-inflammatory agents ( $p < 0.0001$ ). The release of the pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A was significantly inhibited by adalimumab, infliximab, ustekinumab, prednisolone (all  $p < 0.0001$ ) and rituximab ( $p = 0.0071$ ), but not by secukinumab ( $p = 0.0663$ ). In addition, adalimumab, infliximab and prednisolone reduced the levels of a broader mix of individual cytokines than secukinumab, ustekinumab and rituximab.

**Conclusion:** This ex vivo study suggests that TNF- $\alpha$  inhibitors and prednisolone are the most powerful inhibitors of pro-inflammatory cytokines and AMPs in HS lesional skin, which is in accordance with our clinical experience in patients with HS.

## 13. IL-10 REGULATES SKIN THICKNESS AND SCALING IN IMIQUIMOD-INDUCED PSORIASIS-LIKE SKIN INFLAMMATION IN MICE

X. Xu<sup>1,2</sup>, E. Prens<sup>2</sup>, E. Florencia<sup>1,2</sup>, L. Boon<sup>3</sup>, P. Asmawidjaja<sup>1</sup>, A. Mus<sup>1</sup>, E. Lubberts<sup>1</sup>

Department of <sup>1</sup>Rheumatology and <sup>2</sup>Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam, <sup>3</sup>Bioceros, Utrecht

**Background:** Psoriasis is an autoimmune skin disease affecting around 0.6 to 3% of the whole population. Previously, we

established a psoriasis-like skin inflammation model in mice using topical application of imiquimod (IMQ). This model successfully re-captures critical features of acute psoriasis. Previous data suggested up-regulation of IL-10 during this model, but its role was not clear.

**Objective:** To investigate the role of IL-10 in IMQ-induced psoriasis-like skin inflammation.

**Methods:** Psoriasis-like skin inflammation was induced by topical application of Aldara. Mice were i.p. injected with anti-IL-10 or isotype control antibody. Skin inflammation was scored using a modified PASI score system. Inflammation and skin thickness were scored histologically. Gene expression and immune cells were analyzed using qPCR and flow cytometry, respectively.

**Results:** At day 10, both skin thickness and scaling were significantly higher after neutralizing IL-10 compared to isotype control. At days 5 and 10, H&E staining confirmed epidermal thickness was more prominent in anti-IL-10 group compared to isotype control, with more profound differences at day 10. Ki-67 staining showed more proliferation at the epidermal basal layer after neutralizing IL-10. Significantly more infiltration of neutrophils were found in skin at Day 10. In early phase (day5), IL-23/IL-17 pathway cytokines were more significantly up-regulated, while at late stage (day10), a significant upregulation were found in IL-19 and IL-24 expressions.

**Conclusion:** Our data suggest that IL-10 regulates skin thickness and scaling during psoriasis-like skin inflammation through dampening of the IL-23/IL-17 axis in early phase and reducing IL-19 and IL-24 expression at late stage.

#### 14. CUTANEOUS STAPHYLOCOCCUS PROFILING AT SPECIES LEVEL IN ATOPIC DERMATITIS BY SINGLE LOCUS SEQUENCE TYPING (SLST) MARKER DESIGN AND OLIGOTYPING FOR HIGH-RESOLUTION SEQUENCING-BASED MICROBIAL PROFILING

T.H.A. Ederveen<sup>1,2,3</sup>, J.P.H. Smits<sup>3</sup>, K. Hajo<sup>1</sup>, J. Boekhorst<sup>1,2</sup>, E.H.J. van den Bogaard<sup>3</sup>, P.L.J.M. Zeeuwen<sup>3</sup>, J. Schalkwijk<sup>3</sup>, S.A.F.T. van Hijum<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centre for Molecular and Biomolecular Informatics (CMBI), Radboudumc, Nijmegen, <sup>2</sup>NIZO food and health research, Ede, <sup>3</sup>Experimental Dermatology, Radboudumc, Nijmegen

**Background:** Single Locus Sequence Typing (SLST) marker gene sequencing has recently been described for down-to strain level identification of specific bacteria within a microbiota, such as on human skin. SLST fills the gap between cheap but coarse-grained 16S, and expensive but higher resolution shotgun metagenomics.

**Objective:** To build a workflow for finding suitable genome regions for SLST PCR primers, including a methodology for application of SLST and analysis of SLST sequencing data.

**Methods:** On a human cohort of healthy volunteers, and patients with atopic dermatitis (AD) lesions, we applied and validated the SLST method for high-resolution sequencing-based Staphylococcus profiling on skin. Skin microbiota samples were taken from the inner elbow, and 16S and SLST marker gene amplicons were mixed and sequenced by Illumina.

**Results:** We identified a suitable SLST candidate in the 30S

ribosomal protein S11 gene of Staphylococcus. This target was successfully validated, and allowed for 77.2% of Staphylococcus reads to be assigned to species-level or lower, in comparison to 5.9% for 16S. By SLST, we mainly identified taxa of *S. aureus* and *S. capitis*, which were significantly increased in AD, in comparison to taxa of *S. epidermidis* and a cluster of *S. haemolyticus / hominis*, which were associated with healthy skin.

**Conclusion:** We present TaxPhlAn, a new method that allows identification of bacteria down-to the strain level in complex environments. We demonstrated that for the cutaneous Staphylococcus genus, our SLST method enables profiling of its members at (sub)species level, and shows higher resolution than current 16S-based sequencing techniques.

#### 15. A SEMI-UNSUPERVISED MULTIVARIATE ALGORITHM FOR PROFILING AND MINING HIGH-DIMENSIONAL FLOW CYTOMETRY DATA IN PSORIATIC PATIENTS

P.C.M. Urbano<sup>1</sup>, J.M.P.A. van den Reek<sup>2</sup>, Y.A. Rodriguez Rosales<sup>1</sup>, L. Rosalia<sup>3</sup>, W. Alkema<sup>3</sup>, F. Hoentjen<sup>4</sup>, A. Körber<sup>5</sup>, W. Sondermann<sup>5</sup>, E. de Jong<sup>2</sup>, I. Joosten<sup>1</sup>, H.J.P.M. Koenen<sup>1</sup>

Department of <sup>1</sup>Laboratory Medicine, Laboratory Medical Immunology (LMI), <sup>2</sup>Dermatology, <sup>3</sup>Center for Molecular and Biomolecular Informatics (CMBI) and <sup>4</sup>Gastroenterology, Radboudumc, Nijmegen, <sup>5</sup>University Hospital Essen, UK Essen Clinic for Dermatology, Essen

**Background:** Flow cytometry has great potential for immune profiling of psoriasis. The current definition of diseases is mostly based on clinical manifestations but not on complex cellular and molecular interactions underlying disease pathology. Flow cytometry might provide disease associated immune profiles that support diseases stratification, efficient therapy selection and therapy monitoring.

**Objective:** Primary objective is to generate immune profiles in psoriasis patients based on peripheral blood immune cell subtypes using high dimensional flow cytometry combined with a semi-unsupervised multivariate algorithm tool.

**Methods:** Freshly drawn whole blood from healthy controls and psoriatic patients were collected, stained with five distinct 10-color flow cytometry panels that enable to characterize T-cell, B-cell, monocyte and NK-cell subsets as well as the T-helper cell profile, T-cell division status and in-depth regulatory T-cell composition. After measuring the samples by flow cytometry, the data was manually analyzed resulting in approximately 300 different immune cell subsets per individual. Next, we performed an unsupervised multivariate analysis and data mining by hierarchical clustering on principal component analysis (HCPC).

**Results:** Principal component analysis clearly demonstrated that psoriatic patients and healthy controls reveal differential clustering. Importantly the multivariate algorithm was capable to stratify the psoriatic patient cohort in four different clusters that each can be identified by different immune cell subtypes among which CD4+ regulatory T-cells and various T-helper cell subsets.

**Conclusion:** Our semi-unsupervised algorithm successfully enabled profiling and mining of high-dimensional flow

cytometry data obtained from psoriasis patients. The profiles might be applied for new stratification and personalized treatment strategies.

#### 16. FCERI-BEARING LEUKOCYTES IN RESPONSE TO OMALIZUMAB TREATMENT IN CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

M. Alizadeh Aghdam<sup>1</sup>, E.F. Knol<sup>1,2</sup>, M. van den Elzen<sup>1</sup>, C.F. den Hartog Jager<sup>1</sup>, H. van Os-Medendorp<sup>1</sup>, A.C. Knulst<sup>1</sup>, H.G. Otten<sup>2</sup>, H. Röckmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology/Allergology and <sup>2</sup>Laboratory of Translational Immunology, UMC Utrecht

**Background:** The exact pathogenesis of chronic spontaneous urticaria (CSU) and the mechanism of action of omalizumab in CSU remains unclear.

**Objective:** In this study we assessed the responsiveness and FcεRI expression on various subsets of leukocytes in patients with CSU prior to and during treatment with omalizumab.

**Methods:** In this monocenter prospective cohort study 30 CSU patients were treated with 6 administrations of 300 mg omalizumab every four weeks followed by a follow-up period of 12 weeks. The portion of basophils, monocytes, dendritic cells (DC) at several time points in blood samples were analyzed. FcεRI expression was measured at the same time points, as well as FcεRI- and C5a-induced basophil degranulation. Results were related to the urticaria activity score (UAS7) after omalizumab treatment.

**Results:** We demonstrated a prominent reduction of FcεRI on basophils and plasmacytoid dendritic cells during omalizumab treatment, persisting after three months of discontinuation of treatment. Baseline level and treatment response of FcεRI expression was not related to clinical response after omalizumab. Omalizumab treatment led to an increased percentage of basophils in blood. Anti-IgE induced basophil degranulation increased during treatment while a simultaneous decrease in C5a mediated degranulation was demonstrated indicating a differential effect on basophil responsiveness. Baseline levels of degranulation was not different in omalizumab responders versus non-responders, however non-responders showed a stronger increase.

**Conclusions:** Level of FcεRI expression, Anti-IgE and C5a induced degranulation and basophil number change significantly due to omalizumab treatment in patients with urticaria. None of the markers at baseline could predict therapy efficiency.

#### 17. A COMBINATION OF SERUM BIOMARKERS TARC, IL-22, AND sIL-2R ACCURATELY PREDICTS DISEASE SEVERITY IN ATOPIC DERMATITIS PATIENTS TREATED WITH CYCLOSPORIN A OR DUPILUMAB

D. Bakker<sup>1</sup>, J. Drylewicz<sup>2</sup>, L. Ariens<sup>1</sup>, J. van der Schaft<sup>1</sup>, B. Giovannone<sup>1</sup>, M. de Bruin-Weller<sup>1</sup>, S. Nierkens<sup>2</sup>, F. van Wijk<sup>2</sup>, D.J. Hijnen<sup>1,3</sup>, J. Thijs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergology, UMC Utrecht,

<sup>2</sup>Laboratory of Translational Immunology, Utrecht, <sup>3</sup>Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam

**Background:** Serum biomarkers offer an objective outcome measure for disease severity in atopic dermatitis (AD). A combination of serum biomarkers TARC, IL-22 and sIL-2R as a signature (predicted EASI) offers an objective measurement tool for disease severity in AD patients treated with topical steroids.

**Objective:** To validate the predicted EASI (p-EASI) in AD patients treated with Cyclosporin A (CsA) and dupilumab.

**Methods:** In a retrospective study, 26 AD patients (median age 39, InterQuartileRange (IQR) 23-52, 20 male) treated with CsA (approximately 4-5mg/kg/day) were included. In a prospective study 25 AD patients (median age 44, IQR 19-79, 15 male) treated with Dupilumab 600mg were included. Disease severity was assessed by EASI and serum was collected before start of treatment, after 3 weeks of CsA treatment and after 4,8,12 and 16 weeks of dupilumab treatment. Serum biomarkers TARC, IL-22, and sIL-2R were measured by luminex.

**Results:** EASI and p-EASI scores highly correlated in CsA ( $r=0.71$ ,  $p<0.0001$ ) and dupilumab treated patients ( $r=0.65$ ,  $p<0.0001$ ). The difference between median EASI and p-EASI before treatment was 0.9 (IQR-6.6-7.4) in CsA, and -3.0 (IQR-11.3-0.4) in dupilumab treated patients. After CsA treatment the median difference was -0.2 (IQR-3.4-2.3) and after 16 weeks of dupilumab treatment -0.8 (IQR-4.7--0.2). Decrease in TARC preceded decrease in EASI scores in dupilumab treated patients.

**Conclusion:** A combination of serum biomarkers TARC, IL-22, and sIL-2R accurately predicts disease severity in AD patients treated with topical steroids, cyclosporin A, or dupilumab. Additionally, serum TARC levels may be used to predict treatment effect of dupilumab.

#### 18. STANDARDIZED FLOW CYTOMETRY (EUROFLOW) DEMONSTRATES DIFFERENT FUNCTIONAL RELATED PHENOTYPES TO SÉZARY SYNDROME CELLS

S. Najidh<sup>1</sup>, A.J. van der Sluijs-Gelling<sup>2</sup>, W.H. Zoutman<sup>1</sup>, C.P. Tensen<sup>1</sup>, T.H. van Hall<sup>3</sup>, M.H. Vermeer<sup>1</sup>, J. Almeida<sup>4</sup>, J.J.M. van Dongen<sup>2</sup>

Department of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Immunohematology and <sup>3</sup>Oncology, LUMC, Leiden, <sup>4</sup>University of Salamanca, Salamanca, Spain

**Background:** Sézary syndrome (Sz) is an aggressive type of Cutaneous T-cell Lymphoma. Sézary cells (SCs) are generally considered as CD4+ central memory (TCM) cells of T-helper (Th)2-type subset. However, these cells remain incompletely characterized and discriminatory monitoring tools are lacking for their identification.

**Objective:** Therefore, our goal was to identify the immunophenotypic profiles of SCs and to investigate their expression of characteristic maturation and T-helper subset markers to increase our general understanding of the disease.

**Methods:** We applied fully standardized flow cytometric protocols as developed by EuroFlow Consortium on blood samples from 9 Sz patients using 27 immunophenotypic markers included in three antibody panels. Consecutively, SCs were identified (using CD3, CD4), characterized (CD26, CD2, CD7, and CD28) and classified according to maturation (CD45RA, CD27, and CD62L) and differentiation (CXCR3, CCR4, CCR6, and CCR10) subsets.

**Results:** CD3dim/bright, CD26-/dim, and CD2-/dim were the most commonly observed immunophenotypic aberrancies, followed by CD7-/dim and CD28+/bright. We observed that SCs were of Naïve-like, TCM, and Peripheral Memory origin and mostly shared overexpression of chemokine receptor (CCR) 4 which is preferentially expressed on Th2 differentiated CD4+ T cells. Nevertheless, in the majority of samples (7 out of 9) SCs showed co-expression of additional chemokine receptors, mostly resembling Th17 (CCR4+CCR6+) and Th22 (CCR4+CCR6+CCR10+) T-helper subsets. Interestingly, we observed overlapping but sometimes diverse phenotypic profiles within one patient, showing intra-patient dynamics in SC differentiation.

**Conclusion:** Here, we demonstrated distinct phenotypic profiles in Sz reflecting SC heterogeneity which is suggestive of a more inter- and intratumor heterogeneous nature of the disease than previously appreciated.

#### 19. OVEREXPRESSION OF SELF-TOLERANCE PROTEIN PD-1 IS EPIGENETICALLY REGULATED IN SÉZARY SYNDROME

W.H. Zoutman, S. Najidh, C.P. Tensen, M.H. Vermeer  
*Department of Dermatology, LUMC, Leiden*

**Background:** Sézary syndrome (SS) is an aggressive type of cutaneous T-cell lymphoma. Recently, we discovered that the methylome of SS is highly disturbed, resulting in global hypomethylation and gene-specific promoter hypermethylation. Previously, we identified a novel panel of highly sensitive and specific diagnostic DNA methylation biomarkers using genome-wide methylation array data in combination with a stringent analysis. Other studies suggested that several mainstream SS biomarkers (CD26, CD7, PLS3) are regulated by DNA methylation.

**Objective:** In this study we explored the same methylation array data, albeit with lower stringency, to reveal and/or confirm possible epigenetic regulation of 15 established SS markers.

**Methods:** We collected peripheral blood from 40 SS patients, 15 benign erythroderma patients and 10 healthy controls. Initially, a representative part of samples was analysed for aberrant methylation using Infinium 450K beadchips. For independent confirmation, methylation specific melting curve analysis was used. Epigenetic regulation was investigated by qPCR, flow cytometry and immunohistochemical staining.

**Results:** Aberrant methylation patterns were discovered for SS markers CD26, CD7, PLS3 (hypermethylated) and PD-1 (hypomethylated). The strongest correlation between aberrant methylation and epigenetic regulation was observed for PD-1. This protein was consistently expressed in patients of which hypomethylation of corresponding gene promoter was demonstrated.

**Conclusion:** We discovered that upregulation of self-tolerance protein, PD-1, is highly correlated with hypomethylation of corresponding gene promoter in SS. Administration of anti-PD-1 drugs like Nivolumab might be a helpful treatment option for SS. In addition, use of demethylation agents should be evaluated considering possible reexpression of immune checkpoint molecules like PD-1.

#### 20. IFNG AND HYPOXIA CO-STIMULATE PDL1 EXPRESSION IN MELANOMA CELLS, INDEPENDENT OF HIF1

W.J. Bakker, A. van Duijn, K.J. Willemsen, R.M. Luiten  
*Department of Dermatology, Cancer Center Amsterdam, Department of Medical Biology, Amsterdam UMC, location AMC, Amsterdam*

**Background:** The immune system can protect against cancer initiation and progression. However, cancer cells have developed mechanisms to escape immune surveillance. One mechanism is the upregulation of the immune inhibitory molecule programmed death ligand 1 (PDL1) on their cell surface, which binds programmed cell death protein 1 (PD1) on activated immune cells to inactivate these cells. PD1/PDL1 targeting therapies (e.g. nivolumab) have been established for the treatment of melanoma. Yet, not all PDL1 positive tumors respond to aPD1-therapy, while PDL1-negative tumors sometimes do. Therefore a better understanding of the role of PDL1 expression and function in the tumor microenvironment (TME) is needed. Interferon-gamma (IFNg), a cytokine secreted by activated T (and other) immune cells, is a key transcriptional inducer of PDL1. Notably, recent studies report that hypoxia via HIF factors can also induce PDL1 expression in cancer cells.

**Objective:** In this study we aim to explore the regulation of PDL1 by hypoxia (HIF1) alone, and in combination with IFNg, as both factors are present in the TME.

**Methods:** We used a panel of human and murine melanoma cell lines to evaluate PDL1 mRNA (qPCR) and protein (flow cytometry) expression in response to hypoxia, IFNg, the HIF1 stabilizing compound DFO, or a combination thereof.

**Results & Conclusions:** Our observations reveal that hypoxia alone does not induce mRNA or protein PDL1 expression, but does significantly enhance IFNg stimulation of PDL1 mRNA expression in some cell lines. Intriguingly, lentiviral knockdown of HIF1a did not rescue hypoxic enhancement of IFNg-induced PDL1 expression.

#### 21. ASSOCIATIONS OF EARLY LIFE ENVIRONMENTAL EXPOSURES AND GENETIC RISK FACTORS WITH ECZEMA PHENOTYPES. THE GENERATION R STUDY

C. Hu<sup>1,2,3</sup>, I. Duijts<sup>3,4</sup>, N.S. Erler<sup>5</sup>, N.J. Elbert<sup>1,2</sup>, C. Piketty<sup>6</sup>, V. Bourdès<sup>6</sup>, S. Blanchet-Réthoré<sup>6</sup>, J.C. de Jongste<sup>3</sup>, S.G.M.A. Pasmans<sup>2</sup>, J.F. Felix<sup>1,7,8</sup>, T. Nijsten<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Generation R Study Group, Erasmus MC, Rotterdam, <sup>2</sup>Department of Dermatology, <sup>3</sup>Pediatrics, Division of Respiratory Medicine and Allergology, <sup>4</sup>Pediatrics, Division of Neonatology and <sup>5</sup>Biostatistics, Erasmus MC, Rotterdam, <sup>6</sup>CUTIS (Clinical Unit for Tests and Imaging of Skin), Evaluation Department, Nestlé Skin Health/Galderma Research and Development, Sophia-Antipolis, France, <sup>7</sup>Department of Pediatrics and <sup>8</sup>Epidemiology, Erasmus MC, Rotterdam

**Background:** Childhood eczema is variable in onset and persistence.

**Objective:** To identify eczema phenotypes during childhood, and their associations with early life environmental and genetic factors.



**Methods:** In this study among 5,297 children of a multi-ethnic population-based prospective cohort study, phenotypes based on parental-reported physician-diagnosed eczema from age 6 months until 10 years were identified using latent class growth analysis. Information on environmental factors was obtained by postal questionnaires. Four filaggrin mutations were genotyped and a risk score was calculated based on 30 genetic variants. Weighted adjusted multinomial models were used for association analyses.

**Results:** We identified five eczema phenotypes: never (76%), early (8%), mid- (6%) and late transient (8%), and persistent eczema (2%). Nulliparity, parental history of eczema, allergy or asthma, late onset and persistent wheezing were associated with increased risks of early transient and persistent eczema (odds ratio (95% confidence interval): range 1.37 (1.07,1.74) and 3.38(1.95, 5.85)), male sex with early transient eczema (1.49 (1.18,1.89) and Non-European with late transient (1.35 (1.03,1.78)) and persistent eczema (1.76 (1.10, 2.82)). Maternal education, breastfeeding, day care attendance and pet exposure were not associated with any eczema phenotype. Children with a filaggrin mutation or additional risk alleles had increased risks of early and late transient and persistent eczema (range 1.07 (1.02,1.12) and 2.21 (1.39, 3.50)). Most effect estimates did not materially change when adjusted for environmental and genetic factors.

**Conclusion:** Five eczema phenotypes were identified in a multi-ethnic pediatric population with limited differences in risk profiles, except for sex and ethnicity.

## 22. THE EFFECT OF ALK5 INHIBITION ON DIFFERENT FIBROBLAST POPULATIONS IN HYPERTROPHIC SCARS

R. Raktoe<sup>1</sup>, M. Rietveld<sup>1</sup>, L. van Haasterecht<sup>2,5</sup>, N. Antonovaite<sup>2</sup>, M. Kruithof-de Julio<sup>3,4</sup>, M. Groot<sup>2</sup>, P. van Zuijlen<sup>5</sup>, R. van Doorn<sup>1</sup>, A. EL Ghalbzouri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, LUMC, Leiden, <sup>2</sup>Biophotonics and Medical Imaging, VU University, Amsterdam, <sup>3</sup>Department of Urology, LUMC, Leiden, <sup>4</sup>Department of Urology, University of Bern, Switzerland, <sup>5</sup>Department of Plastic, Reconstructive and Hand Surgery, Amsterdam UMC, location VUmc

**Background:** Hypertrophic scars (HTS) are characterized by an overabundance of myofibroblasts, which contributes to excessive production of extracellular matrix, and severe contraction of HTS's. Furthermore, high expression of parallel aligned collagen bundles increases stiffness of the scar. TGF- $\beta$  signalling plays a key role in the differentiation and activity of myofibroblasts. Previous studies have shown that inhibition of TGF- $\beta$  receptor I (TGF $\beta$ RI) in fibrotic diseases such as Dupuytren's disease, results in a significant reduction of the fibrotic load. Furthermore, investigating the effect of TGF $\beta$ RI inhibition on the different fibroblast subpopulations in HTS is needed. It has been proposed that papillary fibroblasts, as opposed to reticular fibroblasts, exhibit anti-fibrotic properties.

**Objective:** To investigate the effect of exon skipping of ALK5 (TGF $\beta$ RI) on different fibroblast populations in HTS.

**Methods:** HTS-derived fibroblasts were used to set up monocultures, contraction models and fibroblast-derived matrix (FDM) models. In order to induce exon skipping, antisense

oligonucleotides (AON's) targeting ALK5 were supplemented to the culture medium of the models. Pharmacological ALK5 inhibition was performed using SB431542.

**Results:** Our data demonstrate that ALK5 inhibition has a differential effect on fibroblast subtypes in HTS. In addition, ALK5 inhibition showed to reduce contraction of collagen lattices. Furthermore, multi-photon imaging and nanoindentation showed that ALK5 inhibition affects collagen rearrangement and stiffness of FDM's.

**Conclusion:** Fibroblasts that show papillary-like features gain pre-eminence when influenced by exon skipping of ALK5. Furthermore, exon skipping affects collagen rearrangement and stiffness in FDM's. Altogether, this could open a therapeutic window for the treatment of HTS.

## 23. IL-4 AND IL-13 DISCOVERED AS DIRECT KERATINOCYTE MITOGENS – IMPLICATIONS FOR EPIDERMAL HYPERPROLIFERATION IN PSORIASIS AND ATOPIC DERMATITIS

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

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

**Background:** Atopic dermatitis (AD) and psoriasis are multifactorial inflammatory skin diseases characterized by accelerated keratinocyte proliferation, called hyperproliferation, leading to epidermal acanthosis (hyperplasia) and excessive skin scaling. Several factors such as cytokines, chemokines and other soluble factors, derived from keratinocytes or immune cells, have been proposed as inducers of proliferation (mitogens). However, clear evidence pinpointing to specific keratinocyte mitogens is yet lacking, and therefore the mechanism of hyperproliferation in AD and psoriasis is still under debate.

**Objective:** We aimed to investigate the potential of diverse candidate factors for directly inducing keratinocyte hyperproliferation in vitro.

**Methods:** Three-dimensional (3D) human epidermal equivalents (HEEs) were stimulated with soluble factors in a dose range and proliferation was analyzed by morphology (measurement of epidermal thickness) and immunohistochemistry (Ki67, 5-ethynyl-2'-deoxyuridine (EdU) labeling). Moreover, morphological features like apoptosis, spongiosis, and epidermal differentiation were analyzed.

**Results:** We found that T-helper 2 (Th2) cytokines interleukin-4 (IL-4) and interleukin-13 (IL-13) directly increase keratinocyte proliferation in our organotypic HEE model, as witnessed by increased expression of Ki67 and high incorporation rates of EdU. Blocking of the IL-4 receptor signaling cascade with Dupilumab reversed these effects and normalized epidermal proliferation.

**Conclusion:** We here show that IL-4 and IL-13 are epidermal mitogens directly inducing keratinocyte proliferation in vitro. Both cytokines are well described important regulators in AD and have also been shown to be elevated in psoriasis. Therefore, our study implicates an important role and potential therapeutic target for IL-4 and IL-13 in chronic hyperproliferative disorders like psoriasis and atopic dermatitis.

## 24. DECREASED EXPRESSION OF KERATIN 9 AND 14 IN HYPERKERATOTIC PALMAR HAND ECZEMA

K. Politiek, H.H. Pas, G.F.H. Diercks, M.C Bolling, M.L.A. Schuttelaar

Department of Dermatology, UMCG, Groningen

**Background:** Hyperkeratotic palmar hand eczema (HHE) is a clinical subtype of eczema with typically sharply bordered hyperkeratosis on the palms. The pathophysiology of HHE is largely unknown. Objective: To investigate the expression of keratins, epidermal barrier proteins and adhesion molecules in lesional and non-lesional HHE skin compared to palmar skin of healthy controls.

**Methods:** Palmar skin biopsies (lesional and non-lesional skin) were obtained from seven HHE patients and two healthy controls. Immunofluorescence (IF) staining for keratin (K) 1, 2e, 6, 9, 10, 14, 16, 17, desmoglein-1, desmoglein-3, plakophilin-1, plakoglobin, desmoplakin, filaggrin, loricrin, involucrin and corneodesmosin was performed on all samples. The staining pattern and intensity were examined by two independent observers (K.P and H.H.P).

**Results:** Periodic acid–Schiff (PAS) stainings of lesional skin confirmed the diagnosis HHE. IF stainings showed a significant reduction or absence of K9 and K14 in lesional skin. There was a significant up-regulation of K6, K16, and K17 in lesional skin compared to non-lesional and healthy skin. Moreover, desmoglein-3 showed a panepidermal pattern in lesional skin (only basal expression in control). Other keratins, epidermal barrier proteins and adhesion molecules did not show significant differences between lesional, non-lesional and healthy skin.

**Conclusion:** Preliminary results demonstrated a remarkable reduction/absence of K9 and K14 in lesional skin of patients with HHE which might contribute to the underlying pathogenesis of HHE. Additional immunofluorescence data on other palmoplantar differentiation diseases like psoriasis and hereditary keratodermas to compare, as well as genetic analysis (RNA, DNA) could help in elucidate the pathogenesis of HHE.

## 25. INCORPORATION OF HAIR FOLLICLES INTO RECONSTRUCTED HUMAN SKIN

I. Vahav<sup>3</sup>, L. van den Broek<sup>3,4</sup>, M. Thon<sup>3</sup>, H. Monsuur<sup>3</sup>, S. Spiekstra<sup>3</sup>, B. Atac<sup>1,2</sup>, R.J. Scheper<sup>4</sup>, G. Lindner<sup>1,2</sup>, U. Marx<sup>1</sup>, S. Gibbs<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>TissUse GmbH, Berlin, Germany, <sup>2</sup>Technische Universität Berlin, Department of Biotechnology, Berlin, Germany, <sup>3</sup>Department of Molecular Cell Biology and Immunology, Amsterdam UMC, location VUmc, <sup>4</sup>A-Skin BV, Amsterdam <sup>5</sup>Department of Oral Cell Biology, Academic Centre for Dentistry Amsterdam (ACTA), University of Amsterdam and Vrije Universiteit Amsterdam

**Background:** The hair follicle plays a critical role in thermal regulation, physical protection, dispersion of sweat and sebum, sensory and tactile functions and social interactions. Although human skin models have shown to be a promising tool for in vitro studies with the potential to replace animal

testing, there is no model that includes the hair follicle. Skin models that closely represent human skin physiology and incorporate the hair follicle are required for basic research, modeling skin disease and in vitro drug testing.

**Objective:** To determine whether neopapillae spheroids, mimicking follicular papillae, can be incorporated into reconstructed human skin and to determine whether they have hair follicle-inductive potential in vitro.

**Methods:** Dermal papilla cells were isolated from human hair follicles, expanded and used to reconstruct self-aggregated neopapillae spheroids. Neopapillae were incorporated into a bilayered skin substitute (reconstructed epidermis on a fibroblast-populated hydrogel) and cultured air-exposed to promote epidermal stratification.

**Results:** Notably, neopapillae within the collagen hydrogel stimulated epidermal downgrowth resulting in engulfment of the neopapillae sphere within 10 days of air-exposed culture. Our results indicate, that epidermal invagination might be a response to a local chemotactic gradient generated by underlying neopapillae, demonstrating the native behavioural characteristics of epidermal-dermal interactions in the initial stages of hair follicle morphogenesis.

**Conclusions:** Reconstructed human skin containing neopapillae with hair follicle-inductive properties can be constructed in vitro thus providing a promising new tool for investigating human hair follicle formation and related hair diseases in vitro.

## 26. FIRST EXPERIENCE OF DUPILUMAB IN ATOPIC DERMATITIS PATIENTS TREATED IN DAILY PRACTICE: 16-WEEK EVALUATION OF CLINICAL EFFECTIVENESS AND SERUM BIOMARKERS

L.F.M. Ariëns<sup>1</sup>, D.S. Bakker<sup>1</sup>, M.L. Schuttelaar<sup>2</sup>, J.L. Thijs<sup>1</sup>, D. Balak<sup>1</sup>, M. Romijn<sup>2</sup>, T. Kouwenhoven<sup>3</sup>, M. Kamsteeg<sup>3</sup>, B. Giovannone<sup>1</sup>, J. Drylewicz<sup>4</sup>, F. van Wijk<sup>4</sup>, S. Nierkens<sup>5</sup>, J. van der Schaft<sup>1</sup>, M.S. de Bruin-Weller<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergology, UMC Utrecht,

<sup>2</sup>Department of Dermatology, UMCG, Groningen, <sup>3</sup>Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen, <sup>4</sup>Laboratory of Translational Immunology, Utrecht <sup>5</sup>U-DAIR, UMC Utrecht

**Introduction:** Dupilumab has shown promising results in phase III trials and has recently been approved for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis (AD) in adults. At this moment, daily practice data on dupilumab treatment are lacking.

**Objective:** To study the effect of 16 weeks treatment with dupilumab on clinical efficacy, serum biomarkers (and peripheral blood T-cell skewing) in adult patients with moderate-severe AD in daily practice.

**Methods:** Data were extracted from the Bioday registry. 16-weeks clinical effectiveness of dupilumab was expressed as number of patients achieving EASI-50, EASI-75) as well as patient reported outcomes measures (POEM, DLQI, NRS-itch). 29 biomarkers representing different disease pathways were measured in 35 patients treated with dupilumab without concomitant use of oral immunosuppressive drugs at 5 different time points (baseline, 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks and 16 weeks).

**Results:** In total, 105 patients treated with dupilumab in daily practice were included. At week 16, the mean percent change in EASI score was 72%. The EASI-50 and EASI-75 were achieved by 87(85%) and 59(58%) patients after 16 weeks of treatment. The most reported side effect were conjunctivitis in 39(37%) and eosinophilia in 67(65%) patients. Dupilumab significantly decreased type 2 and severity serum biomarkers including, CCL17(TARC), CCL18(PARC), periostin and IL-22.

**Conclusion:** Treatment with dupilumab improved disease severity and significantly suppressed Th2 and severity related serum biomarkers in patients with very difficult-to-treat AD in a daily practice setting.

## 27. GOBLET CELL SCARCITY AND CONJUNCTIVAL INFLAMMATION DURING TREATMENT WITH DUPILUMAB IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

D.S. Bakker<sup>1\*</sup>, L.F.M. Ariens<sup>1\*</sup>, C. van Luijk<sup>2</sup>, D.M.W. Balak<sup>1</sup>, J.L. Thijs<sup>1,4</sup>, J. van der Schaft<sup>1</sup>, M.L.A. Schuttelaar<sup>3</sup>, E.F. Knol<sup>1,4</sup>, Y. Vercoulen<sup>4</sup>, M.R. van Dijk<sup>5</sup>, F. van Wijk<sup>4\*</sup>, M.S. de Bruin-Weller<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>National Expertise Center for Atopic Dermatitis, Department of Dermatology and Allergology, UMC Utrecht, <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, UMC Utrecht, <sup>3</sup>Department of Dermatology, UMCG, Groningen, <sup>4</sup>Laboratory of Translational Immunology, UMC Utrecht, <sup>5</sup>Department of Pathology, UMC Utrecht

\*These authors contributed equally to this work

**Background:** Dupilumab, a human monoclonal antibody targeting the interleukin-4 receptor alpha subunit and thereby inhibiting the signals of interleukin-4 and interleukin-13 has shown very promising efficacy results in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis (AD). However, relatively high rates of conjunctivitis have been reported during dupilumab treatment. The pathomechanism underlying the development of conjunctivitis during dupilumab treatment has not yet been clarified.

**Objective:** To describe the clinical and histopathological characteristics of conjunctivitis during dupilumab treatment in AD patients.

**Methods:** In this case series AD patients developing an ophthalmologist-confirmed conjunctivitis during dupilumab treatment were included for further analysis. In all patients complete standardized ophthalmological examination and a diagnostic conjunctival biopsy was performed. Immunohistochemical analysis of conjunctival biopsies was performed by an experienced ophthalmological pathologist.

**Results:** A total of six patients were included. The severity of dupilumab-related conjunctivitis ranged from mild to severe. Conjunctival biopsies revealed scarcity of intraepithelial goblet cells accompanied by a T-cell (especially CD4+) and eosinophilic infiltrate in the conjunctival stroma.

**Conclusion:** Our findings indicate that dupilumab-related conjunctivitis is marked by goblet cell scarcity in the conjunctival epithelium accompanied by a T-cell and eosinophilic infiltrate. More insight in the functional T cell profile and activation status of eosinophils is necessary to further clarify the underlying pathomechanism of conjunctivitis during dupilumab treatment in AD patients.

## 28. HUMAN CENTRAL MEMORY T CELLS GENERATE SUPERIOR NUMBERS OF RESIDENT MEMORY T CELLS IN SKIN

T.R. Matos<sup>1,2</sup>, A. Gehad<sup>2</sup>, J.E. Teague<sup>2</sup>, B. Dyring-Andersen<sup>2</sup>, C.H. Yang<sup>2</sup>, J.T. O'Malley<sup>2</sup>, R. Watanabe<sup>2</sup>, T.S. Kupper<sup>2</sup>, R.A. Clark<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Amsterdam UMC, location AMC, Amsterdam, <sup>2</sup>Department of Dermatology, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

**Background:** Resident memory T cells (TRM) are critical in defending peripheral tissues but the precursor cells that give rise to TRM have not been yet studied.

**Objective:** We studied the ability of three circulating human memory T cell subsets (Central memory T cells (TCM, CCR7+/CD62L+), effector memory T cells (TEM, CCR7-/CD62L-) and migratory memory T cells (TMM, CCR7+/CD62L-) to generate TRM in vitro and in vivo in human-engrafted-mice.

**Methods:** For in vitro studies, flow-sorted human memory T cell subsets were stimulated and cultured for one week on human keratinocytes and cells were immunostained for the TRM markers CD69 and CD103. To evaluate the ability of human T cell subsets to give rise to TRM in vivo, we utilized a human-engrafted-mouse-model in which NSG mice are grafted with neonatal human foreskin, a tissue that lacks T cells, and infused i.v. with allogeneic T cells.

**Results:** TEM had the highest rate of conversion to both CD69+ and CD103+ expressing T cells in vitro and TCM had the lowest conversion frequency, with an intermediate frequency for TMM. In vivo, TEM also had the higher conversion rate to TRM in skin. However, TCM persisted longer in the circulation, repopulated the other T cell subsets (TMM and TEM) and accumulated within the skin in higher numbers, giving rise to significantly higher numbers of TRM.

**Conclusion:** Our studies suggest that TCM can provide long lasting immunity in both the circulating and tissue compartments, making them an ideal candidate for adoptive immunotherapy for cancers and infections.

## 29. IN VITRO LYMPHOCYTE PROLIFERATION TEST (LPT) FOR NICKEL USING CFSE AND AUTOLOGOUS SERUM

N.P.J. de Graaf<sup>1,2,5</sup>, S. Roffels<sup>5</sup>, C.J. Kleverlaan<sup>4</sup>, H.J. Bontkes<sup>3,5</sup>, S. Gibbs<sup>2,5</sup>, T. Rustemeyer<sup>1</sup>, A.J. Feilzer<sup>4</sup>

Department of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Molecular Cell Biology and Immunology and <sup>3</sup>Clinical Chemistry, Medical Immunology Laboratory, Infection & Immunity, Amsterdam UMC, location VUmc, Amsterdam, Department of <sup>4</sup>Dental Materials Science and <sup>5</sup>Department of Oral Cell Biology, Academic Centre for Dentistry Amsterdam (ACDA), University of Amsterdam and Vrije Universiteit Amsterdam, MOVE Research Institute Amsterdam

**Background:** The gold standard for the diagnosis of allergic hypersensitivity is patch testing (PT). However, PT has only been validated for epidermal antigen contact and several metals give unreliable results. The alternative is the lymphocyte proliferation test (LPT) using tritiated thymidine, which is promising but requires radioactive material and is still being

optimized. Flow cytometric evaluation of lymphocyte proliferation by carboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE) overcomes the above limitations but optimal conditions are not known.

**Objective:** Investigate the diagnostic potential of flow cytometric evaluation by CFSE for nickel (Ni) hypersensitivity using various test protocols.

**Methods:** Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of Ni allergic patients and healthy controls were collected, labeled with CFSE and cultured for 7 days with serum (heat inactivated (HI) human pooled serum (HPS)/autologous serum (HI)/autologous serum) in the absence or presence of NiSO<sub>4</sub> and skewing cytokines. The stimulation index (SI) was calculated. The results were evaluated against the patients history of nickel allergy combined with the PT.

**Results:** The mean proliferation response and SI of CD4<sup>+</sup> cells in Ni allergic patients was significantly higher using autologous serum compared to HPS-HI or autologous serum-HI. The use of autologous serum without skewing resulted in the best diagnostic values. Addition of Th-2 skewing improved the diagnostic values in HPS supplemented tests.

**Conclusion:** Flow cytometric LPT by CFSE dilution is a promising method for detecting Ni sensitization. The test protocol using autologous serum without skewing resulted in the best diagnostic values and should be further evaluated for the in vitro diagnosis of metal allergies.

### 30. TOLL-LIKE RECEPTOR SIGNALING IN ORAL MUCOSA EXPOSED TO COMMENSAL AND PATHOGENIC BIOFILMS IN VITRO

L. Shang<sup>1</sup>, D. Deng<sup>1</sup>, J.K. Buskermolen<sup>2</sup>, M.M. Janus<sup>1</sup>, B.P. Krom<sup>1</sup>, S. Roffel<sup>2</sup>, W. Crielaard<sup>1</sup>, S. Gibbs<sup>2,3</sup>

Department of <sup>1</sup>Preventive Dentistry and <sup>2</sup>Oral Cell Biology, Academic Centre for Dentistry Amsterdam (ACTA), University of Amsterdam and Vrije Universiteit Amsterdam, <sup>3</sup>Department of Molecular Cell Biology and Immunology, Amsterdam UMC, location VUmc, Amsterdam

**Background:** Toll-like receptors (TLRs) play important roles in maintaining host-microbe homeostasis in the oral cavity. Although pathogens are classically known for triggering inflammation via TLRs, emerging evidence suggests that many commensal bacteria can also exploit the TLR pathway to the hosts benefit. However, how TLRs react to these oral microbial communities, rather than to single bacterial species has not yet been studied.

**Objective:** To investigate the influence of multi-species commensal and pathogenic biofilm on TLR signaling in a reconstructed human gingiva model.

**Methods:** RHG (reconstructed gingiva epithelium on a fibroblast populated hydrogel) were topically exposed to three different multi-species biofilms (commensal, gingivitis and cariogenic) for a 24-hours. Hereafter, RHGs were processed for (immune)histochemical staining (HE, Ki-67); RNA and protein were isolated for a TLR transcript array and western blotting analysis; and the presence of biofilm was detected by FISH (Fluorescence in situ hybridization) staining.

**Results:** FISH showed the presence of biofilm bacteria rRNA on the surface of RHG. RHG viability was not effected by biofilm

exposure. The commensal biofilm activated TLR signaling more than gingivitis or cariogenic biofilms. Key genes involved in MyD88 dependent and independent TLR downstream pathways were more up-regulated by the commensal biofilm than pathogenic biofilms. The biofilms differentially induced TLR protein expression.

**Conclusion:** Commensal and pathogenic biofilms affect TLR expression and the downstream signaling differently. Furthermore, the strong response of RHG to multi-species commensal biofilm indicates that TLR signaling pathways may be exploited for maintaining oral host-microbe homeostasis.

### P1. DEVELOPMENT OF AN IN VITRO GENERATED HUMAN MELANOMA MODEL AS A RESEARCH PLATFORM FOR THERAPEUTIC TESTING

J.L.A. Burm<sup>1</sup>, E. Michielon<sup>1</sup>, T. Waaijman<sup>1</sup>, T.D. de Gruij<sup>3</sup>, S. Gibbs<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Molecular Cell Biology and Immunology, Amsterdam UMC, location VUmc, Amsterdam, <sup>2</sup>Department of Oral Cell Biology, Academic Centre for Dentistry Amsterdam (ACTA), University of Amsterdam and Vrije Universiteit Amsterdam, <sup>3</sup>Department of Medical Oncology, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam UMC, location VUmc, Amsterdam Infection & Immunity Institute, Amsterdam UMC, location AMC, Amsterdam

**Background:** Validation of novel therapies against cancers, such as melanoma, requires models that reflect the human physiology and immune response. However, the current use of humanized animal models is associated with high costs and low prediction of success in clinical trials, while 2D cultures do not accurately reflect the complex tumor microenvironment. There is thus a need for improved in vitro melanoma models to facilitate development of therapies.

**Objective:** To establish a robust in vitro melanoma model to investigate tumor formation and progression overtime.

**Methods:** Melanoma skin equivalents (MSEs) were constructed by co-seeding melanoma cells and keratinocytes onto a fibroblast-populated dermal equivalent followed by culture in air-lifted conditions for up to 6 weeks. (Immuno)histochemical staining was used to identify tumor cells and culture supernatants were used to detect cytokines (ELISA).

**Results:** Tumor nests developed overtime at the epidermal-dermal junction, and spread towards the dermis, disrupting the basement membrane. These features resemble the initial stages of invasive melanoma in humans. Moreover, cytokines IL-10, CXCL-10, and M-CSF were found to be upregulated in MSEs compared to the healthy controls, illustrating the complex balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in melanoma.

**Conclusion:** Melanoma progression could be followed for up to 6 weeks, demonstrating that the developed MSE model can be used for research on tumor development, melanoma and skin cell interaction, and immune cell infiltration. In the future, the described model will also provide an in vitro tool for preclinical testing of novel therapeutics and brings us one step closer towards personalized medicine.



## P2. USE OF SYSTEMIC TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC PRURITUS: A SURVEY AMONG DERMATOLOGISTS IN THE NETHERLANDS

T.A. Kouwenhoven, P.C.M. van de Kerkhof, M. Kamsteeg  
*Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen*

**Background:** Treatment of chronic pruritus can be a challenge for clinicians. Several systemic treatments have been suggested to reduce itch, such as gabapentinoids and antidepressants. Data on the use of these treatments in daily practice is scarce.

**Objective:** To assess systemic treatment management of patients with chronic pruritus among Dutch dermatologists and dermatology residents.

**Methods:** An online survey was sent to all dermatologists and dermatology residents in the Netherlands between July 2017 and April 2018.

**Results:** The response rate was 193 of 715 (27.0%). Over half of those surveyed (52.6%) prescribed oral antidepressants in patients with chronic pruritus; of which amitriptyline was prescribed most frequently (81.2%), followed by doxepin (29.7%), mirtazapine (12.9%) and paroxetine (11.9%). Approximately 40% prescribed gabapentinoids, of which the majority prescribed gabapentin (85.1%). Other systemic treatments used were oral immunosuppressants, such as methotrexate or cyclosporine A, and opioid antagonists, such as naltrexone. Reasons not to prescribe systemic treatment included a lack of knowledge and experience, risk of side effects considered more important than beneficial effects, and lack of available evidence on efficacy of treatments. In all, only one quarter of respondents felt comfortable prescribing gabapentinoids (24.4%) or antidepressants (23.8%).

**Conclusion:** Overall, 61.7% of physicians prescribed gabapentinoids or antidepressants in patients with chronic pruritus. Even though evidence is scarce, amitriptyline was prescribed most often by the physicians surveyed, followed by gabapentin, doxepin and mirtazapine. As only a minority of respondents felt comfortable prescribing these drugs, more education on effective and safe dosing is needed.

## P3. SINGLE VERSUS MULTIPLE LEVEL PROSPECTIVE SECTIONING FOR THE SUBTYPING OF BASAL-CELL CARCINOMA

L.C.J. van Delft<sup>1,2</sup>, P.J. Nelemans<sup>3</sup>, M.A. Hamid<sup>4</sup>, N.W.J. Kelleners-Smeets<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, <sup>2</sup>GROW Research Institute for Oncology and Developmental Biology, <sup>3</sup>Department of Epidemiology, <sup>4</sup>Department of Pathology, MUMC+, Maastricht

**Background:** A 3-mm diagnostic skin punch biopsy represents a small part of a lesion, additionally, only a part of this biopsy material is evaluated. Histological subtyping of basal-cell carcinoma (BCC) on a punch biopsy can thus lead to misclassification. Consensus on the optimal approach to process punch biopsies is lacking, though accurate subtyping is important for appropriate treatment.

**Objective:** The aim of this study is to investigate if evaluating

four sectioned levels of a punch biopsy instead of one or two leads to more accurate subtyping.

**Methods:** In a retrospective study we evaluated 87 punch biopsies of histologically confirmed primary BCCs. The concordance rate of the histological subtype based on four versus one or two levels was assessed (superficial versus non-superficial, nodular versus infiltrative subtype). The combination of four levels was regarded the reference.

**Result:** The proportion of misclassified BCCs in one level compared to assessment on four levels was 16.5% (14/85, 95%CI: 9.3-26.1%). In four levels, we found 20 infiltrative BCCs; 35.0% (95%CI: 15.4-59.2%) was misclassified in one level. The false-negative rate for missing 'more aggressive' subtypes on two versus four levels was 6.9-12.1% (4-7/58).

**Conclusion:** One out of six BCCs was misclassified if the subtype was based on one level of a punch biopsy compared to four levels. If two levels were evaluated, cases of misclassification decreased drastically. In order to maximize correct subtyping and plan appropriate treatment, we advise to evaluate at least two, but preferably more levels of a punch biopsy to determine the BCC subtype.

## P4. COMPARISON OF THE SKIN SENSITIZATION POTENTIAL OF TATTOO INKS USING INTERLEUKIN-18 AS A BIOMARKER IN A RECONSTRUCTED HUMAN SKIN MODEL

W. Bil<sup>1</sup>, S.A.S. van der Bent<sup>1</sup>, S.W. Spiekstra<sup>2</sup>, K. Nazmi<sup>3</sup>, T. Rustemeyer<sup>1</sup>, S. Gibbs<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Academic Tattoo Clinic Amsterdam, Department of Dermatology, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, <sup>2</sup>Department of Molecular Cell Biology and Immunology, Amsterdam UMC, location VUmc, Amsterdam; Department of <sup>3</sup>Oral Biochemistry, Academic Centre for Dentistry and <sup>4</sup>Department of Oral Cell Biology, Academic Centre for Dentistry Amsterdam (ACTA), University of Amsterdam and Vrije Universiteit Amsterdam

**Background:** During the last decade, the number of people with 1 or more tattoos has increased noticeably within the European population. Despite this, limited safety information is available for tattoo inks.

**Objective:** To test the skin sensitization potential of 5 tattoo inks in vitro by using reconstructed human skin (RHS) and the contact sensitization biomarker interleukin (IL)-18.

**Methods:** Two red and 3 black tattoo inks, 1 additive (Hamamelis virginiana extract) and 1 irritant control (lactic acid) were tested. The culture medium of RHS (reconstructed epidermis on a fibroblast-populated collagen hydrogel) was supplemented with test substances in a dose-dependent manner for 24 hours, after which cytotoxicity (histology; thiazolyl blue tetrazolium bromide assay) and skin sensitization potential (IL-18 secretion; enzyme-linked immunosorbent assay) were assessed.

**Results:** All but 1 ink showed cytotoxicity. Notably, 1 red ink and 1 black ink were able to cause an inflammatory response, indicated by substantial release of IL-18, suggesting that these inks may be contact sensitizers.

**Conclusions:** The in vitro RHS model showed that 4 tattoo inks were cytotoxic and 2 were able to cause an inflammatory IL-18

response, indicating that an individual may develop allergic contact dermatitis when exposed to these tattoo inks, as they contain contact sensitizers.

#### **P5. CELL ADHESION MOLECULE 1 (CADM1) CAN BE A BIOMARKER FOR LEUKEMIC CELLS IN PROGRESSIVE OR REFRACTORY SÉZARY SYNDROME**

Y. Nakagawa<sup>1,2</sup>, M. Yamaguchi<sup>1</sup>, S. Morizane<sup>1</sup>, T. Hamada<sup>1</sup>, T. Miyake<sup>1</sup>, K. Iwatsuki<sup>1</sup>, W.H. Zoutman<sup>2</sup>, C. P. Tensen<sup>2</sup>, M.H. Vermeer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departments of Dermatology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan, <sup>2</sup>Department of Dermatology, LUMC, Leiden

**Background:** Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) cells express cell adhesion molecule 1 (CADM1). Recent reports showed CADM1 is also expressed in the skin of early mycosis fungoides (MF) Objective. We studied the expression levels of CADM1 and its splicing variants in Sézary syndrome (SS), and compared the results with those in MF, and other cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) Soluble CADM1 was measured in the patients' sera.

**Methods:** With flow cytometry and/or immunostaining, CADM1+ cells were examined in leukemic cells of SS and infiltrating cells in the cutaneous lesions of MF/SS and anaplastic large cell lymphoma (ALCL). Soluble CADM1 in the sera were measured by ELISA, and the splicing variants of CADM1 were determined by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and sequencing. We also checked splicing variants of 27 caucasian SS patients.

**Results:** CADM1+ cells were significantly increased in 7 of 10 patients with SS, ranging from 7.9% to 74.5% of the CD3+CD4+ fractions (median; 33.7%)(cut off value;6.5%). Higher CADM1 expression was related with poor prognosis. Both CADM1 and CCR4 were highly expressed by the skin infiltrates of SS, but the CADM1+ cells did not always co-express CCR4. Serum levels of soluble form of CADM1 were increased in ATLL, but not significantly increased in SS. CADM1 mRNA expressed by SS/MF cells contained a few splicing variants.

**Conclusion:** Cellular CADM1 expression can be a diagnostic marker for aggressive/refractory SS.

#### **P6. DIAGNOSTIC ACCURACY OF HANDHELD REFLECTANCE CONFOCAL MICROSCOPY IN THE PRESURGICAL MAPPING OF LENTIGO MALIGNA (MELANOMA): A RETROSPECTIVE PILOT STUDY**

Y.S. Elshot<sup>1,2</sup>, B. Zupan-Kajcovski<sup>1</sup>, W.M.C. Klop<sup>3</sup>, M.B. Crijns<sup>1</sup>, M.A. de Rie<sup>2</sup>, A.J.M. Balm<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Cancer Institute, Amsterdam, <sup>2</sup>Department of Dermatology, Amsterdam UMC, location AMC, Amsterdam, <sup>3</sup>Department of Head and Neck Oncology and Surgery, Cancer Institute, Amsterdam, <sup>4</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Amsterdam UMC, location VUmc/AMC Amsterdam

**Background:** Lentigo maligna (melanoma) typically occur on chronic solar damaged skin in the head and neck. The surgical

treatment remains problematic due to subclinical disease often extending beyond the guideline recommended margins. **Objective:** In this pilot study, we evaluate our experiences with the surgical management of LM/LMM by HH-RCM-assisted wide-local excision.

**Methods:** Consecutive histopathological confirmed LM/LMM in the head and neck between December 2015 and July 2017 were eligible for inclusion. All RCM imaging/analysis was performed by a single investigator (Y.E.). Prior to HH-RCM examination the surgical margin was dermatoscopically identified. Adhesive rings were applied bordering the margin and placed overlapping until the entire circumference of the lesion was enclosed. In the presence of positive criteria the margin was redrawn, and the process repeated until the entire lesion was mapped.

**Results:** 26 patients (20 LM & 6 LMM) were included in this study. In 2 patients RCM-evaluation resulted in a change of management. The remaining 24 lesions were excised, of which 2 were upstaged to LMM. Negative margins were achieved in 83.3%. In 54.2.8% HH-RCM showed subclinical LM beyond the proposed surgical margin. The overall accuracy of subclinical disease detection was 83.3%, with a sensitivity of 82% and a specificity of 85%. After a mean follow-up of 13.8 months 1 patient had a confirmed recurrence.

**Conclusion:** HH-RCM seems to be well suited to assist in the (surgical) management of LM/LMM. A prospective study with a larger sample size is needed to confirm our findings.

#### **P7. IN SITU VISUALIZATION OF TISSUE-RESIDENT MEMORY T CELLS TO IDENTIFY THE PROGNOSTIC RELEVANCE IN HUMAN MELANOMA DEVELOPMENT**

M. Willemsen, G. Krebbers, F.R. Kasiem, T.R. Matos, R.M. Luiten  
Department of Dermatology and Netherlands Institute for Pigment Disorders, Amsterdam UMC, location AMC, Amsterdam, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam Infection & Immunity Institute, Amsterdam UMC, location VUmc, Amsterdam

**Background:** Tissue-resident memory T (TRM) cells permanently reside in epithelial barrier tissues and function as alarming sensors, cytotoxic killers and provide a long-term local memory that can spread widely within the tissue when re-infected with the same antigen. Recently, CD103+ tumor-resident CD8+ T cells were strongly correlated with improved survival in immunotherapy naïve stage III melanoma patients and expanded during anti-PD-1 therapy. Also, expression of the retention integrin CD49a was shown to mark functional tumor-resident CD8+ T cells and to correlate with survival of melanoma patients. Lastly, mouse models of melanoma have recently shown that tumor-specific TRM cells can protect against highly aggressive melanoma.

**Objective:** The role of skin TRM cells in melanoma development remains unknown and might be relevant, for there are numerous neoplastic lesions in the skin that rarely become overt cancers. This research, therefore, aimed to identify the prognostic relevance of TRM cells in human melanomagenesis.

**Methods:** Healthy skin, chronically sun-exposed skin, lentigo maligna, primary lentigo maligna melanoma, naevocellulares

nevi, (superficially spreading and nodular) primary melanoma, and (cutaneous) metastatic melanoma (all n=7) were analyzed by immunohistochemistry for the presence of TRM cells. The prognostic significance of CD103 and CD49a expression on TRM cells was also investigated.

**Conclusion:** Results of this study will reveal whether TRM cells can serve as a prognostic marker for disease progression.

#### P8. LEVELS OF IL-31 IN DIFFERENT VARIANTS OF CUTANEOUS T CELL LYMPHOMAS

S. van Santen, J.J. Out, W.H. Zoutman, C.P. Tensen, K.D. Quint, R. Willemze, M.H. Vermeer

Department of Dermatology, LUMC, Leiden

**Background:** Recent studies suggested a role for IL-31 in the pathogenesis of pruritus and disease severity in patients with cutaneous T cell lymphomas (CTCL). However, discrepant results were reported for IL-31 serum levels and correlation with disease severity and/or pruritus intensity. In addition, most studies did not distinguish between different subtypes of CTCL.

**Objective:** We investigated IL-31 serum levels in different subtypes of CTCL, including Sézary syndrome (often intensely pruritic), Folliculotropic Mycosis Fungoides (FMF) (often pruritic) and classic Mycosis Fungoides (typically not pruritic).

**Methods:** From 54 CTCL patients a total of 68 serum samples were analyzed with a high sensitivity V-PLEX immunoassay (Mesoscale) for IL-31. Thirty-five patients had advanced stage disease ( $\geq$  stage IIB). A visual analog scale score (VAS score) for pruritus was available in 29 CTCL patients (7 SS, 9 FMF and 13 classic MF) and in all other cases information on complaints of pruritus was available from medical records.

**Results:** In 11/54 (20%) CTCL patients serum levels of IL-31 were detected (mean 0.48pg/mL, range 0.20-1.39pg/mL) including 6/17 (35%) SS patients (mean 0.57pg/mL) and 5/21 (24%) FMF patients (mean 0.33 pg/mL). All 11 patients with detectable levels of IL-31 reported complaints of pruritus and 9/11 patients presented with advanced stage disease ( $\geq$ IIB). Serum levels of IL-31 did not correlate with VAS pruritus scores.

**Conclusion:** Low levels of serum IL-31 were detected in SS and FMF patients but could not be found in patients with classic MF.

#### P9. DETERMINANTS OF OMALIZUMAB DRUG SURVIVAL IN A LONG-TERM DAILY PRACTICE COHORT OF PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA

L.S. Spekhorst<sup>1</sup>, J.M.P.A. van den Reek<sup>2</sup>, A.C. Knulst<sup>1</sup>, H. Röckmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, UMC Utrecht, <sup>2</sup>Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen

**Background:** Omalizumab has demonstrated high efficacy for treatment of Chronic Urticaria (CU) in trials. Long-term data and especially drug survival studies of omalizumab in patients with CU in daily practice are lacking.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate drug survival of omalizumab in a daily practice CU cohort and to identify determinants of drug survival in the overall population,

differentiated by reason of discontinuation.

**Methods:** Data were extracted from a prospective daily practice cohort (February 2012–February 2018) of patients diagnosed with CU and treated with omalizumab in the University Medical Centre Utrecht. Drug survival was analysed by Kaplan–Meier survival curves. Determinants of drug survival were analysed using univariate and multivariate Cox regression analysis.

**Results:** The study comprised 142 patients (71% female, mean age 42 year) with a maximum treatment duration of 4.7 years (209 active treatment years). The overall drug survival rates for omalizumab were 77%, 61% and 55% after 1, 2 and 3 years, respectively and were mostly determined by well-controlled disease activity. A limited number of patients discontinued treatment due to ineffectiveness and/or side effects. Chronic inducible urticaria (CindU) component was associated with longer overall drug survival and longer drug survival related to well-controlled disease activity.

**Conclusions:** We presented the longest reported analysis of omalizumab drug survival and for the first time identified CindU as an independent determinant for longer drug survival related to discontinuation due to well-controlled disease activity.

#### P10. TREATMENT OF ATOPIC ECZEMA (TREAT) REGISTRY TASKFORCE: CONSENSUS ON HOW AND WHEN TO MEASURE THE CORE DATASET FOR ATOPIC ECZEMA TREATMENT RESEARCH REGISTRIES

F.M. Vermeulen<sup>1</sup>, L.A.A. Gerbens<sup>1</sup>, A.L. Bosma<sup>1</sup>, C.J. Apfelbacher<sup>2</sup>, A.D. Irvine<sup>3,4,5</sup>, B.W.M. Arents<sup>6\*</sup>, S. Barbarot<sup>7</sup>, M. Deleuran<sup>8</sup>, L.F. Eichenfield<sup>9</sup>, A. Manca<sup>10</sup>, J. Schmitt<sup>11,12</sup>, C. Vestergaard<sup>8</sup>, D. Wall<sup>3,13</sup>, S. Weidinger<sup>14</sup>, M.A. Middelkamp Hup<sup>1</sup>, P.I. Spuls<sup>1\*\*</sup>, C. Flohr<sup>15\*\*</sup>, on behalf of the international TREAT Registry Taskforce

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Amsterdam Public Health, Infection and Immunity, Amsterdam UMC, location AMC,

<sup>2</sup>Medical Sociology, Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, University of Regensburg, Regensburg, Germany,

<sup>3</sup>Department of Paediatric Dermatology, Our Lady's Children's Hospital, Crumlin, Dublin, Ireland, <sup>4</sup>Department of Clinical Medicine, Trinity College Dublin, Ireland, <sup>5</sup>National Children's Research Centre, Dublin, Ireland, <sup>6</sup>Dutch Association for People with Atopic Dermatitis, Nijkerk, <sup>7</sup>Department of Dermatology, Nantes University Hospital, Nantes, France, <sup>8</sup>Department of Dermatology and Venereology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark, <sup>9</sup>Departments of Dermatology and Pediatrics, University of California, San Diego, USA, <sup>10</sup>Centre for Health Economics, University of York, UK, <sup>11</sup>Centre for Evidence-based Healthcare, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden, Germany, <sup>12</sup>University Allergy Centre, University Hospital Carl Gustav Carus Dresden, Germany, <sup>13</sup>Irish Skin Foundation, Dublin, Ireland, <sup>14</sup>Department of Dermatology and Allergy, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany, <sup>15</sup>Unit for Population-Based Dermatology Research, St John's Institute of Dermatology, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK

<sup>15</sup>Unit for Population-Based Dermatology Research, St John's Institute of Dermatology, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK

<sup>15</sup>Unit for Population-Based Dermatology Research, St John's Institute of Dermatology, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK

<sup>15</sup>Unit for Population-Based Dermatology Research, St John's Institute of Dermatology, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK

<sup>15</sup>Unit for Population-Based Dermatology Research, St John's Institute of Dermatology, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK

<sup>15</sup>Unit for Population-Based Dermatology Research, St John's Institute of Dermatology, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK

<sup>15</sup>Unit for Population-Based Dermatology Research, St John's Institute of Dermatology, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK

<sup>15</sup>Unit for Population-Based Dermatology Research, St John's Institute of Dermatology, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK

<sup>15</sup>Unit for Population-Based Dermatology Research, St John's Institute of Dermatology, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK

<sup>15</sup>Unit for Population-Based Dermatology Research, St John's Institute of Dermatology, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK

\* Contributing patient

\*\* Both authors contributed equally and share last authorship



**Background:** Comparative, real-life and long-term evidence on the effectiveness and safety of photo- and systemic therapy in moderate-to-severe atopic eczema (AE) is limited. Such data must come from well-designed prospective patient registries. Standardisation of data collection is needed for direct comparisons and data pooling.

**Objective:** To complement the previously developed TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce 'what to measure' core dataset by gathering consensus on how and when the previously defined domain items should be measured.

**Methods:** Proposals for the measurement instruments were based on the recommendations of the Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) initiative, the existing AE database of TREATgermany, expert opinions and systematic reviews of the literature. The proposals were discussed at multiple face-to-face consensus meetings, one teleconference and via email. The frequency of follow-up visits were determined by an expert survey.

**Results:** A total of 16 experts from 7 countries participated in the 'how to measure' consensus process and multiple external experts were consulted. Consensus was reached for all domain items on how they should be measured by assigning measurement instruments. A follow-up frequency of initially 4 weeks after commencing treatment, then every 3 months while on treatment and every 6 months while off treatment was defined.

**Conclusion:** This core dataset for national AE research registries will aid the comparability and pooling of data across centers and country borders and enable international collaboration to assess the long-term effectiveness and safety of photo- and systemic therapy used in patients with AE.

#### **P11. A RANDOMIZED CONTROLLED PROOF-OF-PHARMACOLOGY TRIAL OF OMIGANAN IN PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL WARTS**

M. Rijsbergen<sup>1</sup>, R. Rijneveld<sup>1</sup>, T. van der Kolk<sup>1</sup>, E. S. Klaassen<sup>1</sup>, G. Feiss<sup>2</sup>, S.T.P. Kouwenhoven<sup>3</sup>, K. Quint<sup>3</sup>, M.I.E. van Poelgeest<sup>4</sup>, J. Burggraaf<sup>1</sup>, R. Rissmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre for Human Drug Research, Leiden, <sup>2</sup>Cutanea Life Science, Wayne, Pennsylvania, USA, Department of <sup>3</sup>Dermatology and <sup>4</sup>Gynaecology, LUMC, Leiden

**Background:** Current therapies often fail as treatment for external genital warts causing a high medical need for safe and effective novel treatments. The cationic, antimicrobial peptide omiganan is an indolicidin analogue with immunomodulatory and anti-viral properties as observed in vitro.

**Objective:** We performed a randomized, vehicle-controlled phase 2a trial to explore the efficacy of the potential new drug omiganan 2.5% for patients with external genital warts.

**Methods:** Twenty-four (24) patients aged 18 years and older diagnosed with at least 3 external genital warts were randomized to a 12 week treatment period with omiganan 2.5% or placebo (ratio active:placebo= 2:1) and a 12 weeks follow-up.

**Results:** Omiganan treatment was well tolerated and there were no clinical significant changes in safety parameters and

no treatment-related discontinuations. We observed a 29.3% wart clearance in the omiganan group compared to 15.3% in the vehicle group (p-value=0.3918). Furthermore, omiganan treatment decreased the height and volume of the warts compared to vehicle (p=0.0543 and p=0.0655, respectively). The HPV load was statistically significant reduced after 12 weeks treatment with omiganan 2.5% compared to placebo (p= 0.0201).

**Conclusions:** Omiganan 2.5% is safe to be administered to patients with external genital warts and reduces the HPV load in genital warts after 12 weeks treatment. Omiganan is therefore a potential new therapy for genital warts and further research with b.i.d. application, longer duration and/or combination therapies should be performed.

#### **P12. STEREOPHOTOGAMMETRIC 3D PHOTOGRAPHY AS A METHOD FOR THE CLINICAL VISUALIZATION AND QUANTIFICATION OF HPV-INDUCED SKIN LESIONS**

M. Rijsbergen<sup>1</sup>, L. Pagan<sup>1</sup>, T. Niemeyer-van der Kolk<sup>1</sup>, R. Rijneveld<sup>1</sup>, G. Hogendoorn<sup>1</sup>, C. Lemoine<sup>1</sup>, Y. Meija Miranda<sup>1</sup>, G. Feiss<sup>2</sup>, J.N. Bouwes Bavink<sup>3</sup>, J. Burggraaf<sup>1</sup>, M.I.E. van Poelgeest<sup>4</sup>, R. Rissmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre for Human Drug Research, Leiden, <sup>2</sup>Cutanea Life Sciences, Wayne, Pennsylvania, USA; Department of <sup>3</sup>Dermatology and <sup>4</sup>Gynaecology, LUMC, Leiden

**Background:** Quantification of HPV-induced skin lesions is essential for the clinical evaluation of the course of disease and the response to treatment. However, clinical assessments do not provide complete insight into 3D lesions and its inter-rater variability is often poor.

**Objective:** The aim of this study was to validate a stereophotogrammetric 3D camera system for the quantification of HPV-induced lesions.

**Methods:** The camera system was validated for accuracy, precision and inter-operator and inter-rater variability. Subsequently, 3D photographs were quantified and compared to caliper measurements for clinical validation by Bland-Altman modelling, based on data from 80 patients with cutaneous warts (CW), 24 with anogenital warts (AGW) patients and 12 with vulvar high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) with a total lesion count of 220 CW, 74 AGW and 31 vulvar HSIL.

**Results:** Technical validation showed excellent accuracy (coefficients of variation (CV) < 0.68%) and reproducibility (CVs < 2%), a good to excellent agreement between operators (CVs < 8.7%) and a good to excellent agreement between different raters for all lesion types (ICCs > 0.86). When comparing 3D with caliper measurements, excellent biases were found for long diameter of AGW (5%), good biases for short diameter of AGW (10%) and height of CW (8%) and acceptable biases were found for the diameter of CW (11%) and vulvar HSIL (short diameter 14%, long diameter 16%). An unfavorable difference between these methods (bias 25%) was found for the assessment of height of AGWs.

**Conclusion:** Stereophotogrammetric 3D imaging is an objective and reliable method for the clinical visualization and quantification of HPV-induced skin lesions.



### P13. VALIDATION OF THE DUTCH QUALITY OF LIFE IN HAND ECZEMA QUESTIONNAIRE (QOLHEQ)

J.A.F. Oosterhaven<sup>1</sup>, R.F. Ofenloch<sup>2</sup>, M.L.A. Schuttelaar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, UMCG, Groningen, <sup>2</sup>Department of Clinical Social Medicine, Occupational and Environmental Dermatology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

**Background:** An instrument measuring disease-specific health-related quality of life (HRQoL) is lacking for Dutch patients.

**Objective:** To validate measurement properties of the Dutch Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ).

**Methods:** A validation study covering validity, scale structure, reproducibility and responsiveness was performed according to published guidelines. Patients were asked to complete the QOLHEQ, along with skin-specific and general HRQoL instruments at three timepoints (baseline, 1-3 days and 1-3 months). Clinical scores were taken using the Photographic guide for severity of hand eczema and the Hand Eczema Severity Index (HECSI). Methods like item response theory and classical test theory will be applied, along with confirmatory factor analysis, a priori defined hypotheses testing, and assessment of measurement error and agreement.

**Results:** Data collection is close to finishing and processing of data will be performed during November and December 2018. At that time it will be assessed which measurement properties will be presented together.

**Conclusion:** Data on single-score validity and reproducibility of the QOLHEQ will certainly be presented together. Most likely along with data on scale structure.

### P14. PREVALENCE OF PRURITUS AND PEMPHIGOID IN NURSING HOME RESIDENTS (SENIOR): A CROSS-SECTIONAL STUDY OF AN UNDER-RECOGNIZED DISEASE

J.M. Meijer<sup>\*</sup>, A. Lamberts<sup>\*</sup>, H.J. Luijendijk<sup>2</sup>, G.F.H. Diercks<sup>1</sup>, H.H. Pas<sup>1</sup>, S.U. Zuidema<sup>2</sup>, M.F. Jonkman<sup>1</sup>

Department of <sup>1</sup>Dermatology, Center for Blistering Diseases, and <sup>2</sup>General Practice and Elderly Care Medicine, UMCG, Groningen

\* Both authors contributed equally

**Background:** Pruritus, or itch, is the most common and burdensome skin complaint in elderly people, and may be caused by bullous pemphigoid. However, pemphigoid can be easily missed when it presents as pruritus without skin blistering. The disease is associated with ageing and neurodegenerative diseases, such as dementia.

**Objective:** We evaluated the prevalence of pruritus and pemphigoid in a high-risk population of nursing home residents.

**Methods:** We performed a cross-sectional study among nursing home residents aged 65 years or older with and without cognitive impairment. Pruritus was assessed with a pruritus numeric rating scale, skin examination for scratch marks, and information from nursing staff. Diagnosis of pemphigoid was confirmed with various immunoserological laboratory tests.

**Results:** Between July 2016 and December 2017, 125 consecutive

participants were enrolled. They had a mean age of 84.1 years. Fifty-nine subjects (47%) had complaints or signs of pruritus, often of chronic duration (6 weeks or longer, 81%). Of these subjects with a history of pruritus, seven (12%) had pemphigoid, yielding an overall prevalence of 6%. Four subjects had newly diagnosed nonbullous pemphigoid, and three subjects had known bullous pemphigoid.

**Conclusion:** Pruritus and pemphigoid were highly prevalent amongst nursing home residents. Unrecognized nonbullous pemphigoid as underlying cause of pruritus appeared to be more common than bullous pemphigoid in this high-risk population. Therefore, awareness is needed for this newly identified cause of pruritus, and serological screening for pemphigoid is recommended for the diagnostic work-up of chronic pruritus in elderly people in nursing homes.

### P15. A GREATER IMPROVEMENT OF QUALITY OF LIFE IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS WITH PSORIASIS IS REACHED WITH HIGHER PASI RESPONSES AND SYSTEMIC TREATMENTS

F.M. Bruins<sup>1</sup>, I.M.G.J. Bronckers<sup>1</sup>, H.M.M. Groenewoud<sup>2</sup>, E.M.G.J. de Jong<sup>1</sup>, M.M.B. Seyger<sup>1</sup>

Department <sup>1</sup>of Dermatology and <sup>2</sup>for Health Evidence, Radboudumc, Nijmegen

**Background:** It is well known that treatment of psoriasis improves quality of life (QoL). However, the relationship between a higher Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response, treatment and more improvement of QoL is hardly studied. Especially in children and young adults in which substantial QoL impairments were found, the question rises whether a higher PASI response and/or a certain type of treatment will result in higher improvement in QoL.

**Objective:** To assess the real world relationship between A) PASI response and QoL and B) type of treatment and QoL in children and young adults with psoriasis.

**Methods:** Data were obtained from the child-CAPTURE registry, a daily clinical practice cohort of children with psoriasis. PASI response was categorized into 4 groups: 0-<50; 50-<75; 75-<90; and ≥90. The QoL was measured with the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) or Dermatology Life Quality Index (DLQI). Four types of treatment were assessed: topical, dithranol, conventional systemic, and biologic therapy. Analysis was performed with a linear mixed model.

**Results:** Analysis of 500 treatment episodes demonstrated that a higher relative PASI response resulted in a greater improvement of QoL, with statistical significant differences between PASI response groups 0-<50 and 50-<75 for both CDLQI and DLQI, and between PASI response groups 75-<90 and ≥90 for CDLQI. Systemic treatment (conventional and biologic) achieved a greater CDLQI respectively DLQI improvement compared to topical/dithranol treatment.

**Conclusion:** Higher PASI response and systemic treatments result in greater improvement of the QoL in children and young adults with psoriasis in daily clinical practice.

### P16. NONBULLOUS PEMPHIGOID: INSIGHTS IN CLINICAL AND DIAGNOSTIC FINDINGS, TREATMENT RESPONSES AND PROGNOSIS

A. Lamberts, J.M. Meijer, H.H. Pas, G.F.H. Diercks, B. Horváth, M.F. Jonkman

Department of Dermatology, UMCG, Groningen

**Background:** Nonbullous pemphigoid is an under-recognized nonbullous disease variant of the cutaneous autoimmune bullous disease pemphigoid. Several disease aspects have not been studied previously.

**Objective:** To describe the characteristics of nonbullous pemphigoid.

**Methods:** This is a retrospective chart review study of patients diagnosed with nonbullous pemphigoid, visiting the dermatology department of the University Medical Center Groningen in the Netherlands.

**Results:** Sixty-nine patients were included. Skin examination most often showed pruritic papules/nodules (n=25; 37%) or pruritus without primary skin lesions (n=15; 22%). Histopathological findings were nonspecific, with only one case showing a classic subepidermal split. During follow-up blisters formed in 17%, which was associated with positive indirect immunofluorescence results (p=0.014), and anti-BP180 autoantibodies demonstrated by immunoblot (p=0.032). Methotrexate was most successful in achieving remission (41%). The 1-year, 2-year and 3-year mortality rates were 14%, 34%, and 46%, with an 8.6 fold increased risk of mortality in the overall population. Limitations: The retrospective study design.

**Conclusion:** Histopathology is not useful for diagnosis of nonbullous pemphigoid. High mortality rates in nonbullous pemphigoid do not predict a better prognosis than in bullous pemphigoid.

### P17. ANATOMICAL SITE VARIATION OF WATER CONTENT IN HUMAN SKIN MEASURED BY THE EPSILON: A PILOT STUDY

J.G.M. Logger\*, C.U. Münchhoff\*, J.I. Olijdam, P.E.J. van Erp\*, M. Peppelman\*

Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen

\* These authors contributed equally to this work

**Background:** To assess stratum corneum (SC) hydration state, skin capacitance can be measured with a corneometer. Single sensor corneometers show significant differences in water content between various skin locations. Recently, a multi-sensor corneometer was introduced; the Epsilon. With this new device, no studies are performed yet investigating anatomical site variation of water content.

**Objective:** This pilot study aimed to investigate the anatomical site variation of water content of the SC on the body with the Epsilon. Secondly, values of the Epsilon were compared to values measured by conventional single sensor corneometers.

**Methods:** The hydration status of SC was measured in 15 healthy Caucasian volunteers with the Epsilon at five body sites (cheek, lower forearm, mid-calf, lower back and abdomen). Transepidermal water loss (TEWL) was measured with the

Aquaflux to get more insight into the condition of the skin barrier. A literature search was performed to compare Epsilon values with conventional corneometers.

**Results:** The tested anatomical locations showed significant differences in water content (P<0.001) with large inter-individual variations; highest values were found in the cheek (11.64%) and lowest values in the mid-calf (4.43%). No correlation between water content and TEWL was found. In general, Epsilon values were lower compared to values of conventional corneometers, with a similar trend.

**Conclusion:** This pilot study with limited number of measurements showed significant variations in water content at different skin locations measured by the Epsilon. Moreover, the Epsilon measured consistent lower values compared to single sensor corneometers. Further validation of the device is recommended.

### P18. TREATMENT AND SURVIVAL OF MERKEL CELL CARCINOMA SINCE 1993: A POPULATION-BASED COHORT STUDY IN THE NETHERLANDS

S.E. Uitentuis<sup>1</sup>, M.W.J. Louwman<sup>2</sup>, A.C. J. van Akkooi<sup>3</sup>, M.W. Bekkenk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Amsterdam UMC, location AMC, Amsterdam, <sup>2</sup>Department of Research, Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL), Utrecht, <sup>3</sup>Department of Surgical Oncology, Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

**Background:** Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare skin-cancer with a relatively high mortality. MCC is known for its potential rapid growth and its propensity to metastasise.

**Objective:** To describe the incidence, treatment and survival of MCC in a population-based setting.

**Methods:** All MCC's diagnosed in the Netherlands between 1993 and 2016 were selected from the Cancer Registry. Patient and tumour characteristics, therapy and vital status were obtained. Cox' proportional hazards were computed and relative survival analyses were performed.

**Results:** Our cohort included 1977 patients with MCC. Incidence increased from 0.17/100,000 person-years in 1993 to 0.59/100,000 in 2016. The mean age at diagnosis was 75.5. Most MCC's (59.8%), were treated with surgery alone. Relative five-year survival was low (63.0%) and did not improve. Mortality was higher among males (HR: 1.24, 95%CI: 1.11-1.39), higher age (HR 1.07, 95%CI: 1.06-1.07) and nodal (HR1.26, 95%CI: 1.08-1.48) and distant spread of disease (HR2.44, 95%CI: 1.99-2.99). **Conclusion:** This study shows a continuously increasing incidence rate of MCC in the Netherlands. Survival after MCC diagnosis remained low. Our results emphasise the need for improvement of therapy.

### P19. MERKEL CELL CARCINOMA, THE IMPACT OF CLINICAL EXCISION MARGINS AND MOHS MICROGRAPHIC SURGERY ON RECURRENCE AND SURVIVAL: A SYSTEMATIC REVIEW

S.E. Uitentuis<sup>1</sup>, C. Bambach<sup>2</sup>, J. Limpens<sup>3</sup>, M.A. de Rie<sup>1</sup>, A.C.J. van Akkooi<sup>4</sup>, M.W. Bekkenk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Amsterdam UMC, location AMC, Amsterdam, <sup>2</sup>Department of Dermatology, LUMC, Leiden, <sup>3</sup>Medical Library, Amsterdam UMC, location AMC, <sup>4</sup>Department of Surgical Oncology, Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

**Background:** Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare but potentially lethal skin cancer, with surgery as a primary treatment. The relation of the wide local excision (WLE) margin with recurrence and survival is unclear. Another surgical option for MCC is Mohs surgery. It is unclear if the local recurrence rate differs between Mohs surgery and WLE.

**Objective:** The objective of this study is to determine if recurrence and survival of MCC differs for different surgical excision margins and Mohs surgery by systematically assessing the available literature.

**Methods:** We searched the databases MEDLINE, EMBASE and CENTRAL. Two reviewers selected studies that defined excision margins and either recurrence or survival. When possible, cases were extracted from case series and used for analyses. Other studies were narratively reviewed.

**Results:** We found 879 eligible studies, of which 8 cohort studies and 17 case series. None of the cohort studies showed significant differences in recurrence and/or survival with respect to excision margins or Mohs surgery. We collected 147 cases from the case series. A logistic regression analysis for recurrence and a Cox regression analysis for survival showed no significant difference between excision margins or Mohs surgery.

**Conclusion:** In this systematic review, we could not determine differences in recurrence and/or survival rates for MCC between different clinical excision margins and Mohs surgery. There is currently no clear evidence that for Merkel Cell Carcinoma (MCC) the width of the clinical excision margin or the use of Mohs surgery affects the chances of recurrence and/or survival.

## P20. SKIN DISORDERS ARE PROMINENT FEATURES IN PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES: A SYSTEMATIC OVERVIEW OF CURRENT DATA

J. de Wit<sup>1</sup>, R.J.K. Brada<sup>1\*</sup>, J. van Veldhuizen<sup>1\*</sup>, V.A.S.H. Dalm<sup>2</sup>, S.G.M.A. Pasmans<sup>1</sup>

Department of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Internal Medicine, Division of Clinical Immunology and Department of Immunology, Erasmus MC, Rotterdam

\* These authors contributed equally to this work.

**Background:** Primary immunodeficiency diseases (PIDs) are characterized by an increased risk of infections, autoimmunity, autoinflammation, malignancy and allergic disorders. Skin disorders are also common clinical features in PIDs and may be among the presenting manifestations. Recognition of specific PID-associated skin conditions in combination with other clinical features as described in the currently used warning signs could raise suspicion of an underlying PID.

**Objective:** We aimed to provide a systematically obtained overview of skin disorders and their prevalence in PIDs. Secondly, the prevalence of Staphylococcus (*S.*) aureus-associated

skin disorders and atopy were reviewed, as these are the most prominent skin features in PIDs.

**Methods:** A systematic search was performed in Embase, Medline, Web of Science, Cochrane and Google Scholar (up to May 9th 2018). All original observational and experimental human studies that address the presence of skin disorders in PIDs were selected. We rated study quality using the Institute of Health Economics Quality Appraisal Checklist for Case Series Studies.

**Results:** Sixty-seven articles (5030 patients) were included. Study quality ranged from 18.2-88.5%. A broad spectrum of skin disorders was reported in 30 PIDs, mostly in single studies with a low number of included patients. An overview of associated PIDs per skin disorder was generated. Data on *S. aureus*-associated skin disorders and atopy in PIDs were limited.

**Conclusion:** Skin disorders are prominent features in PIDs. Through clustering of PIDs per skin disorder, we provide a support tool to use in clinical practice that should raise awareness of PIDs based on presenting skin manifestations.

## P21. THE STEPS TOWARDS EVIDENCE BASED OPTION GRIDS FOR PSORIASIS AND ATOPIC ECZEMA

F.M. Vermeulen<sup>1\*</sup>, G.E. van der Kraaij<sup>1\*</sup>, R.A. Tupker<sup>2</sup>, S. Snoeijs<sup>3</sup>, A. Bijlsma<sup>3</sup>, T. Geltink<sup>3</sup>, P.I. Spuls<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Amsterdam Public Health, Infection and Immunity, Amsterdam UMC, location AMC, Amsterdam, <sup>2</sup>Department of Dermatology, Sint Antonius Hospital, Nieuwegein, <sup>3</sup>Federatie Medisch Specialisten, Kennisinstituut, Utrecht

\* Both authors contributed equally and share first authorship

**Background:** In Shared Decision Making (SDM) patients and physicians share the best available evidence and patients are encouraged to make informed decisions. Decision aids support this process. One type of decision aids are Option Grids: one-page overviews of possible treatment options, based on patients most important questions.

**Objective:** The objective of this study was to develop Option Grids for psoriasis and atopic dermatitis (AD) and to provide a framework for others to develop Option Grids.

**Methods:** We established two working groups, one for each disease, consisting of dermatologists, patients and researchers. In an online survey we asked patients to rate and rank questions about their treatment on importance. The working groups then selected the most important questions and formulated answers based on national and international guidelines, SmPC texts and relevant literature. Input was provided by members of the Dutch National Society for Dermatology and Venereology, patient societies and the pharmaceutical industry. The answers were adjusted if considered necessary according to the working groups. The language was adapted to B1 level according to the Common European Framework of Reference for Languages.

**Results:** Three option grids were developed, one for biologicals and apremilast in psoriasis, one for topical, photo- or systemic therapy and one for systemic therapy in AD.

**Conclusion:** We created three evidence based Options Grids.

With this article we aim to inspire and help other researchers to develop Option Grids in the future. More Option Grids for psoriasis will follow, as well as implementation and validation of these Option Grids.

## P22. OPTIMIZING ADALIMUMAB TREATMENT IN PSORIASIS WITH CONCOMITANT METHOTREXATE: OPTIMAP STUDY

G.E. van der Kraaij<sup>1,2</sup>, C.I. Busard<sup>1,2</sup>, J.M. van den Reek<sup>3</sup>, S.P. Menting<sup>1</sup>, E.M. de Jong<sup>3,4</sup>, W.A. de Kort<sup>5</sup>, J. Lambert<sup>6</sup>, M.B. van Doorn<sup>7</sup>, Ph.I. Spuls<sup>1,2</sup>

Department of <sup>1</sup>Dermatology and <sup>2</sup>Public health, infection and immunity, Amsterdam UMC, location AMC, Amsterdam,

<sup>3</sup>Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen,

<sup>4</sup>Radboud University, Nijmegen, <sup>5</sup>Department of dermatology,

Amphia Hospital, Breda, <sup>6</sup>Department of Dermatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium, <sup>7</sup>Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam

**Background:** Adalimumab is a tumour necrosis factor alpha inhibitor that has shown to be effective in the treatment of psoriasis. However, not all patients have a good clinical response or the initial response declines over time, leading to a short drug survival. One of the factors that could explain this observation is the formation of antidrug antibodies, with a varying incidence of 6-45% reported in clinical studies. Literature from rheumatology shows that adding low-dose methotrexate to adalimumab treatment can reduce antibody formation and therefore increase drug survival.

**Objective:** Our primary objective is to assess the one-year drug survival in adalimumab monotherapy versus combination therapy with methotrexate in patients with psoriasis. Secondary objectives are to assess the effectivity, safety and quality of life after one year.

**Methods:** We designed a multicentre, assessor blinded, randomized controlled trial to compare adalimumab monotherapy with combination therapy with methotrexate (10mg/week) in patients with moderate to severe psoriasis. We followed up the patients every 12 weeks for a total duration of 3 years, assessing efficacy (PASI score), quality of life (DLQI, Skindex-29), adverse events, laboratory safety parameters, anti-drug-antibodies and throughlevels at regular visits.

**Results:** We will present the preliminary results of the drug survival at one year. Furthermore, we will present data on efficacy, quality of life and safety parameters after one year of follow up.

**Conclusion:** We will present our preliminary conclusions based on this one-year dataset.

## P23. DISEASE AND TREATMENT CHARACTERISTICS IN PEMPHIGUS AND PEMPHIGOID PATIENTS IN A TEN-YEAR ACADEMIC DAILY PRACTICE COHORT

B.D. van Rhijn, D. van Loon

Department of Dermatology, UMC Utrecht

**Background:** Data on disease and treatment characteristics in pemphigus and pemphigoid are scarce.

**Objective:** To describe these characteristics from an academic daily practice cohort.

**Methods:** Using SAS software, we built a retrospective cohort of patients currently visiting our center and diagnosed with pemphigus, pemphigoid, or a subtype between July 2008 and July 2018. We evaluated disease and treatment characteristics, and reasons for discontinuation of treatment.

**Results:** We identified 45 patients, of which 8 had a form of pemphigus (63% female) and 37 a form of pemphigoid (54% female), with a median follow-up of 8.3 (range 1.2-33.5) and 2.2 (0.2-34) years, respectively. On average, diagnostic delay was 6 (1-172) months, and patients had been admitted once for about 15 days (2-129). All pemphigus patients were treated with systemic therapies and reached disease control, whereas 33 (89%) pemphigoid patients were treated systemically and 31 (84%) ever reached control. Few patients ever reached disease remission (30 vs 25%, resp.). Currently, 1 pemphigus patient (13%) has active disease, vs. 12 pemphigoid patients (32%). Patients used 2 systemic therapies on average (range 0-7), frequently in combination (67%). Pemphigus patients were most frequently treated with prednisone (88%), azathioprine (75%), and tetracycline/nicotinamide (25%). In pemphigoid patients, prednisone (70%), azathioprine (51%), and dapsone (24%) were used mostly. Reasons for discontinuation of treatment were adverse effects (n=23), ineffectiveness (n=23), and disease control/remission (n=24).

**Conclusion:** Our study confirms the recalcitrant character of pemphigus and pemphigoid diseases and demonstrates the need for long-term treatment with a combination of several systemic therapies.

## P24. RESULTS OF THE FIRST RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL ON TIGHT CONTROLLED DOSE REDUCTION OF BIOLOGICALS COMPARED WITH USUAL CARE IN PSORIASIS PATIENTS: THE CONDOR STUDY

S. Atalay<sup>1</sup>, J. van den Reek<sup>1</sup>, L. van Vugt<sup>1</sup>, M. Kooijmans-Otero<sup>1</sup>, M.D. Njoo<sup>2</sup>, J.M. Mommers<sup>3</sup>, P. Ossenkoppele<sup>4</sup>, M. Koetsier<sup>5</sup>, M.A.M. Berends<sup>6</sup>, P.C.M. van de Kerkhof<sup>1</sup>, A. den Broeder<sup>7</sup>, W. Kievit<sup>8</sup>, E. de Jong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen,

<sup>2</sup>Department of Dermatology, ZGT, Hengelo, <sup>3</sup>Department of

Dermatology, St. Anna Hospital, Geldrop, <sup>4</sup>Department of

Dermatology, ZGT, Almelo, <sup>5</sup>Department of Dermatology, Gelre

Hospital, Apeldoorn, <sup>6</sup>Department of Dermatology, Slingeland

Hospital, Doetinchem, <sup>7</sup>Department Rheumatology, Radboudumc,

Nijmegen and Sint Maartenskliniek, Nijmegen, <sup>8</sup>Radboud Institute

for Health Sciences and Health Evidence, Radboudumc,

Nijmegen

**Introduction & Objectives:** We investigated whether dose tapering of biologicals in stable psoriasis patients was non-inferior (NI) to usual care.

**Materials & Methods:** We designed a multicenter, pragmatic, randomized, non-inferiority trial. Patients using etanercept, adalimumab or ustekinumab and stable low disease activity (PASI > 5 and DLQI > 5) were randomized to dose-reduction or usual care. For dose-reduction, treatment intervals were



prolonged stepwise with a factor 1.5 and 2 consecutively. PASI and DLQI were 3-monthly recorded. In case of disease flare (PASI>5 and/or DLQI>5), treatment was adjusted to the previous dose. Primary outcome was non-inferiority (margin 0.5) of PASI at 12 months. Secondary outcomes were PASI-course, DLQI, safety, disease flares and cost-effectiveness.

**Results:** One hundred-twenty patients were randomized. Mean PASI at month 12 was 3.4±1.8 (SD) in the dose-reduction group, and 2.2±1.7 in the usual care group. Mean corrected difference between PASI at month 12 was 1.1 [CI 95% 0.574;1.722]. This indicates inferiority of dose-reduction compared to usual care. However median PASI and DLQI remained below 5 in both groups. There was no significant difference regarding persistent flares between dose-reduction and usual care (n=5 (9%) and n=3 (5%), resp., p=0.5). Thirty-six patients (68%) still used a low dose after 12 months. No severe adverse events related to the intervention were reported. Cost-effectiveness is currently analyzed.

**Conclusions:** This study showed that dose-reduction of the investigated biologicals in psoriasis patients was inferior to usual care with the chosen non-inferiority margin. However, no safety issues were seen nor clinically relevant changes in median PASI and DLQI.

#### P25. PREVALENCE OF CANCER TESTIS ANTIGENS ON LENTIGO MALIGNA AND LENTIGO MALIGNA MELANOMA

D. Tio<sup>1</sup>, F.R.Kasiem<sup>2</sup>, M.Willemsen<sup>3</sup>, G.Krebbers<sup>3</sup>, R. Hoekzema<sup>2</sup>, M.W.Bekkenk<sup>2</sup>, R. Luiten<sup>3</sup>

Department of Dermatology, Amsterdam UMC, <sup>1</sup>location VUmc and <sup>2</sup>location AMC, Amsterdam <sup>3</sup>Department of Experimental dermatology, Amsterdam UMC, location AMC, Amsterdam

**Background:** The Cancer Testis Antigens (CTA) family is a group of genes which is involved in promotion of growth and inhibition of apoptosis. They are exclusively expressed on healthy germ line testis cells and various malignancies.

A systematic review (SR) was performed on the prevalence of CTA's in malignant melanoma that showed frequent expression of MAGE-A1/A3/A6, NY-ESO, PRAME and SSX. Most CTA's are found at a higher expression rate in metastatic tumours, compared to primary tumours Lentigo maligna (LM) and lentigo maligna melanoma (LMM) is a subgroup of melanoma in which the prevalence of CTAs is relatively unknown.

**Objective:** To evaluate the prevalence of CTAs on LM and LMM.

**Methods:** A selection of CTAs (MAGE-A3, MAGE-A1, MAGE-A6, NY-ESO-1, PRAME and SSX) was made to evaluate on LM based on the expression rates of CTAs on malignant melanoma. Histology slides of LM (n=8), LMM (n=6), sun exposed skin (n=7) and not sun exposed normal skin (n=7) were selected. Testis tissue was used as a positive control. These slides were stained with the different CTAs and independently scored by two reviewers. If there was no consensus on the score, a dermatopathologist was consulted.

**Results:** We did not find any positive staining in all four included groups, the positive control showed strong staining.

**Conclusion:** Lentigo maligna and LMM do not seem to express CTAs. We found no positivity of MAGE-A1, MAGE-A6, NY-ESO-1,

PRAME or SSX, although these CTAs are often expressed in malignant melanoma tissue.

#### P26. NEW POSITIVE PATCH TEST REACTIONS ON D7 - THE ADDITIONAL VALUE OF THE D7 PATCH TEST READING

C.C.A. van Amerongen, D. Dittmar, M.L.A. Schuttelaar  
Department of Dermatology, UMCG, Groningen

**Background:** Patch test readings are usually performed between D2 and D4. An additional D7 reading can be of great value to identify possible new positive reactions.

**Objective:** To investigate the added value of the D7 patch test reading for individual allergens and to identify patient characteristics and allergen groups associated with new positive reactions on D7. **Methods:** A database study was performed on patients who were patch tested between January 2008 and July 2018 to the European baseline series (TRUE Test panels 1 and 2 supplemented with investigator-loaded allergens). Patch test readings were performed on D3 and D7. Positive reactions were categorized into positive on D3 or new positive on D7. Patients were subcategorized in only D3 positive reactions or only D7 positive reactions. Univariable regression analysis was performed to investigate possible associations between patient characteristics and allergen groups on new positive patch test reactions on D7.

**Results:** Of 3494 positive patch test reactions in 1669 patients, 603 (17.3%) reactions in 192 (11.5%) patients were new positive on D7. Distribution in sex, atopic-, and occupational dermatitis were comparable in patients showing a positive reaction on D3 and patients with a new positive D7 reaction. In the univariable regression analysis, significantly more D7 positive reactions were seen for topicals (OR=2.63, 95%CI; 1.95 – 3.54) and corticosteroids (OR=1.98, 95%CI; 1.15 – 3.39).

**Conclusion:** A D7 reading to identify new positive patch test reactions is of added value, especially for topicals and corticosteroids. Patient characteristics were not associated with new positive D7 reactions.

#### P27. CLINICOPATHOLOGICAL GENDER DIFFERENCES IN MELANOMA: NEED FOR TAILORED MANAGEMENT AND PREVENTION STRATEGIES

M.-A. El Sharouni<sup>1</sup>, A.J Witkamp<sup>2</sup>, V. Sigurdsson<sup>1</sup>, P.J van Diest<sup>3</sup>, M.W.J. Louwman<sup>4</sup>, N.A. Kukutsch<sup>5</sup>

Department of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Surgery and <sup>3</sup>Pathology, UMC Utrecht, <sup>4</sup>Netherlands Comprehensive Cancer Center (IKNL), Utrecht, <sup>5</sup>Department of Dermatology, LUMC, Leiden

**Background:** In Europe, one of the highest melanoma incidence rates is found in the Netherlands. In our country females are more prone to develop melanoma as compared to males, however survival data are worse for men.

**Objective:** To identify epidemiological clinicopathological gender-related differences that may improve preventive measures and to identify specific subgroups of melanoma patients who are at higher risk of developing and dying from melanoma.

**Methods:** Clinicopathological data from the Dutch Nationwide

Network and Registry of Histopathology and Cytopathology (PALGA) were retrieved from patients with primary, cutaneous melanoma in the Netherlands between 2000 and 2014. Follow-up data were retrieved from the Cancer Registry. Gender-related differences were assessed.

**Results:** A total of 54,645 patients were included (43.7% men). In 2000, 41.7% was male, as compared to 47.3% in 2014 ( $p < 0.001$ ). Likewise, in 2000 51.5% of the deceased cohort were men and 60.1% in 2014 ( $p < 0.001$ ). Men had significantly thicker melanomas (median Breslow-thickness 1.00mm (IQR 0.60-2.00) vs 0.82mm (IQR 0.50-1.50) for females). Head-and-neck area and trunk were the most prominent localisations for nodular melanomas in men. When stratified for age, older patients more often had thick, nodular, ulcerated and head-and-neck melanomas. Relative excess rate for dying was 0.67 (95% CI 0.61-0.73) for females.

**Conclusion:** There are evident clinicopathological gender differences in melanoma patients. Furthermore, independent of these differences, survival is worse for males. These findings can provide the basis of tailored management and prevention strategies on population level, but also in daily practice.

#### **P28. SURGICAL OUTCOMES OF MAJOR SURGERY (STEEP) AND THE IMPACT OF MAJOR SURGERY ON QUALITY OF LIFE, ACTIVITY IMPAIRMENT AND SEXUAL HEALTH IN HIDRADENITIS SUPPURATIVA PATIENTS: A PROSPECTIVE SINGLE CENTRE STUDY**

L.M. Prens<sup>1</sup>, J. Huizinga<sup>1</sup>, I.C. Janse<sup>2</sup>, B. Horváth<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, UMCG, Groningen, <sup>2</sup>Department of Dermatology, Meander Medical Centre, Amersfoort

**Background:** Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic debilitating skin disease, frequently located in the groin and anogenital area, leading to a substantial impact on quality of life and sexual health in HS patients. Skin-tissue-sparing excision with electrosurgical peeling (STEEP) is novel procedure with low recurrence rates and high patient satisfaction in retrospective series. However, there aren't any prospective studies done yet to investigate the impact of any major surgery on specific aspects of the quality of life.

**Objectives:** To assess surgical outcomes and the effect from the STEEP procedure on the general quality of life, sexual health and activity impairment of HS patients.

**Materials and methods:** A single centre prospective survey study was conducted among 40 patients undergoing STEEP surgery. Beside the objective parameters (time to wound closure and surface of the wound) patients' reported outcomes were reported.

**Results:** Thirty-nine patients with a total of 175 responses were included. Time to wound closure was significantly related to surface of the wound, a higher Hurley stage and current treatment with biologics. For patient reported outcomes, DLQI and ASEX scores did not significantly improve during the study period of six months. However, activity and overall work impairment showed considerable improvement after STEEP surgery.

**Conclusion:** Time to wound closure is significantly influenced by wound surface, Hurley stage and treatment with biologics. STEEP surgery improved the overall work and activity impairment.

#### **P29. THE REFINED HURLEY CLASSIFICATION FOR HIDRADENITIS SUPPURATIVA: AN ACCURATE AND RELIABLE INSTRUMENT FOR PHYSICIANS AND PATIENT SELF-ASSESSMENT**

A.L.V. Rondags<sup>1</sup>, L.M. Prens<sup>1</sup>, R.J. Volkering<sup>1</sup>, I. Turcan<sup>1</sup>, Y.S. Zuidema<sup>1</sup>, K. Politiek<sup>2</sup>, I.C. Janse<sup>2</sup>, J.R. van Hasselt<sup>1</sup>, K.R. van Straalen<sup>3</sup>, C.B. Ardon<sup>3</sup>, A.R.J.V. Vossen<sup>3</sup>, H.H. van der Zee<sup>3</sup>, E.P. Prens<sup>3</sup>, B. Horváth<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, UMCG, Groningen, <sup>2</sup>Department of Dermatology, Meander Medical Centre, Amersfoort,

<sup>3</sup>Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam

**Background:** The original Hurley classification is insufficient to characterise the heterogeneous skin disease hidradenitis suppurativa (HS). Therefore, it was refined into a seven-stage classification.

**Objectives:** 1. Investigate the correlation between the three severity grades of Hurley I and II and patient-reported quality of life (DLQI) and physician-assessed severity (IHS4). 2. Determine the inter- and intra-observer reliability of the refined Hurley classification. 3. Investigate the reliability of a patient self-assessment questionnaire, for deriving the correct refined Hurley stage.

**Methods:** 1. HS patients from two observational cohorts were included. DLQI and IHS4 scores were compared between the refined Hurley stages. 2. Physicians scored HS patients in a real-life setting or through a digital survey with standardised photographs of HS patients. 3. HS patients filled out the symptom self-assessment questionnaire. Based on the questionnaire and the physician's dermatologic examination, the refined Hurley stage was determined and compared.

**Results:** 1. There was a significant positive correlation of DLQI and IHS4 with increasing refined Hurley sub-stages (DLQI:  $r_s = 0.259$  and  $r_s = 0.185$ ; IHS4  $r_s = 0.603$  and  $r_s = 0.532$ ). 2. Real-life assessment showed moderate to high inter-observer reliability (Krippendorff's  $\alpha = 0.678$  (95% CI 0.318-0.949) and 0.920 (95% CI 0.776-1.00)). The digital assessment demonstrated high inter- and intra-observer reliability ( $\alpha = 0.809$  (95% CI 0.785-0.832) and mean  $\alpha = 0.830$  (range 0.711 to 0.967)). 3. A substantial inter-rater agreement and reliability was found (78.7% and  $\alpha = 0.737$  (95% CI 0.622-0.852)).

**Conclusion:** The refined Hurley classification accurately correlates with HS severity and shows an overall high reliability. The patient self-assessment questionnaire is an accurate instrument for deriving the refined Hurley stage.

#### **P30. DEMOGRAPHIC AND CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH PSORIATIC ARTHRITIS IN PSORIASIS PATIENTS TREATED WITH BIOLOGICS**

M.E. van Muijen<sup>1</sup>, T.W. van Hal<sup>1,2</sup>, J.M.P.A. van den Reek<sup>1</sup>, E.M.G.J. de Jong<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen,

<sup>2</sup>Department of Rheumatology, Sint Maartenskliniek, Nijmegen,

<sup>3</sup>Radboud University, Nijmegen

**Background:** Previously reported risk factors for the development of psoriatic arthritis (PsA) in psoriasis patients might not

be discriminative enough to identify patients at risk in a population on biologic therapy.

**Objective:** To get insight in the prevalence of socio-demographic and clinical characteristics of psoriasis patients with or without PsA using biologics, and to identify factors associated with a diagnosis of PsA in this population.

**Methods:** Data were extracted from a prospective registry of psoriasis patients treated with biologics (BioCAPTURE registry). In univariate analysis, data on socio-demographic and clinical characteristics such as intoxications, psoriasis phenotypes and topographic locations were compared between psoriasis patients with and without PsA. A multivariate logistic regression analysis was performed with variables that showed a p-value  $\leq 0.20$  in univariate analysis. A Kaplan-Meier survival curve was plotted to visualize the probability of receiving a diagnosis of PsA over time.

**Results:** In a multivariate analysis, female gender and a family history of psoriasis were significantly associated with a higher probability for the onset of PsA. Inverse psoriasis and the use of alcohol were associated with a lower risk of PsA. The presence of a particular psoriatic phenotype was not associated with a diagnosis of PsA, neither was psoriasis of the nails or scalp.

**Conclusion:** Different factors were associated with a diagnosis of PsA in psoriasis patients. However, in contrast to literature, scalp and nail psoriasis may not be suitable to predict the risk of developing PsA in a population of psoriasis patients on biologic therapy.

### P31. DAILY PRACTICE STUDY OF RITUXIMAB IN PEMPHIGUS: A RETROSPECTIVE STUDY OF 65 PATIENTS

H. Rashid, A. Lamberts, D. van Maanen, B. Horváth  
*Department of Dermatology, UMCG, Groningen*

**Background:** Pemphigus is an autoimmune blistering disease mainly treated with long-term doses of systemic corticosteroids associated with significant adverse effects. Recent studies showed high effectiveness of rituximab (RTX), an anti-CD20 antibody, in pemphigus.

**Objective:** to assess the effectiveness of RTX in pemphigus.

**Methods:** the medical records of 65 pemphigus patients treated with RTX were reviewed retrospectively. Early and late endpoints, defined according to international consensus, were disease control (DC), complete and partial remission (PR/CR) and relapses. Safety was measured by reported adverse events.

**Results:** a total of 65 patients were treated with RTX. All patients achieved disease control. Complete remission was achieved in 76,9% and partial remission in 13,8% of the cases. During follow-up, 54,2% patients relapsed. No significant difference in remission rate and time to disease control was seen between RTX naïve and to non-naïve patients. Also no significant difference was seen in remission rate and time to disease control in early (<12 months) versus late (>12 months) admission of RTX. Patients who received RTX at month 6 and 12 showed significantly less relapses compared to patients who didn't receive this (n=12; 43% vs n=24; 71%; p=0,028). Patients with pemphigus foliaceus achieved faster complete remission

than pemphigus vulgaris (n=39; mean 48 vs n=11; mean 79 p=0,040). Seven severe adverse events were reported, none life threatening.

**Conclusion:** RTX is a safe and effective treatment for pemphigus regardless of time administered in disease course and previously received gifts. Additional RTX in month 6 and 12 is recommended to prevent relapses.

### P32. TREATMENT SATISFACTION WITH BIOLOGICS FOR PSORIASIS: IS THERE A DIFFERENCE BETWEEN MEN AND WOMEN?

L.S. van der Schoot<sup>1</sup>, J.M.P.A. van den Reek<sup>2</sup>, H.M.M. Groenewoud<sup>2</sup>, E.M.G.J. de Jong<sup>1,3</sup>, on behalf of the BioCAPTURE centers

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen,

<sup>2</sup>Department for Health Evidence, Radboud University, Nijmegen, <sup>3</sup>Radboud University, Nijmegen

**Background:** Female sex has been reported as a predictor for treatment discontinuation with biological therapies. As treatment satisfaction corresponds with adherence, it can be hypothesized that female patients are less adherent compared to male patients as a result of lower treatment satisfaction.

**Objective:** To identify possible differences in satisfaction with biological treatment between male and female patients in the first year of treatment, using the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM version II).

**Methods:** Data of psoriasis patients treated with biologics were obtained from the prospective, multicentre, daily-practice BioCAPTURE registry. Cross-sectional analyses of patient characteristics were performed at baseline. Longitudinal TSQM data were analyzed by linear mixed models, stratified for each TSQM domain (effectiveness, side-effects, convenience, global satisfaction). Relevant patient characteristics were incorporated as possible confounding factors.

**Results:** In total, 315 patients were included, with 396 treatment episodes (137 adalimumab, 90 etanercept, 137 ustekinumab, 24 secukinumab, 8 infliximab). Almost sixty percent of the patients were male. Baseline PASI was significantly higher in male patients (p=0.01). Longitudinal analysis demonstrated lower TSQM scores for 'side-effects' (p=0.05) and 'global satisfaction' (p=0.01) in female patients compared to male patients over one year of treatment.

**Conclusion:** This study provides a prospective, longitudinal analysis of TSQM for biologics in men and women with psoriasis. Female patients were less satisfied with their biological treatment regarding side-effects and global satisfaction. This might be a reason for more discontinuation of biological treatment among female patients.

### P33. CONTACT SENSITIZATION TO HYDROPEROXIDES OF LIMONENE AND LINALOOL; RESULTS OF CONSECUTIVE PATCH TESTING AND CLINICAL RELEVANCE

D. Dittmar, M.L.A. Schuttelaar

*Department of Dermatology, UMCG, Groningen*

**Background:** Limonene and linalool are fragrance terpenes

which, following air exposure and subsequent oxidation, form hydroperoxides that are potent sensitizers.

**Objectives:** To investigate the prevalence of contact allergy to both hydroperoxides, to report clinical relevance, and to investigate patients demographics.

**Methods:** A total of 821 patients (35.6% male, mean age 42.4 years  $\pm$ 17.8) were consecutively patch tested with our departmental baseline series and our fragrance series, including hydroperoxides of limonene 0.3% pet. and hydroperoxides of linalool 1.0% pet. The clinical relevance was assessed for all positive reactions. Uni- and multi variable regression analyses were performed to assess risk factors for being allergic to either hydroperoxides.

**Results:** Positive patch test reactions to hydroperoxides of limonene and to hydroperoxides of linalool were observed in 77 patients (9.4%, 95% confidence interval [CI]; 7.4%-11.4%) and in 96 patients (11.7%, 95%CI; 9.5%-13.9%), respectively. Of all positive patch test reactions to hydroperoxides of limonene and linalool, 40.3% and 46.3%, respectively, were of probable to certain clinical relevance. Patients allergic to either or both hydroperoxides were significantly more female (OR 1.91, 95%CI; 1.25-2.91), aged 40 and over (OR 1.86, 95%CI; 1.26-2.75), and had less atopic dermatitis (OR 0.64, 95%CI; 0.44-0.93) compared to all other patients.

**Conclusion:** Compared to previous studies, a high number of positive reactions to both hydroperoxides were observed, of which the majority were clinically relevant. The high percentage of doubtful and low percentage of irritant reactions observed to both hydroperoxides might indicate a higher patch test concentration is needed to improve diagnostic performance.

#### **P34. DUPILUMAB IN ATOPIC HAND ECZEMA PATIENTS – AN OBSERVATIONAL STUDY**

A.N. Voorberg<sup>1</sup>, J.A.F. Oosterhaven<sup>1</sup>, G.L.E. Romeijn<sup>1</sup>, M.S. de Bruin-Weller<sup>2</sup>, M.L.A. Schuttelaar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, UMCG, Groningen, <sup>2</sup>Department of Dermatology, UMC Utrecht

**Background:** Systemic treatment options for chronic hand eczema are limited. Dupilumab is used in atopic dermatitis (AD) but is not licensed for (isolated) hand eczema.

**Objective:** To determine the response of atopic hand eczema (AHE) to dupilumab.

**Methods:** Observational prospective study. Adult patients with AHE were treated for AD with dupilumab subcutaneously in a 600mg loading dose, followed by 300mg every two weeks. Primary outcome was response to treatment after 16 weeks, defined as improvement of  $\geq$  2 steps on the Photographic guide for severity, compared to baseline. Secondary outcomes were hand eczema severity measured with the Hand Eczema Severity Index (HECSI) and the difference of The Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ) score.

**Results:** Thirty patients were included (23 males, 7 females; mean age 46 years). Ten patients (33%) were classified as responder on the Photographic guide after 16 weeks of treatment. There was no difference in response between chronic fissured and recurrent vesicular morphological subtypes. Mean HECSI-

score improved in 29 patients (97%) with -76.9%. Mean HECSI-score was already significantly decreased after 4 weeks compared to baseline ( $P < .001$ ). The results of the difference in QOLHEQ score will be available at the NVED 2019 meeting.

**Conclusion:** This study shows a positive response of AHE to dupilumab. This poses the question whether a response will also be seen in isolated hand eczema.

#### **P35. RISING REIMBURSED COSTS OF BENIGN AND (PRE) MALIGNANT SKIN TUMORS DUE TO INCREASING INCIDENCE AND INTRODUCTION OF PHARMACEUTICALS IN THE NETHERLANDS, 2007-2016**

E.C. Noels<sup>1</sup>, L. Hollestein<sup>1,2</sup>, K. Luijckx<sup>2</sup>, W.J. Louwman<sup>2</sup>, C.A. de Uyl-de Groot<sup>3,4</sup>, R.R. van den Bos<sup>1</sup>, A.A.M. van der Veldt<sup>5</sup>, D.J. Grünhagen<sup>6</sup>, M. Wakkee<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, <sup>2</sup>Department of Research, Netherlands Comprehensive Cancer Organization (IKNL), Utrecht, <sup>3</sup>Erasmus School of Health Policy and Management, and <sup>4</sup>Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus University Rotterdam, <sup>5</sup>Departments of Medical Oncology and Radiology & Nuclear Medicine and <sup>6</sup>Surgical Oncology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam

**Background:** Skin cancer is the most common type of cancer and incidence is rising. In order to manage the associated direct medical costs, their assessment is vital.

**Objective:** To describe trends of reimbursed drug and hospital costs of benign and (pre)malignant skin tumors over the past decade. Design – Nationwide hospital and drug reimbursement data.

**Results:** In 2014, malignant skin tumors positioned fifth place of most costly cancers in the Netherlands (breast, lung, and colon cancer, and leukemias being more costly). The total costs for benign and (pre)malignant skin tumors increased from €279 million for 384,390 patients (2007) to €460 million for 574,309 patients (2016). Drug costs increased from €1.6 to €122.1 million (2007-2016). Dermatologists treat 85% of all patients with low mean costs (2016:€380), whereas medical oncologists treat a fraction (0.5%) at higher mean cost (2016:€6,390). Limitation – Primary care data were not available.

**Conclusion:** – Skin cancer is the fifth most costly cancer in the Netherlands and is strongly affected by rising incidence and introduction of expensive drugs. Effective skin cancer prevention strategies, efficient use of health care resources and controlling of drug costs are essential for maintaining a sustainable health care system.

#### **P36. MULTIMODAL IMAGING OF INTRADERMAL DRUG INJECTION USING HOLLOW MICRONEEDLES**

J. Jacobse<sup>1,3</sup>, W. ten Voorde<sup>2,3</sup>, K. van der Maaden<sup>3</sup>, L. Schrier<sup>1</sup>, R. Rissmann<sup>2,3</sup>, J.A. Bouwstra<sup>3</sup>, R. ten Cate<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Rheumatology, Willem-Alexander Children's Hospital, LUMC, Leiden, <sup>2</sup>Centre for Human Drug Research, Leiden, <sup>3</sup>Leiden Academic Center for Drug Research, Leiden



**Background:** Intradermal injection of drugs using hollow microneedles might be less painful than regular subcutaneous injection. Biological drugs which are frequently administered to children, such as adalimumab, might be candidates for this method of administration.

**Objectives:** 1) To determine the feasibility of intradermal injection of 40 mg adalimumab in 0.4 mL into ex vivo human skin using the MicronJet600. 2) To explore the usability of various imaging methods in the evaluation of intradermal drug injections.

**Methods:** Defatted ex vivo human skin from bariatric surgery was injected with saline with infrared dye or adalimumab. Injections were done with the MicronJet600 (NanoPass) and a previously validated hollow microneedle system. Measurements included infrared imaging for volume quantification, 3D photography for bleb size, laser speckle contrast imaging for validation (absence of perfusion), optical coherence tomography for epidermal thickness, multispectral imaging for skin colour, and thermography for skin temperature. Microneedles were inspected for damage using bright field microscopy.

**Results:** The MicronJet600 could be used for intradermal injections of saline and adalimumab up to and including a volume of 0.4 mL. Bleb size was highly variable and distribution in the skin was more widespread than the bleb. Single use did not damage the microneedles.

**Conclusion:** The MicronJet600 can be used for injection of a volume of 0.4 mL adalimumab into ex vivo human skin. Intradermal injection can be visualized using various imaging modalities. The injected drug might spread further in the skin than the actual bleb.

### P37. INSIGHT INTO THE MANAGEMENT OF ACTINIC KERATOSIS: A QUALITATIVE INTERVIEW STUDY AMONG GENERAL PRACTITIONERS AND DERMATOLOGISTS

E.C. Noels<sup>1,2</sup>, M. Lugtenberg<sup>1,2</sup>, S. van Egmond<sup>1,2</sup>, S.M. Droger<sup>2</sup>, P.A.J. Buis<sup>3</sup>, T. Nijsten<sup>1</sup>, M. Wakkee<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, <sup>2</sup>Department of Public Health, Erasmus MC, Rotterdam, <sup>3</sup>Health Care Centre Harderwijk (Gezondheidscentrum Harderwijk)

**Background:** The current management of patients with actinic keratosis (AK) seems to vary within and between primary and secondary care, although an in-depth understanding of healthcare providers' management of AK is currently lacking.

**Objective:** To gain insight into the management of AK by exploring underlying motives of current practices among general practitioners (GPs) and dermatologists in the Netherlands.

**Methods:** Twenty-two GPs and 18 dermatologists were interviewed, focussing on the underlying motives regarding AK management. A predefined topic list was used. All interviews were audio-taped, transcribed verbatim, and analysed by two researchers.

**Results:** GPs reported to limitedly conduct proactive cutaneous photodamage evaluation due to perceived lack of value, to vary in their way of diagnosing AK, to mainly apply cryothe-

rapy or refer to secondary care due to lack of experience, to apply varying and mostly patient-driven follow-up care and have a high need for a guideline due to a lack of knowledge on AK management. Dermatologists indicated to pursue proactive photodamage evaluations although time limitations sometimes restrict this, to provide guideline-driven AK care with patient preferences also largely influencing both treatment choices and follow-up regimens and a need for improving skin cancer management in primary care.

**Conclusions:** For AK care to become more standardized and uniform in primary care, implementation of guidelines and (continuing) education are needed to address the commonly reported barriers of lack of value, experience and knowledge among GPs. In secondary care, linking tools for shared decision making with guidelines for more straightforward AK care may prove useful.

### P38. DEVELOPMENT OF AN LPS SKIN CHALLENGE MODEL

T.P. Buters<sup>1</sup>, I.M.E. Jansen<sup>1</sup>, F. van Hindevoort<sup>1</sup>, L. Pagan<sup>1</sup>, P. Hameeteman<sup>1</sup>, W. Grievink<sup>1</sup>, M. Schoonakker<sup>1</sup>, G. Feiss<sup>2</sup>, J. Burggraaf<sup>1</sup>, R. Rissmann<sup>1</sup>, M. Moerland<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre for Human Drug Research, Leiden, <sup>2</sup>Cutanea Life Science, Wayne, Pennsylvania, USA

**Background:** Intravenous lipopolysaccharide (LPS) administration to humans is a widely used, safe and well-tolerated model to study TLR4-driven inflammation. A local LPS challenge, in the skin, would offer the advantage of repeated testing within one subject, in a compartment relevant for dermatological investigational drugs.

**Objective:** The aim of this study was to develop a transient skin inflammation model. Method. A saline-controlled interventional study was conducted to characterize inflammatory response upon intradermal LPS injection in 18 healthy male volunteers. All received two or four intradermal injections of 10ng LPS, purified from Escherichia Coli: 113: H10K, into the volar aspect of the forearm. The inflammatory response was monitored until 48 hours after administration. Laser speckle contrast imaging, colorimetry and thermography were used to quantify perfusion, erythema, and temperature respectively. The cellular response was analyzed in blister exudates.

**Results:** All 18 subjects completed the study with good tolerability at the injection side. Erythema and perfusion peaked at 10 hours after administration. Additionally, neutrophil and monocyte influx was observed in blister exudate of LPS injection sites. Mean neutrophil influx peaked at 3h with a 200x increase compared to baseline. Mean monocyte influx peaked at 10h with a 70x increase compared to baseline. Neutrophil and monocyte influx were almost completely normalized at 48h. In the saline injected control sites no influx of immune cells was seen at any time point.

**Conclusion:** An intradermal LPS injection results in transient skin inflammation. This model could be used in proof-of-pharmacology studies evaluating compounds that modulate dermal pathophysiological processes.

### P39. OMIGANAN, A TOPICAL ANTIMICROBIAL PEPTIDE, NORMALIZES DYSBIOSIS BUT DOES NOT IMPROVE ATOPIC DERMATITIS CLINICALLY IN A PHASE II RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

T.P. Buters<sup>1</sup>, T. Niemeyer-van der Kolk<sup>1</sup>, L. Krouwels<sup>1</sup>, J. Boltjes<sup>1</sup>, M.L. de Kam<sup>1</sup>, H. van der Wall<sup>1</sup>, D. van Alewijk<sup>2</sup>, E. van den Munckhof<sup>2</sup>, G. Feiss<sup>3</sup>, M.B.A. van Doorn<sup>4</sup>, J. Burggraaf<sup>1</sup>, R. Rissmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre for Human Drug Research, Leiden, <sup>2</sup>DDL Diagnostic Laboratory, Rijswijk, <sup>3</sup>Cutanea Life Science, Wayne, Pennsylvania, USA, <sup>4</sup>Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam

**Background:** in a previous phase II trial in 36 patients with mild to moderate AD, omiganan an indolicidin analogue with antimicrobial and immunomodulatory properties significantly reduced target lesion oSCORAD and morning itch, and improved target lesion dysbiosis by reducing Staphylococcus and increasing diversity.

**Objective:** to explore clinical efficacy and pharmacodynamics of omiganan with an optimized dose regimen in a larger patient population.

**Methods:** in total 80 patients with mild to moderate AD were enrolled in this single-center, phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Patients were randomized 1:1:1:1 to omiganan 1%, omiganan 1.75%, omiganan 2.5% or vehicle gel. The study drug was applied to all AD lesions once daily for 28 consecutive days. Efficacy was evaluated by EASI, oSCORAD and IGA. One AD lesion was assigned as 'target lesion' for various pharmacodynamic assessments.

**Results:** A reduction of target lesions *S. aureus* was observed in all active treatment groups in the culture, while an increase was apparent in the vehicle group. This reduction was statistically significant for omiganan 2.5% treatment compared to vehicle ( $p=0.0249$ ). All active treatments normalized the microbiome by reducing Staphylococcus and increasing diversity. No substantial improvement of AD was observed compared to vehicle.

**Conclusions:** Recovery of the target lesion dysbiosis by a reduction of *S. aureus* in culture and Staphylococcus genus in the microbiome was observed in all active treatment groups, while this did not lead to clinical improvement of the lesions. This finding weakens the suggested major role of the microbiome in the pathogenesis of AD.

### P40. OMIGANAN ENHANCES THE INFLAMMATORY RESPONSE INDUCED BY IMIQUIMOD IN A HUMAN SKIN CHALLENGE MODEL

L. Pagan<sup>1</sup>, T. Niemeyer-van der Kolk<sup>1</sup>, S. Assil<sup>1</sup>, T. Buters<sup>1</sup>, E. S. Klaassen<sup>1</sup>, W. Grievink<sup>1</sup>, G. Feiss<sup>2</sup>, E. P. Prens<sup>3</sup>, J. Burggraaf<sup>1</sup>, M.B.A. van Doorn<sup>3</sup>, R. Rissmann<sup>1</sup>, M. Moerland<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre for Human Drug Research, Leiden, <sup>2</sup>Cutanea Life Science, Wayne, Pennsylvania, USA, <sup>3</sup>Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam

**Background:** Omiganan (OMI), an immunomodulatory indolicidin analogue, and the TLR 7/8 agonist imiquimod (IMQ) have demonstrated synergistic enhancement of inflammation in vitro.

**Objective:** We aimed to translate in vitro data to a human model for proof-of-concept, and to explore the potential of add-on treatment for HPV-induced skin diseases (e.g. cutaneous warts, vulvar HSIL, CIN and external genital warts).

**Methods:** Sixteen (16) healthy male and female volunteers received topical IMQ, OMI or IMQ+OMI in different sequential orders under occlusion for up to 4 days on tape stripped skin of the back. Skin inflammation was clinically assessed by erythema (erythema index, colorimetry, erythema grading scale) and perfusion (laser speckle contract imaging) measurements. Skin punch biopsies were taken for histopathological analysis of inflammation (mRNA, histology and immunohistochemistry).

**Results:** All 16 subjects completed the study. Treatments were well tolerated. Skin inflammation was significantly more apparent in erythema and perfusion ( $p<0.05$ ) when the skin was primed with IMQ for 48 hours, followed by 48 hours of OMI, compared to IMQ or OMI alone. Additionally, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-6, MX1 and MXA mRNA expressions were all higher with this treatment regimen, representing an immune enhancement consistent with the clinical outcomes. Histologically, more infiltration was seen in combined treatment compared to IMQ alone, and IHC staining showed specifically CD4, CD8 and CD14 to be more apparent.

**Conclusion:** OMI enhances IMQ-induced skin inflammation. Combination therapy in HPV-induced skin diseases might lead to higher efficacy and lower recurrence rates compared to IMQ alone, and should therefore be investigated.

### P41. COMBINED THC AND CBD TO TREAT PAIN IN EPIDERMOLYSIS BULLOSA: A REPORT OF THREE CASES

N.H.B. Schröder<sup>1</sup>, J.C. Duipmans<sup>1</sup>, B. Molenbuur<sup>2</sup>, A. Wolff<sup>3</sup>, M.F. Jonkman<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Anesthesiology and <sup>3</sup>Anaesthesiology Pain Center, UMCG, Groningen

**Background:** Epidermolysis bullosa (EB) is a genetic blistering disorder characterized by intense pain related to disease pathology and care-based interventions. Opioid-based therapies underpin pain-care in EB however are unable to provide adequate analgesia in a significant proportion of patients. Cannabinoid-based medicines (CBMs) have been increasingly studied for pain conditions of various aetiologies and pose as a novel dimension for pain-care in EB.

**Objective:** The aim of this study was to report patient anecdotes and perceived outcomes regarding the use of CBMs in the EB clinic.

**Methods:** Patient clinical stories were extracted retrospectively from the hospital electronic patient database (EPD) and formulated into individual cases.

**Results:** We present three cases of EB who were prescribed pharmaceutical-grade sublingually administered CBMs comprising tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). All three patients reported improved pain scores, reduced pruritus and reduction in overall analgesic drug intake.

**Conclusion:** CBMs may offer additional value to clinical symptomatic therapies for EB.

#### P42. NEUTROPHIL SUBSET EXAMINATION REVEALS DIFFERENT PHENOTYPE AND IMPAIRED FUNCTION IN PSORIASIS

Y.A. Rodriguez-Rosales<sup>1</sup>, J. van den Reek<sup>2</sup>, L. van Vugt<sup>2</sup>, W. Sondermann<sup>3</sup>, B. van Cranenbroek<sup>3</sup>, E. van Rijssen<sup>1</sup>, E. Fasse<sup>1</sup>, E. Jong<sup>2</sup>, I. Joosten<sup>1</sup>, H. Koenen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory Medicine and <sup>2</sup>Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen, <sup>3</sup>Department of Dermatology, University Hospital Essen, Duisburg, Germany

**Background:** Neutrophils represent the first line of defense during infection and injury. For a long time, they have been considered as a homogeneous cell population with only microbicidal function. Recently this paradigm has been challenged and evidence from pathological conditions revealed heterogeneity and plasticity in these cells. Immunoregulatory phenotypes of neutrophils have been characterized in different pathologies such as cancer, autoimmune diseases, and systemic inflammation. Most of these neutrophil subsets show differential expression of surface markers and reveal cross-talk with adaptive immune cells.

**Objective:** The aim of the present work was to determine the heterogeneity of the neutrophil population in psoriasis and evaluate their function.

**Methods:** Surface marker expression of neutrophils from 20 psoriasis patients and 20 healthy controls (HC) was evaluated by flow cytometry. Manual gating and unsupervised analysis tools were used to distinguish neutrophil subsets. Whole blood was stimulated in order to evaluate the production of reactive oxygen species by flow cytometry.

**Results:** Neutrophil subpopulations in whole blood were identified by differential expression of CD10, confirmed by the unsupervised analysis. The subsets found, revealed different maturation stages, as established by nuclei morphology examination. These neutrophil subsets were increased in psoriasis and showed impaired ROS production compared to HC neutrophils.

**Conclusions:** The heterogeneity of neutrophils in psoriasis reveals an increase in CD10<sup>+</sup> cells that have different maturation status, show lower activation and impaired ROS production upon stimulation.

#### P43. THREE DECADES OF EPIDERMOLYSIS BULLOSA CARE IN THE NETHERLANDS: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND TRANSLATIONAL RESEARCH EXPERIENCE FROM AN EUROPEAN EXPERTISE CENTER

V.K. Yenamandra<sup>1</sup>, J. Duipmans<sup>1</sup>, A.M. J. Pasmooij<sup>1</sup>, P.C. van der Akker<sup>1,2</sup>, M.C. Bolling<sup>1</sup>, M.F. Jonkman<sup>1</sup>

Department of <sup>1</sup>Dermatology, Center for Blistering Diseases and <sup>2</sup>Genetics, UMCG, Groningen

**Background:** Epidermolysis bullosa (EB) is a rare and incurable genetic skin fragility disease. Significant scientific advances are made towards finding a cure that are being translated to therapeutic trials. To ensure valid and representative trial outcomes, recognition of well-characterized EB cohorts is essential.

**Objective:** We aim to summarize a 30-year experience of our center to document a well-characterized cohort and provide a model of care for developing centers.

**Methods:** In this cross-sectional study, all Dutch EB patients registered at our hospital between 1988-2017 are included. A complete diagnosis was established based on clinical, histological and molecular analysis. Epidemiological estimates have been calculated based on accurate genetic diagnosis.

**Results:** Overall, 297 Dutch EB families (458 patients) were identified with a prevalence rate of 22.9 per million population. An average of 8 EB patients were born and 7 old EB patients were identified every year with an incidence rate of 43.5 per million live births. A high case fatality rate was noted in the junctional EB spectrum. EB simplex, junctional EB and dystrophic EB were diagnosed in 36%, 19% and 29% respectively with mutations in 17 genes. A specialized multi-disciplinary care is required by 18.3% patients apart from regular management.

**Conclusion:** Our well-characterised cohort provides accurate epidemiological data of EB in the Netherlands that is useful for the design and execution of upcoming trials. The Dutch model of EB care is efficient in delivering near optimal management to its patient group and can serve as an example to other developing expertise centers.