

Prof. dr. Marcel F. Jonkman  
19 december 1957 – 14 januari 2019

# >30 jaar epidermolysis bullosa (EB) zorg in Nederland

Marcel Jonkman, prof. dr., dermatoloog

Marieke Bolling, dr., dermatoloog

Centrum voor Blaarziekten (CvB) UMC Groningen (UMCG)



UMCG



European  
Reference  
Networks



# Het begon in ~ 1988...



## Epidermolysis Bullosa in the Netherlands

José C. Dujmans, MD, PhD\*, Marcel F. Jonkman, MD, PhD

### KEYWORDS

- Epidermolysis Bullosa • Netherlands
- Registry • Expert Center

### EPIDERMOLYSIS BULLOSA EXPERT CENTER

Center for Blistering Diseases, Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, the Netherlands. Director: Prof. Dr M.F. Jonkman, P.O. Box 30.001, 9700 RB Groningen, the Netherlands. Telephone: +31 93 3 612 520; e-mail: [debra@dermatologie.umcg.nl](mailto:debra@dermatologie.umcg.nl)

Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Center, DNA Diagnostic, P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen, the Netherlands. Head of division: DNA Diagnostic, Dr H. Schaaf, PhD. Telephone: +31 24 3 611 266; e-mail address: [genetics@isg.umcn.nl](mailto:genetics@isg.umcn.nl)



## > 30 jaar EB in Groningen, NL:

---

- Hoeveel mensen met EB in NL?
- Organisatie zorg Centrum voor Blaarziekten en certificering (NFU, ERN)
- Diagnostiek EB in NL
- Onderzoek EB in Groningen

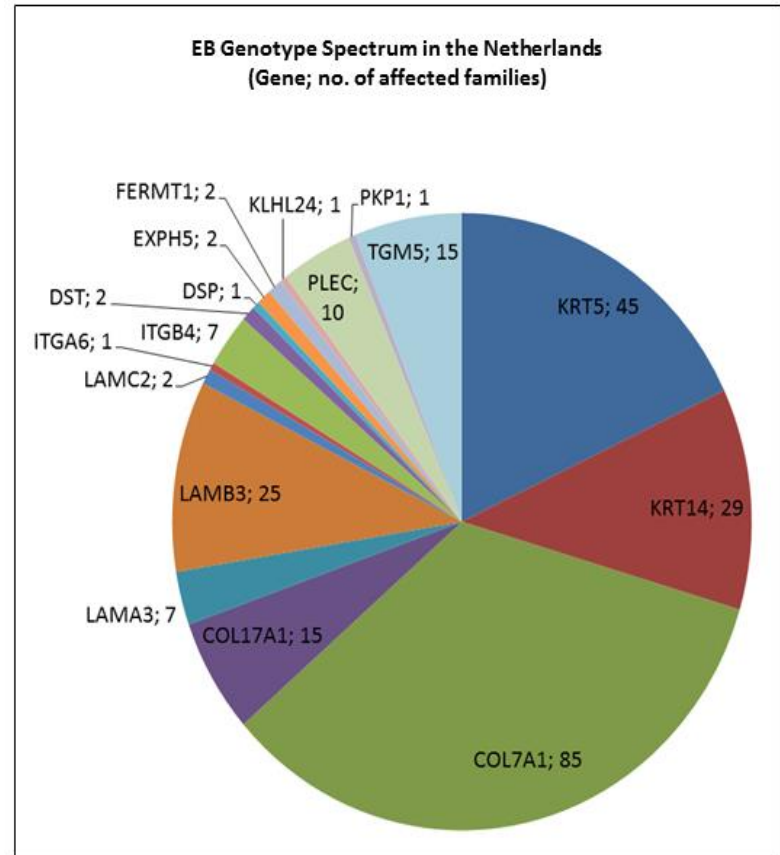
# Hoeveel mensen met EB?

- 573 patiënten, 384 families
- 22 op de miljoen inwoners (prevalentie)
- Gemiddeld **10 baby's** met EB jaarlijks in NL geboren
- Meer dan 80 verwijzingen uit buitenland (patiënt, biopten, DNA)



## Hoeveel mensen met EB in NL?

- EB simplex: 238
- Junctionele EB: 97
- Dystrofische EB: 161
- Kindler EB: 4



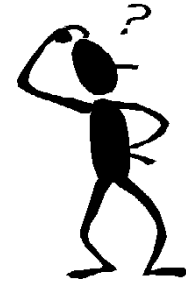
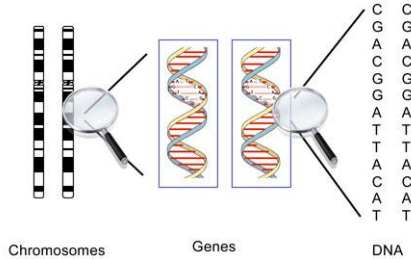
# Benadering EB in het Centrum voor Blaarziekten

diagnostiek

zorg

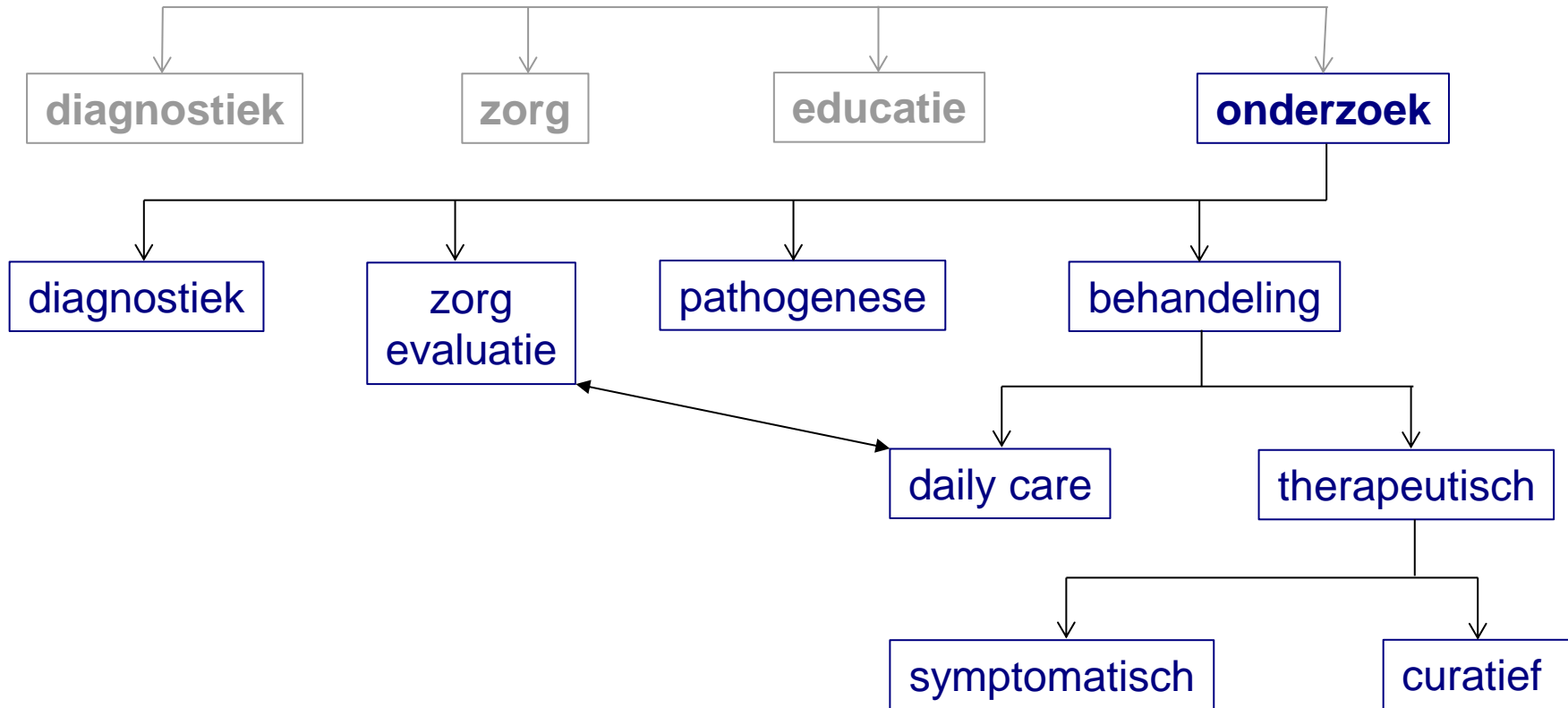
educatie

onderzoek



Doel holistisch: Aandacht voor, en continue verbetering, van alle aspecten

# Benadering EB in het CvB in het UMCG





# Benadering EB in het CvB in het UMCG



# EB is zoveel meer dan de huid, een complexe aandoening



# Organisatie zorg EB: multidisciplinair

---



# Organisatie zorg EB: multidisciplinair

- 6x per jaar multidisciplinair carrousel-spreekuur: patiënt centraal



# Multidisciplinaire carrousel

A = dermatoloog / VPK

B = motorisch team: plastisch chirurg,  
revalidatiearts, handtherapeut

C = kinderarts/internist, diëtist

D = maatschappelijk werk+psycholoog

E = anesthesist (pijn en jeuk)

F = tandarts + logopedist

G= optioneel: oogarts, KNO, gynaecoloog,  
geneticus, MDL arts.

	1	2	3	4	5	6	7
	22	21	20	19	18	15	14
12.00	A						
12.30	B	A					
13.00	C	B	A	G	F	E	D
13.30	D	C	B	A	G	F	E
14.00	E	D	C	B	A	G	F
14.30	F	E	D	C	B	A	G
15.00	G	F	E	D	C	B	A
15.30		G	F	E	D	C	B
16.00			G	F	E	D	C
18.00							

EB-team vergadering

# Organisatie zorg EB: multidisciplinair

---

- **6x per jaar** multidisciplinair carousel-spreekuur:
  - Elke patiënt 1x per jaar indien gewenst
  - Diagnose baby: na opname eerste consult op multi-EB

# Organisatie zorg EB

- 6x per jaar multidisciplinair carousel-spreekuur
- **Wekelijks** spreekuur EB maandagmiddag:
  - Dermatoloog
  - Arts-assistent in opleiding
  - Verpleegkundig specialist/verpleegkundige
  - Evt. indien nodig, andere specialist
  - >> Week van tevoren QOL, pijn, jeuk inventarisatie
- Gezamenlijk spreekuur **dermatoloog + geneticus (vd Akker)**: 3x/jr
- **Teleconsulting**: telefoon, email **24/7!**
- Dagbehandeling, opname (transplantatie, kleinere of grotere ingrepen)



Dr. Peter van den Akker  
Klinisch geneticus

# Belangrijk

---

- Patiënten kunnen voor alle problemen in CvB terecht, maar:  
  
ER GAAT NIETS BOVEN GRONINGEN... (lees: is ver weg!!!)



# Belangrijk

---

- Patiënten kunnen voor alle problemen in CvB terecht, dus:
  - Zorg op maat en in de buurt, met CvB als backup
  - Samenwerken met (para)medici (zoals huisarts) in de buurt
  - Proberen expertise in omgeving te creëren en dit te blijven gebruiken



# Certificering Centrum voor Blaarziekten voor EB

---

- **NFU** (=Nederlandse Federatie van Universitaire medische centra) - **labels**
  - Landelijke **erkenning** en referentiecentrum (ook door zorgverzekeraars)
  - Topreferente zorg
  - Herkenbaar en vindbaar voor andere hulverleners en patiënten

# Certificering Centrum voor Blaarziekten voor EB

- **NFU** (=Nederlandse federatie van universitaire medische centra) - **labels**
  - Landelijke **erkenning** en referentiecentrum
  - Topreferente zorg
  - Herkenbaar en vindbaar voor andere hulverleners en patiënten
- **ERN-skin EB: European Reference Network**
  - Vanuit EU geïnitieerd en ondersteund, sinds 2017
  - Consortium voor zeldzame ziekten (<1 per 100.000 inwoners)
  - Doelen zijn:
    - Centra elkaar ondersteunen om zorg te optimaliseren (leren van elkaar)
    - Samenwerking > onderzoek en initiatieven om zorg te verbeteren
    - Gezamenlijk registry
    - Digitaal overleg platform (privacy proof): CPMS  
**krachten bundelen!**

>>

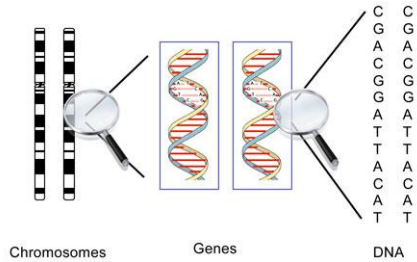
# Benadering EB in het CvB in het UMCG

**diagnostiek**

**zorg**

**educatie**

**onderzoek**



# Diagnostiek baby met blaren

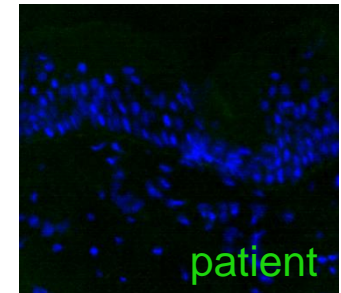
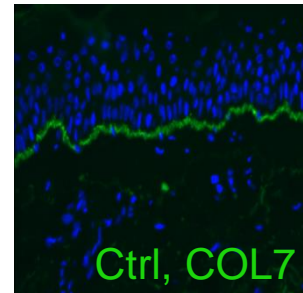
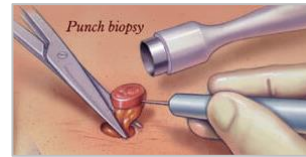
---

- Indien ernstig: opname UMCG neonatologie
- Indien blaarvorming mild: poliklinisch 2-3 uur



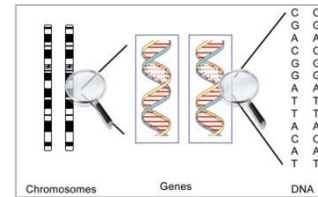
# Diagnostiek baby met blaren

- Indien ernstig: opname
- Indien blaarvorming mild: poliklinisch 2-3 uur
  - Intake+ stamboom
  - Lichamelijk onderzoek
  - Foto's
  - Biopten na verdoving (uitslag <48 uur)
    - Slijtingsniveau blaar
    - Eiwitten verminderd/afwezig?



# Diagnostiek baby met blaren

- Indien ernstig: opname
- Indien blaarvorming mild: poliklinisch 2-3 uur
  - Intake+ stamboom
  - Lichamelijk onderzoek
  - Foto's
  - Biopten na verdoving (uitslag <48 uur)
  - **Bloed: DNA (uitslag 6-8 wk)**
  - **Informatie EB, patiëntenvereniging DEBRA**
  - **Educatie!!!**
  - **Follow-up**
  - **Hulpverlening in omgeving inlichten/inschakelen en uitleggen**



# Benadering EB in het CvB in het UMCG





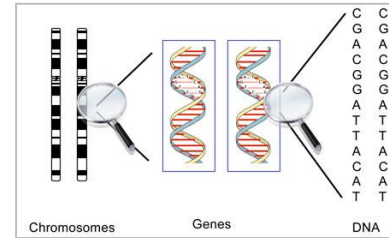
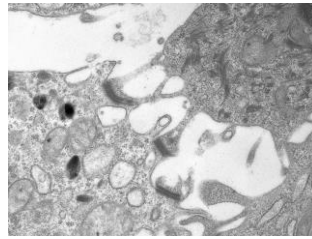
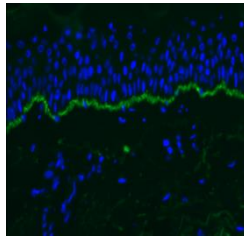
# Onderzoek Diagnostiek: EB waarbij geen mutatie gevonden

- **15% patiënten geen mutatie!**
  - Ander gen dan nu bekende genen
  - Mutatie toch in bekend gen, maar gemist met reguliere technieken
- **Samenwerking!**
  - Dermatologie
  - Genetica
  - Biologie
- Geavanceerde technieken voor DNA, eiwit, RNA analyse



# Onderzoek Diagnostiek: doen we het wel goed?

- Kliniek vs. IF biopten x2 vs. EM biopten x2 vs. DNA



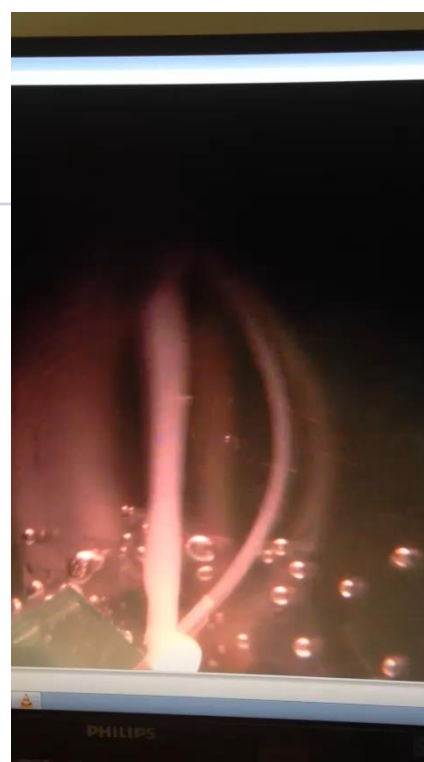
- Zijn er technieken die meerwaarde hebben en die we (t.z.t.) kunnen/moeten toevoegen aan het standaard arsenaal?



Drs. Rosalie Baardman  
Arts-onderzoeker

# Ziekte pathogenese: oa samenwerking met cardiologie

- Disease modelling voor genen betrokken bij cardiocutane syndromen
- in huid en hart
  - KLHL24
  - DSP
  - Tuftelin
- Diermodellen, 3D weefselmodellen, patient cell iPS derived cardiac tissue development



Daniela Andrei

Mathilde Vermeer

Prof. Dr. Peter van der Meer, cardioloog

## Ziekte pathogenese:

Hoe komt het dat kindjes met JEB gen severe zo vroeg overlijden, wat gaat er mis behalve de huid?

- Multi-center prospectieve studie
- Kindjes met JEB gen sev klinisch vervolgen prospectief, zo min mogelijk invasief:
  - Immuunsysteem ontwikkeling (thymus)
  - Longontwikkeling
  - Groei



Dr. Vamsi Yenamandra,  
Arts-onderzoeker



Dr. Peter Marinkovich,  
Dermatoloog,  
onderzoeker Stanford

# Onderzoek/ontwikkeling Zorg

- Coping strategieën wondzorg bij kinderen en ouders met EB (PhD)
- PROMs, patient needs
- Richtlijn ontwikkeling: wondzorg EB, psychosociaal
- (ontwikkelen core outcome sets, minimum reporting sets voor studies



Petra de Graaff,  
psycholoog

# Therapeutic research: revertant mosaicism in EB

Cell

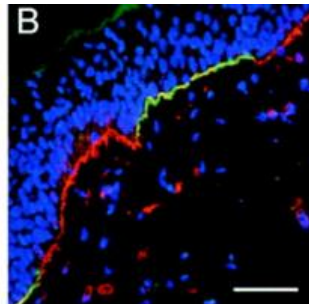
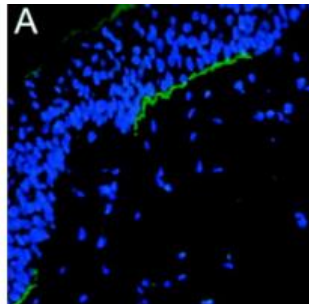
Volume 88, Issue 4, 21 February 1997, Pages 543-551



Article

## Revertant Mosaicism in Epidermolysis Bullosa Caused by Mitotic Gene Conversion

Marcel F. Jonkman<sup>1,2</sup>, Hans Scheffer<sup>2</sup>, Rein Stulp<sup>2</sup>, Hendri H. Pas<sup>1</sup>, Miranda Nijenhuis<sup>1</sup>, Klaas Heeres<sup>1</sup>, Katsushi Owaribe<sup>3</sup>, Leena Pulkkinen<sup>4</sup>, Jouni Uitto<sup>4</sup>



Journal of Investigative Dermatology  
Volume 134, Issue 2, February 2014, Pages 571-574



Letter to the Editor

## Long-Term Survival of Type XVII Collagen Revertant Cells in an Animal Model of Revertant Cell Therapy

Antoni Gostyński<sup>1,2</sup>, Sara Llamas<sup>2,3</sup>, Marta Garcia<sup>2,4</sup>, María J. Escamez<sup>2</sup>, Lucía Martínez-Santamaría<sup>2,4</sup>, Miranda Nijenhuis<sup>1</sup>, Alvaro Meana<sup>2</sup>, Hendri H. Pas<sup>1</sup>, Fernando Larcher<sup>2</sup>, Anna M.G. Pasmooij<sup>5</sup>, Marcel F. Jonkman<sup>1</sup>, Marcela Del Rio<sup>3,4</sup>



Journal of the American Academy of Dermatology

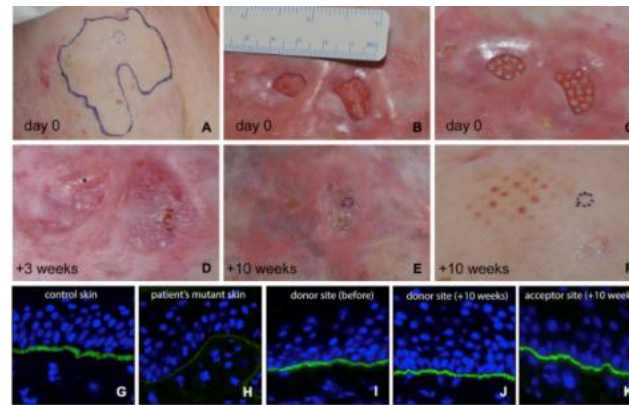
Volume 70, Issue 1, January 2014, Pages 96-101



Original article

## Successful therapeutic transplantation of revertant skin in epidermolysis bullosa

Antoni Gostyński MD, PhD, Anna M.G. Pasmooij PhD, Marcel F. Jonkman MD, PhD



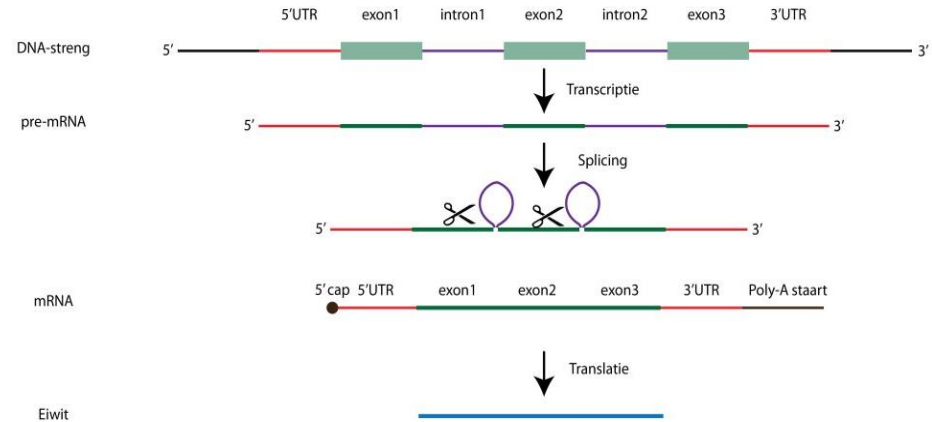
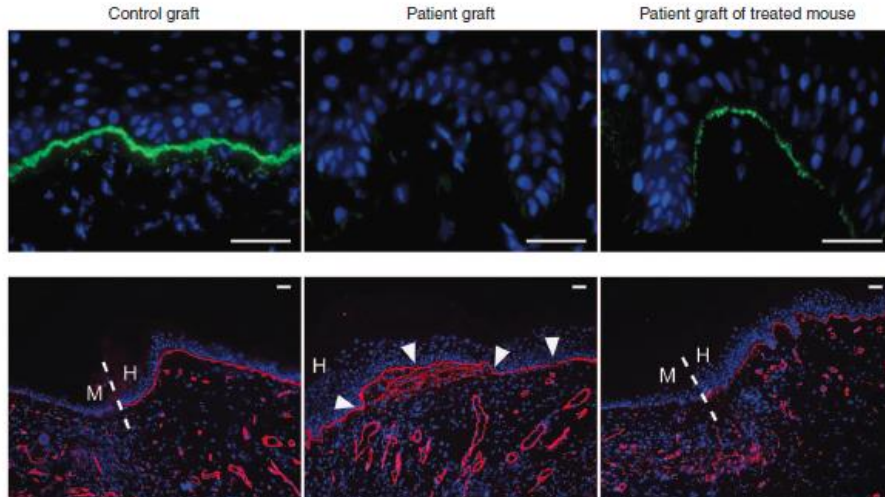
Marjon Pasmooij,  
bioloog

# Therapeutic research: **exon-skipping (RNA)** voor RDEB en JEB

Citation: *Molecular Therapy—Nucleic Acids* (2016) 5, e379; doi:10.1038/mtna.2016.87  
Official journal of the American Society of Gene & Cell Therapy  
[www.nature.com/mtna](http://www.nature.com/mtna)

## Antisense Oligonucleotide-mediated Exon Skipping as a Systemic Therapeutic Approach for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa

Jeroen Bremer<sup>1</sup>, Olivier Bornert<sup>2</sup>, Alexander Nyström<sup>2</sup>, Antoni Gostynski<sup>1</sup>, Marcel F Jonkman<sup>1</sup>, Annemieke Aartsma-Rus<sup>3</sup>, Peter C van den Akker<sup>1,4</sup> and Anna MG Pasmooij<sup>1</sup>



Jeroen Bremer,  
Post-doc

# Therapeutic research: trial allogene **stem cell transplantatie** voor RDEB > gestopt

ActaDV

## Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation for Epidermolysis Bullosa: the Dutch Experience

Katarzyna B. GOSTYŃSKA<sup>1\*</sup>, Vamsi K. YENAMANDRA<sup>1\*</sup>, Caroline LINDEMANS<sup>2,3</sup>, José DUIPMANS<sup>1</sup>, Antoni GOSTYŃSKI<sup>1</sup>, Marcel F. JONKMAN<sup>1</sup> and Jaap-Jan BOELENS<sup>2,4\*</sup>

<sup>1</sup>Center for Blistering Diseases, Departments of Dermatology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen,

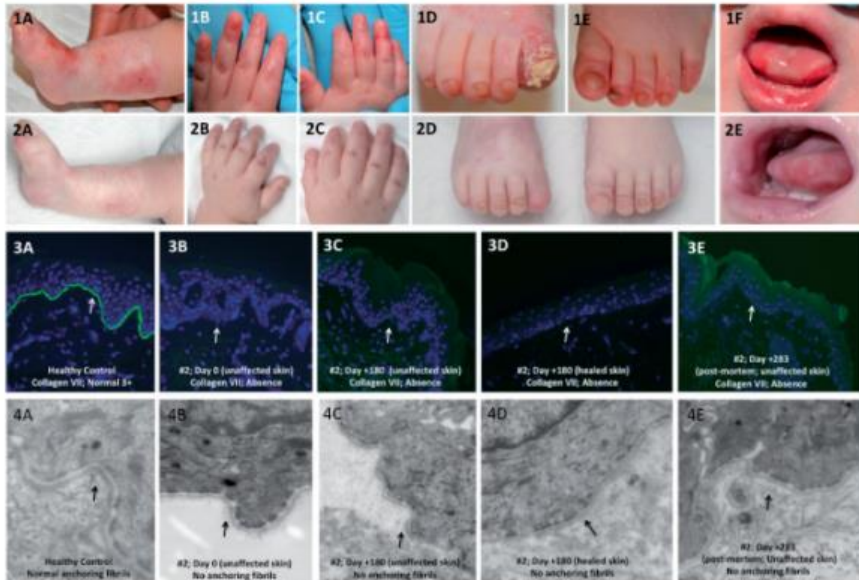
<sup>2</sup>Department of Immunology/Stem Cell Transplantation, University of Utrecht, University Medical Center Utrecht, Wilhelmina Children's Hospital,

<sup>3</sup>Princess Maxima Center and University Medical Center Utrecht, Blood and Marrow Transplantation Program, Utrecht, The Netherlands, and

<sup>4</sup>Department of Stem Cell Transplant and Cellular Therapies, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY 10065, USA. E-mail: boelensj@mskcc.org

\*These authors contributed equally to this study.

Accepted Nov 28, 2018; Epub ahead of print Nov 28, 2018





# Therapeutic research: diacerein trial, fase 3 studie effectiviteit

16-10-2019

Topical Diacerein Ointment for Epidermolysis Bullosa Simplex: A Review



## Topical Diacerein Ointment for Epidermolysis Bullosa Simplex: A Review

By *SKL Volume 24 Number 3* - May 12, 2019

**A**lison L. Limmer, BA, BS<sup>1</sup>; Crystal E. Nwanunu, BS<sup>2</sup>; Radhika Shah, BS, MS<sup>2</sup>; Kendall Coleman, BSA<sup>2</sup>; Ravi R. Patel, MD<sup>2</sup>; Uyen Ngoc Hui, MD<sup>2</sup>; Stephen K. Tyring, MD, PhD<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, McGovern Medical School, The University of Texas Health Sciences Center, Houston, TX, USA

<sup>2</sup>Texas A&M University College of Medicine, Dallas, TX, USA

<sup>3</sup>Center for Clinical Studies, Houston, TX, USA

Conflict of interest:

All of the authors have no conflicts to declare for this work.

Abstract

Epidermolysis bullosa (EB) is a group of rare mucocutaneous fragility disorders often presenting in infancy and early childhood with painful blistering of the skin and mucous membranes. The severity of EB blister burden varies by disease subtype. Studies have shown that patients with generalized severe epidermolysis bullosa simplex (EBS), a variant characterized by extreme fragility, develop blisters in the setting of overproduced, mutated K14 protein, a component of the intermediate filament integral in keratinocyte stability, and constitutive activation of interleukin (IL)-1, a pro-inflammatory cytokine that promotes the hyperproliferation of keratinocytes. Diacerein, a rhein prodrug and anthraquinone, has been shown to reduce expression of K14 and inhibit IL-1 converting enzyme. In clinical trials, topical 1% diacerein was shown to be an effective and safe, non-invasive treatment for patients suffering from EBS. This review examines the clinical trials of topical diacerein and its role in EBS. Diacerein ointment was granted US FDA Rare Pediatric Disease designation in May 2018 and Fast Track development designation in August 2018.

Key Words:

blistering, diacerein, epidermolysis bullosa, treatment

## Introduction

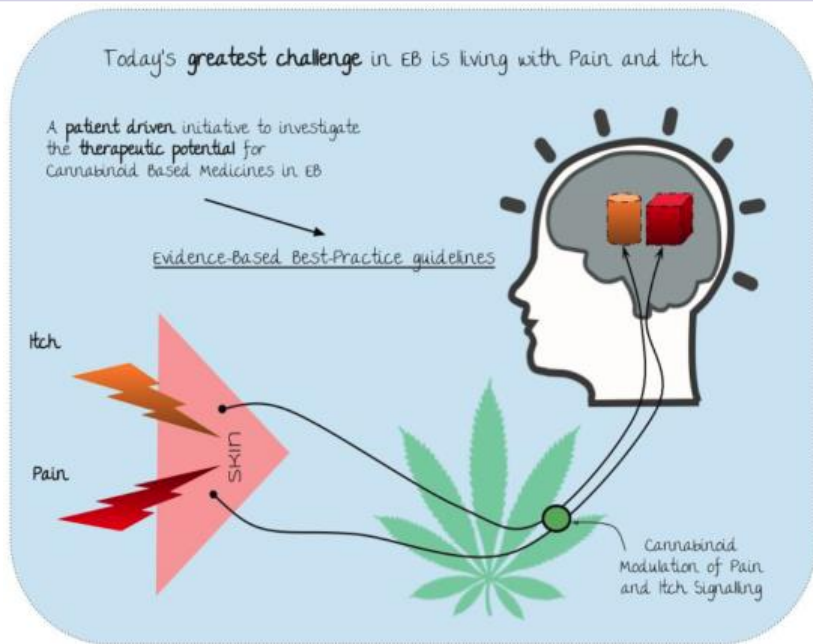
Epidermolysis bullosa (EB) is a group of rare genetic diseases that causes fragile blistering of the skin.<sup>1</sup> EB presents most commonly in infancy and early childhood, but in some cases it can present later in adolescence.<sup>2</sup> Painful skin blisters often manifest spontaneously or secondary to friction against the skin, minor injury, or even from heat.<sup>3</sup> Patients with EB are often called "butterfly children," as their skin is as fragile as the wings of a butterfly.<sup>4</sup> This inherited disease not only

<https://www.skintherapy.com/dermatology/diacerein-epidermolysis-bullosa-simplex/>

14

- EB simplex
- Lokale IL-1 remmer
- Ontsteking ↓
- Snellere wondgenezing, minder blaren

# Therapeutic research: cannabinoïden voor pijn en jeuk bij EB



Case Report: Therapy | Open Access |

## Combined tetrahydrocannabinol and cannabidiol to treat pain in epidermolysis bullosa: a report of three cases

N.H.B. Schröder, J.C. Duipmans, B. Molenbuur, A.P. Wolff, M.F. Jonkman

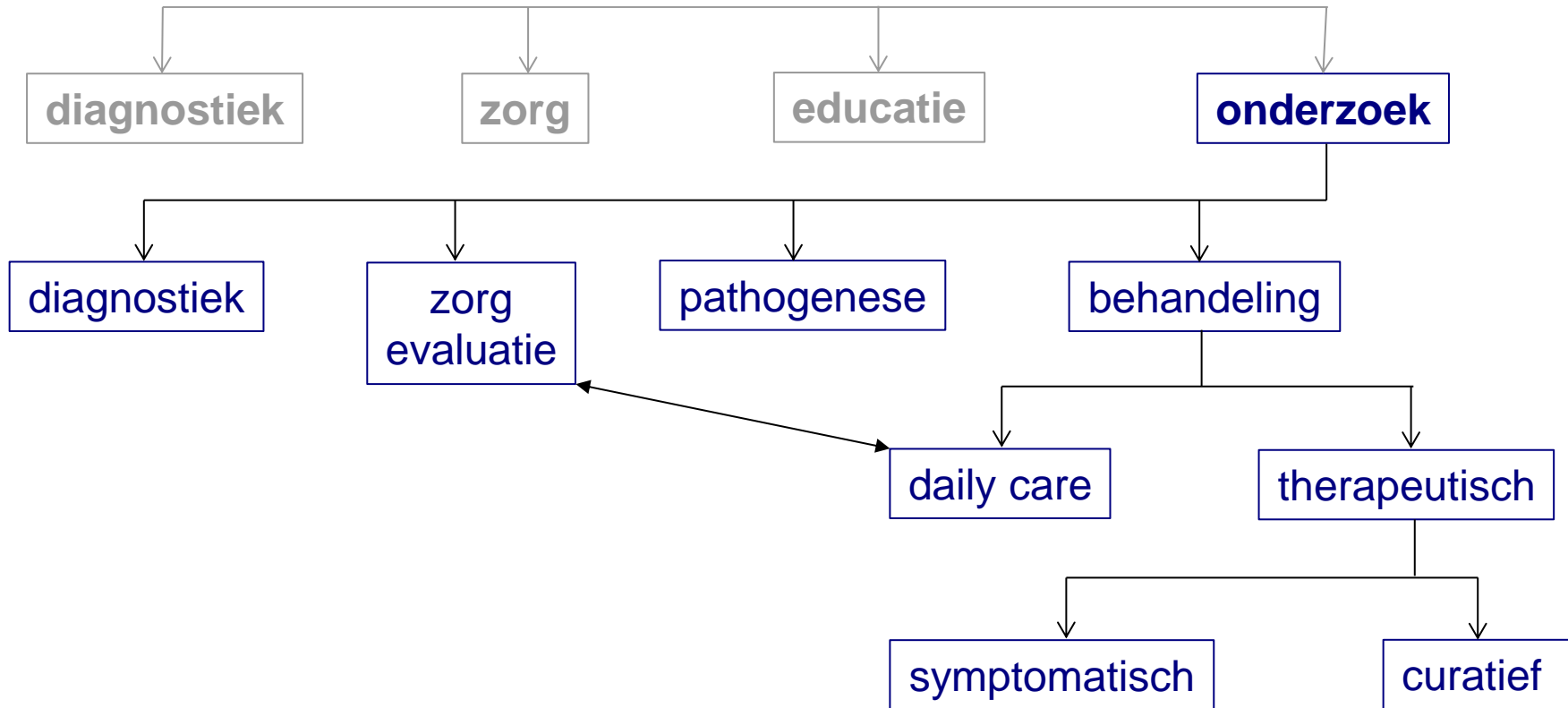
First published: 22 October 2018 | <https://doi.org/10.1111/bjd.17341>



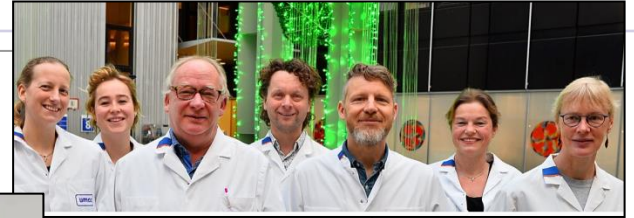
Nic Schrader,  
Arts-onderzoeker

>> Gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie naar effect cannabisolie op pijn, jeuk en kwaliteit van leven van mensen met EB in 2020

# Benadering EB in het CvB in het UMCG



# Benadering EB in het CvB in het UMCG



catie

li

tiltse

th

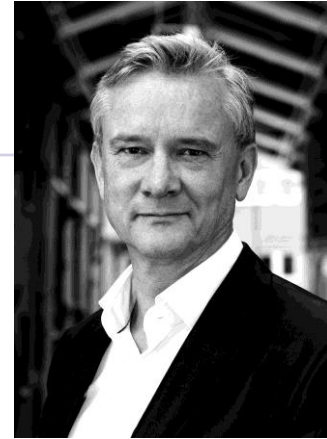
ch

natisch

caratief

# To care and cure EB...samenwerken!

Always  
remember...



[www.debra.nl](http://www.debra.nl)



University Medical Center Groningen

[www.immunoderm.org](http://www.immunoderm.org)  
[www.umcg.nl](http://www.umcg.nl)



[www.vlinderkind.nl/index.php/nl/](http://www.vlinderkind.nl/index.php/nl/)