

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. Rob C. Beljaards
Centrum Oosterwal
Binnenweg 209 | 2101 JJ Heemstede
Sandstep Healthcare Invest
Biltseweg 14 | 3755 ME Bosch en Duin
T 06-51610799 | E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

THEMA

WETENSCHAP

VERENIGING

REDACTIE

P.K. Dikrama
Dr. M.B.A. van Doorn
Dr. R. van Doorn
Dr. J.J.E. van Everdingen
Dr. F.M. Garritsen
Dr. S.M. Habib
J.C.J. Hellenbrand-Hendriks
F.M. Homan
D.J.C. Komen
Dr. N.A. Kukutsch
Dr. T.M. Le
Dr. A.J. Onderdijk
Prof. dr. T. Rustemeyer
Dr. C. Vrijman

WERKGROEP 'IN HET KORT'

Dr. F.M. Garritsen
F.M. Homan
Dr. M. Kroon

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVDV. Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

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

REDACTIECOORDINATIE EN EINDREDACTIE

Laura Fritschy (L.fritschy@nvdv.nl)

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden (info@grafitext.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2020 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
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

THEMA

ICT [gastredacteuren: ICT-werkgroep NVDV]

- 3 Digitale tools: hoe digitaal zijn we?
- 5 Apps voor richtlijnen: twee visies
 - Implementatie en onderhoud van richtlijnen
 - Een digitaal platform voor medische kennis
- 11 De digitale dokter weet niet wie hij voor zich heeft
- 14 Gegevensuitwisseling in de zorg
- 17 Machine Learning: wat kunnen we wel, en wat kunnen we niet?
- 21 Slimmer werken met digitale pathologie
- 25 Boekbespreking: *Deep Medicine* door Eric Topol

WETENSCHAP

In het kort

- 29 Vijfjaarsoverleving combinatietherapie bij vergevorderd melanoom
- 29 Constitutioneel eczeem: RUX- versus triamcinoloncrème
- 30 Een levenslang glutenvrij dieet bij patiënten met Dermatitis herpetiformis

NVED

- 32 Programma
- 36 Abstracts

VERENIGING

- 56 Standpunt voorschrijven dupilumab bij adolescenten (12-17 jaar) met constitutioneel eczeem
- 57 Varia: lampionnenactie belicht kanker
- 58 Cosmetische zorg 2.0
- 60 Commissie Praktijkvoering presenteert werkinstructies
- 61 Consultkaarten binnen de dermatologie
- 62 Keuzehulp Psoriasis Systemische Medicatie
- 63 Maak kennis met ... Bert Oosting

COVERFOTO

Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijnse en Jean-Marc van Tol.

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 enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren. **ISSN 0925-8604**

SPECIALS TEN BEHOEVE VAN CONGRESSEN/ NASCHOLING/VERGADERINGEN

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



Digitale tools: hoe digitaal zijn we?

N. Ramakers¹, H. Martens², A. Gostynski² | Fotografie: Shutterstock

In een tijd waarin digitale ontwikkelingen elkaar in hoog tempo opvolgen, bestond er vanuit de NVDV behoefte aan een werkgroep ICT. De oprichting hiervan volgde in het voorjaar van 2017. Om de taakstelling en invulling van deze werkgroep vorm te geven, inventariseerden we allereerst, via een enquête onder de NVDV-leden, het gebruik van digitale tools ICT in de praktijk. Wij presenteren hierbij de resultaten op basis van in totaal 95 respondenten.

TOOLS IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

De eerste vraag in de korte enquête luidde: “Welke digitale tools gebruikt u regelmatig in de dagelijkse praktijk?” De antwoorden verdelen we onder in apps, websites en overige.

Wat betreft **apps** zijn het met name het Farmacotherapeutisch Kompas (26% van de respondenten), Siilo (14%) en de Hidradenitis Suppurativa-app (9%). De overige genoemde apps zijn:

- Informatieve apps (Medscape, Uptodate, NHG-Standaarden);
- Medisch nieuws (Medisch Contact, VvAA);
- Praktische apps kliniek (Epic Haiku, handyscope [vastleggen foto's], Receptprijs, PASI-calculators: SCORAD, psoriasis360);
- Praktische apps achtergrond (congressen, Inkling [boeken]).

Genoemde **websites** zijn Huidziekten (84%), Farmacotherapeutisch Kompas (44%), NVDV (42%), Huidarts (27%), Huidinfo (12%), Huidhuis (9%), DermNet NZ (9%), Kinderformularium (5%), Oncoline (5%), UpToDate (4%) en Litt's (4%). Daarnaast noemden respondenten de website van de Vrije Universiteit Amsterdam (systemische medicatie in de dermatologie), congrespagina's, PASI-calculator, Ksyos, Lareb, Soa Aids Nederland, Medicijnkosten.nl, OMIM, tijdschriften, SWAB, VvAA, website KWF Kankerbestrijding.

Overige digitale tools die de leden gebruiken, zijn vooral interne instellingssystemen zoals intranet (protocollen) en e-consulten.



DIGITALE TOOLS VOOR PATIËNTEN

De tweede vraag richtte zich op de digitale tools die dermatologen adviseren aan patiënten. De hoeveelheid apps blijkt beperkt: 87% van de respondenten antwoordt met nee, 6% raadt Huidmonitor aan, verder kregen Skinvision, SCORAD en de Hooikoorts Radar sporadisch vermelding.

Vaker geadviseerde websites waren: Huidarts (34%), Huidziekten (29%), NVDV (23%), Huidinfo, Huidhuis, de website van de eigen instelling en van patiëntverenigingen (Alopecia vereniging, Stichting Melanoom, vitiligo.nl).

MEER WETEN OVER DIGITALE TOOLS

De derde vraag: “Wat zou u willen weten over digitale tools binnen de dermatologie?” kreeg een nagenoeg eensluidend antwoord, met als kernwoorden: validiteit, betrouwbaarheid, kwaliteit, veiligheid, toepasbaarheid en zinvolheid.

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, MUMC+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC+ Maastricht
Namens de werkgroep ICT van de NVDV

FOKKE & SUKKE

MOETEN NOG EVEN WENNEN AAN
TELEDERMATOLOGIE



BEHOEFTE AAN DIGITALE TOOLS

Wie tools gebruikt of wil gebruiken, heeft uiteraard ook een idee welke tools ontbreken. De behoefte daaraan valt te clusteren in onderstaande groepen:

Directe patiëntenzorg

- EPD van een ander ziekenhuis/instelling;
- Patiënteninformatie-apps (bijvoorbeeld coaching bij eczeem);
- Vergelijken naevi/fotoapplicaties inclusief dermatoscopie;
- Scorings-apps: PASI, skindex 29, SCORAD, DLQI, urticaria vragenlijst;
- Dermatologische medicatie-app (inclusief vergoedingen);
- Systematische medicatie in de dermatologie (app-versie).

Praktisch

- Overzicht expertisecentra;
- Overzichtstool met protocollen, adressen, medicatie, verbandmaterialen et cetera;
- Zorgkosten per traject.

Achtergrond

- Kennis-app (dermatoscopie, pathologie, chirurgie: risicogebieden/sluitingen bij Mohs');;
- Richtlijnen-app;
- App voor differentiële diagnoses.

VERWACHTINGEN VAN DE ICT-WERKGROEP

De reacties op de vorige vraag vallen mooi samen met de antwoorden op de slotvraag, naar de verwachtingen die dermatologen hebben van de ICT-werkgroep: er is behoefte aan adviezen omtrent nieuwe betrouwbare en bruikbare tools en apps, het up-to-date blijven binnen de digitalisering en liefst een landelijk platform voor de dermatologie, waarbij

men herhaaldelijk wijst op de noodzaak de D-page te actualiseren. Dat is inmiddels gebeurd.

Concluderend is er genoeg te doen. Enerzijds zullen wij een informatieve functie gaan vervullen in het verschaffen van informatie over nieuwe apps en andere digitale tools waarbij we reeds inspiratie kunnen putten uit genoemde apps in de enquête onder collega's. Anderzijds juichen wij toe dat het bestuur het initiatief nam de D-page opnieuw vorm te geven. Een uiteindelijke app-versie van de D-page zou eveneens goed passen in dit digitale tijdperk.

Vanzelfsprekend zullen wij het bestuur van de NVDV ondersteunen, dat wil zeggen gevraagd en ongevraagd van advies voorzien. Verder proberen wij, door regelmatig een stuk voor het NTvDV te schrijven, kennis te verspreiden over beschikbare apps en bronnen. Zo merken we dat er al best veel tools beschikbaar zijn, echter veel collega's weten niet van hun bestaan en toepassingsmogelijkheden. Met uw ondersteuning blijven we werken om verdere digitalisering van het vak te verbeteren.

ICT-COMMISSIE NVDV

Marcel Bekkenk
Gineke Benner
Antoni Gostyński
Herm Martens
Milan Tjioe

CORRESPONDENTIEADRES

Antoni Gostyński
E-mail: antoni.gostynski@mumc.nl



Apps voor richtlijnen: twee visies

H. Martens

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC Maastricht, namens de ICT-Commissie van de NVDV

Al geruime tijd bestaat er binnen de zorg een focus op 'evidence-based practice'. Het doel hiervan is voor alles: de verbetering van de zorg en uitkomsten voor patiënten. Een andere drijfveer is inzicht in en beheersing van de kosteneffectiviteit. De medische richtlijnen zoals wetenschappelijke verenigingen die opstellen, zijn het meest in het oog springende vehikel van evidence-based handelen. De huidige richtlijnen bestaan veelal uit lange teksten, met slechts een enkel voorbeeld van een handzaam format dat klaar is voor gebruik in de spreekkamer (i.c. de samenvattingskaarten van de NHG-Standaarden).

BASISVOORWAARDEN

Aan de ontwikkeling van apps voor richtlijnen zijn enkele basisvoorwaarden verbonden. Richtlijn en app moeten gericht zijn op het gewenste doel, verbetering van zorg. De volgorde van de geboden adviezen en informatie moet zoveel mogelijk aansluiten bij de workflow in de praktijk. Een logische volgorde maakt de richtlijn intuïtief in gebruik, en bevordert daarmee ook het gebruik. Naast de volgorde zijn visualisatie en taalgebruik van belang. Voorbeelden van visualisatie zijn het gebruik van stroomdiagrammen, afbeeldingen, tabellen en het kiezen van de juiste omvang. Helder taalgebruik is ook een *conditio sine qua non*.

Een goede richtlijn is pas de eerste stap in het overbrengen van de laatste wetenschappelijke inzichten naar de praktijk, een deugdelijke implementatie de vervolgstap. In het huidige digitale tijdsgewricht ligt het voor de hand de toepassingsmogelijkheden te bekijken van nieuwe technologie. Dat geldt in het bijzonder voor apps, omdat deze in het dagelijks leven van de mens inmiddels een vaste plek kregen. De redactie benaderde twee app-makers met het verzoek hun visie hierop toe te lichten.

Implementatie en onderhoud van richtlijnen

M. Jansen¹, R.A.M. Kock²

¹ Medisch adviseur, everywhereIM

² CEO, everywhereIM

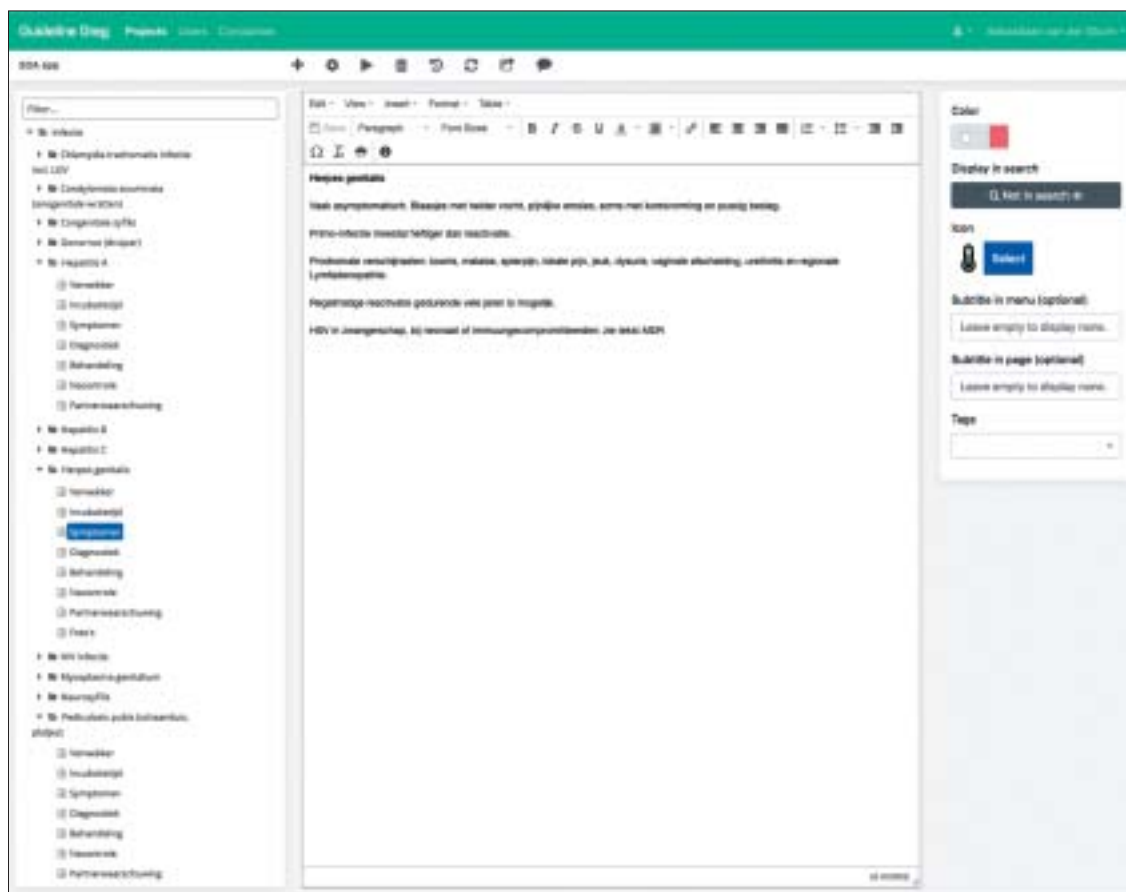
Een smartphone heeft als belangrijk voordeel dat deze als medium altijd binnen handbereik is. Binnen ziekenhuizen is vaak een goed WiFi signaal beschikbaar, waardoor een richtlijn overal en ook 'on-the-go' beschikbaar is. Barrières die echter gelden voor een succesvolle implementatie van papieren richtlijnen gelden ook voor digitale richtlijnen. Op een klein scherm zoals dat van een smartphone, is de visualisatie van een richtlijn nog belangrijker. Het simpel opzoeken van een pdf-weergave van de richtlijn heeft niet het beoogde effect. Het succesvol raadplegen van een richtlijn alsook het overdragen van de kennis, vereist modellering van de inhoud van de richtlijn.

MODELLERING

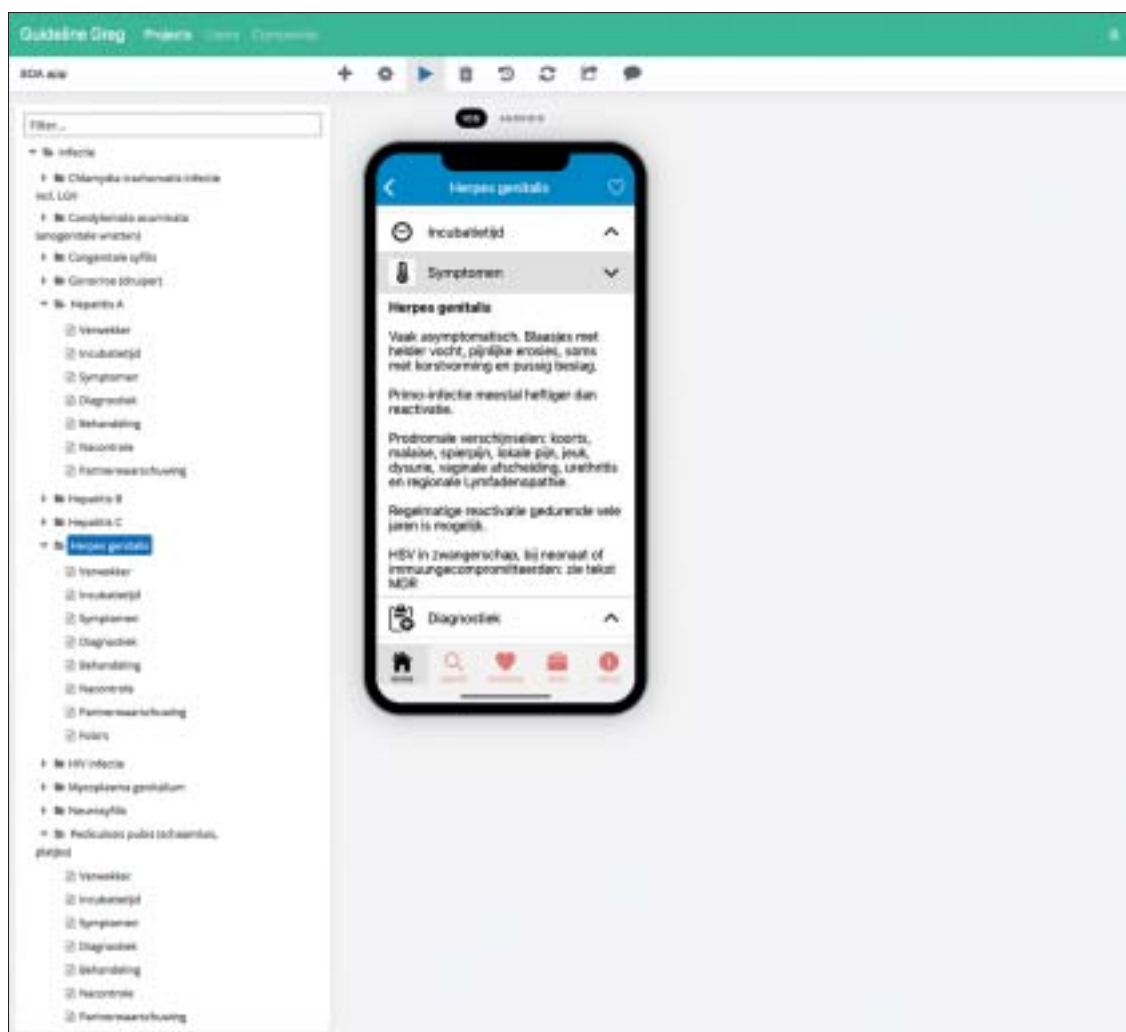
Deze modellering is een noodzakelijke extra stap, waarbij men de inhoud omzet in een format dat geschikt is om te raadplegen

op een smartphonescherm. Daarnaast is er nog de ontwikkeling van de app zelf. Tot voor kort varieerden de kosten voor de ontwikkeling van een richtlijnen-app van € 10.000 tot wel € 50.000. Hiervoor ontbreken vaak de (financiële) middelen. Hoewel begrijpelijk, een gemiste kans. Digitale richtlijnen bieden namelijk verschillende voordelen. Zoals vereenvoudiging van het versiebeheer doordat een update automatisch plaatsvindt na de upload van een nieuwe versie naar de store. Hierdoor werkt iedereen altijd met de juiste versie van de richtlijn. Doorgaans herzien verenigingen richtlijnen elke 3-5 jaar, al gaan er steeds meer geluiden op over te gaan op modulair onderhoud van richtlijnen. Dit biedt meer ruimte om bepaalde paragrafen van richtlijnen eerder of vaker te herzien. Dit kan nodig zijn als zich in een bepaald vakgebied een belangrijke ontwikkeling voordoet die de kwaliteit van zorg kan beïnvloeden. Deze gedeeltelijke herziening van richtlijnen maakt versiebeheer nog belangrijker.

Veel factoren die bij kunnen dragen aan een succesvolle implementatie zijn nog onbekend. Digitale richtlijnen maken het mogelijk het gebruik van een richtlijn te meten, uiteraard zonder dat dit herleidbaar is tot het individu en conform de in de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) gestelde eisen.



Figuur 1. Guideline Greg, het web-based programma waarin de MDR SOA-App is ontwikkeld en wordt onderhouden.



Figuur 2. Een overzicht van hetzelfde onderdeel als in figuur 1, maar nu weergegeven in de emulator.

Dit verschaft inzicht in hoe professionals hun richtlijn gebruiken, op welke onderdelen men veel zoekt en uit de duur van het gebruik valt af te leiden of onderdelen ook daadwerkelijk toepassing krijgen. Deze inzichten kunnen handvatten bieden voor het modulair onderhouden van de richtlijn.

GUIDELINE GREG

De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) heeft deze trend vroegtijdigesignaleerd en actie ondernomen. De Samenvattingskaart Soa, tot op heden beschikbaar gesteld in een gedrukte versie, vormde een terugkerende logistieke uitdaging, temeer omdat deze kaart elke twee jaar werd herzien. Al in 2017 is de eerste versie van de MDR SOA App gelanceerd. Dit jaar maakte de NVDV de overstap naar het programma Guideline Greg waarmee ze deze app in eigen beheer kregen (zie figuur 1).

Door gebruik van de emulator (figuur 2) kan men de app testen op een mobiele telefoon, en eventueel verspreiden onder meer testers middels de gevormde link. Wanneer alle testers tevreden zijn, kan het programma een app genereren van alles

dat is ingevoerd; waarna aanbieding van de app volgt aan de Apple App Store en de Google Play Store. De app werkt op zowel het iOS als Android besturingssysteem, het aantal downloads is ongelimiteerd. Monitoring van het gebruik van de app gebeurt op de achtergrond via een analyseprogramma. Sinds 1 januari 2019 stelt everywhereIM het web-based programma Guideline Greg beschikbaar in een abonnementsstructuur. Voor een vast bedrag per maand kan een afnemer zelf een app ontwikkelen en onderhouden. Met Guideline Greg hoopt everywhereIM steeds meer inzicht te krijgen in het ontwikkelen en onderhouden van richtlijnen. Met als doel om wetenschappelijke inzichten zo snel mogelijk vertaald te krijgen naar de praktijk en zo als softwareontwikkelaar bij te kunnen dragen aan de kwaliteit van zorg.

CORRESPONDENTIEADRES

René Kock

E-mail: rene.kock@everywhereIM.com

Een digitaal platform voor medische kennis

E.-J. Vlieger

Arts, gepromoveerd in de radiologie, en oprichter van het bedrijf Alii.

Momenteel verschijnt op PubMed elke 23 seconden een artikel. Elk artikel bevat meestal maar een klein stukje van de benodigde kennis voor het gehele patiëntentraject, dus om een heel patiëntentraject op te bouwen vanuit de literatuur, zijn er altijd meerdere artikelen nodig. Wat ook speelt: artikelen over hetzelfde stukje kennis spreken elkaar regelmatig tegen. Het is voor een individu ondoenlijk om alle wetenschappelijke kennis bij te houden en te wegen. Daarom vatten wetenschappelijke verenigingen voor hun leden de literatuur (per patiëntengroep) samen in een richtlijn.

Deze manier van werken lost veel zaken op, maar er blijven ook problemen bestaan, zoals de ontwikkeltijd van een richtlijn, de implementatie en de richtlijnadherentie; de literatuur over richtlijnadherentie noemt cijfers tussen 16% en 85%. Veel artsen blijven dus vertrouwde maar verouderde kennis gebruiken.

DIGITAAL PLATFORM

De Nederlandse vereniging voor dermatologie (NVDV) publiceert naast richtlijnen ook samenvattingen van haar richtlijnen. Dat maakt het in gebruik nemen van nieuwe kennis al eenvoudiger – dermatologen hoeven dan geen honderden pagina's te bestuderen. En nu zet de NVDV nog een volgende stap: het beschikbaar maken van de samenvattingen van de richtlijnen via een App en via de website als interactieve flowcharts en modellen. De primaire manier van presenteren is een flowchart. Daarnaast is er een tekstuele weergave én

een interactieve weergave. Een blok in een flowchart is gekoppeld aan de achterliggende tekst - door op het betreffende blok te klikken, 'springt' men direct naar de bijbehorende tekst. Op deze manier is snel inzichtelijk hoe de richtlijn is opgebouwd en is precieze informatie met minimale inspanning direct bereikbaar (zie figuur 1 op de pagina hierna).

MODELLEN: INTEGRAAL ONDERDEEL

Een nog niet genoemd probleem voor implementatie, is dat medische kennis steeds preciezer wordt. Er zijn in de literatuur steeds meer fijnmazige modellen te vinden met diverse patiëntkenmerken als input. Voor patiënten is dat fantastisch: zorg kan steeds preciezer op hen worden afgestemd, wetenschappelijk onderbouwd. Dit soort modellen laten zich helaas slecht vangen in de kennisdrager van een richtlijn: tekst. De keuze voor zo'n kennisdrager is dus remmend op het in gebruik nemen van de modernste, precieze kennis. Het digitale platform waarop de NVDV haar samenvattingen nu publiceert, maakt het mogelijk om precieze modellen onderdeel te maken van de samenvattingen. Als eerste is bijvoorbeeld de TNM-classificatie van het plaveiselcelcarcinoom als interactief model opgenomen. In tekst is die classificatie lastig leesbaar - in een interactief model is het model eenvoudig te begrijpen en correct toe te passen.

VAKGROEPEN: MINDER WERK

Een andere eigenschap van dit digitale platform is dat vakgroepen hun eigen protocollen kunnen afleiden van wat de NVDV digitaal publiceert. Met een lokale aansluiting op het platform, is het mogelijk om dan ook lokaal aanpassingen te maken *bovenop* de versie van de NVDV, opdat de afgeleide protocollen naadloos passen bij het specifieke ziekenhuis.



Figuur 1. Een blik in een flowchart met koppeling naar achterliggende tekst.

Deze eigen versies zijn te synchroniseren met het lokale kwaliteitssysteem. Als de NVDV vervolgens een update van een protocol publiceert, vraagt het systeem lokaal wat men wil doen met de voorgestelde landelijke wijzigingen van de NVDV. Dat vereenvoudigt het updaten van een lokaal protocol. Dit kan vakgroepen veel werk schelen en is er nauwelijks meer vertraging in tijd tussen landelijke updates en lokale kennis.

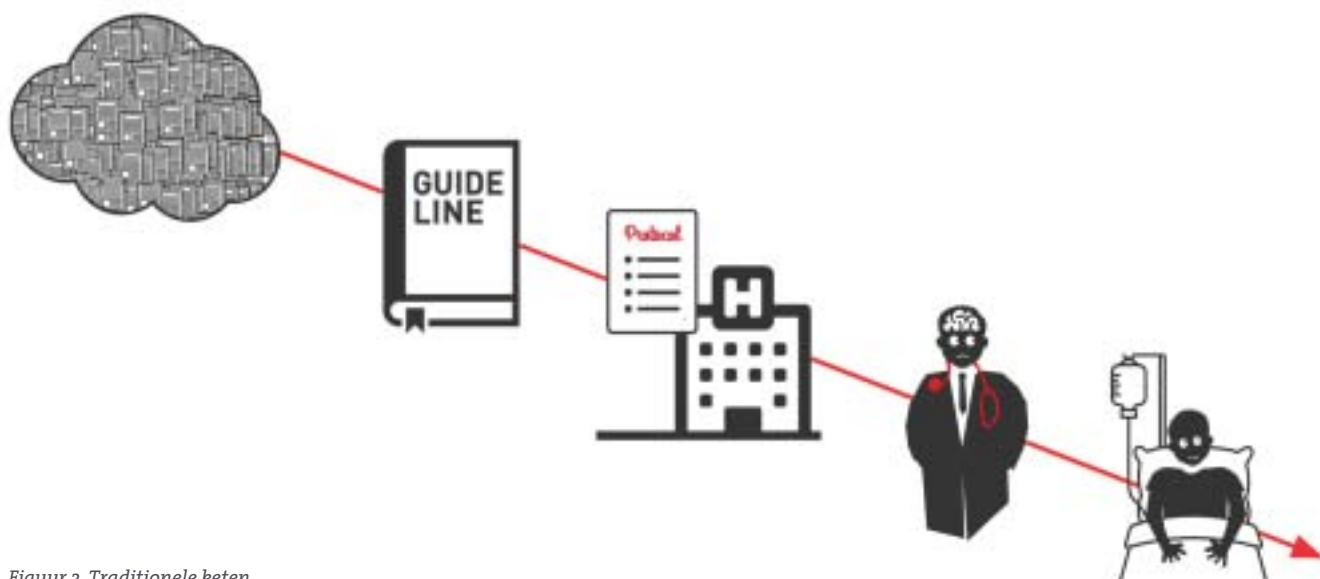
DIGITALE INFRASTRUCTUUR

Zo ontstaat geleidelijk een nieuwe digitale infrastructuur voor medische kennis. Richtlijnen zijn geen losse documenten meer, ze vormen een integraal onderdeel van een kennisketen

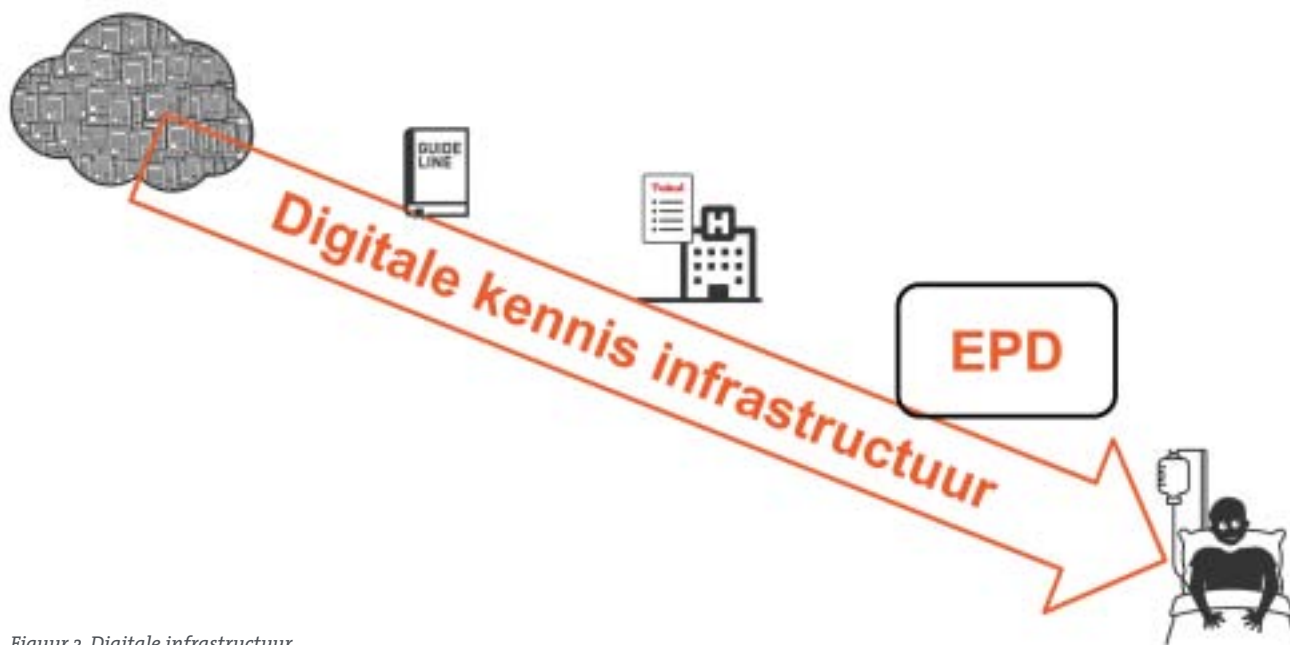
die erop gericht is de afstand tussen wetenschap en het handelen in de praktijk zo beperkt mogelijk te maken. De traditionele keten is als volgt te visualiseren (figuur 2).

Uit wetenschappelijke literatuur compileert een wetenschappelijke vereniging een richtlijn, die richtlijn verwerkt men lokaal tot een protocol, dat protocol leren medici uit het hoofd en zo komt de kennis terecht bij de patiënt.

De stappen die de NVDV nu heeft gezet, geven zicht op een andere manier van organiseren van kennis, geven zicht op een nieuwe, digitale infrastructuur voor kennis (figuur 3).



Figuur 2. Traditionele keten.



Figuur 3. Digitale infrastructuur

Het 'middendeel' van deze keten, van richtlijn naar lokaal protocol, is inmiddels ingevuld door de NVDV. De voorkant en de achterkant nog niet. De voorzijde is van de wetenschap naar richtlijn, de achterzijde van protocol naar executie in het EPD. Ook die onderdelen zijn binnen handbereik.

LEVENDE RICHTLIJNEN

Helemaal uitgediept bestaat een richtlijn uit een serie adviezen voor klinisch handelen, gebaseerd op klinische vragen die elk weer geformuleerd zijn als een PICO (zie https://en.wikipedia.org/wiki/PICO_process). Elke PICO levert een reeks wetenschappelijke artikelen op. Van elk artikel wordt bekeken of het van voldoende kwaliteit is om de gestelde vraag te beantwoorden. Als dat zo is, includeren de auteurs het artikel voor hun richtlijn. Uit de verzameling van geïnccludeerde artikelen compileren zij het gevraagde antwoord. Traditioneel voert men deze zoektocht uit bij de start van het schrijven van een richtlijn, elke vijf jaar ongeveer.

Het digitale platform waarvoor de NVDV koos, maakt op termijn een andere werkwijze mogelijk. De PICO blijft permanent actief en het systeem bekijkt dagelijks of er nieuwe literatuur is verschenen voor die betreffende PICO om die nieuwe evidence direct te verwerken. Soms zal de aanbeveling wijzigen, soms zal het niveau van bewijsvoering wijzigen, vaak ook zullen er geen wijzigingen optreden. Op deze manier is het mogelijk om permanent levende richtlijnen te creëren. Door deze werkwijze te combineren met de eerder beschreven link naar lokale protocollen, is nieuwe kennis (gebaseerd op voldoende bewijslast) snel te gebruiken in de klinische praktijk.

De laatste stap voor een complete digitale kennisinfrastructuur, is integratie in het EPD. Dit was altijd een taai onderwerp, maar hier zijn ook veranderingen gaande. Integratie in het EPD zal de beslissende stap zijn om te komen tot het uiteindelijke doel: het minimaliseren van de afstand tussen wetenschap en klinische praktijk, met alle bijbehorende voordelen voor artsen en patiënten.

SAMENVATTING

In medisch-specialistische richtlijnen worden wetenschappelijke inzichten vertaald naar de praktijk, ze bevatten vakinhoudelijke aanbevelingen voor goede diagnostiek en behandeling. Daarmee zorgen zij voor uniformiteit in de zorg, zowel wat betreft de geleverde zorg als de kwaliteit van de zorg. Ontwikkeling en implementatie van richtlijnen is een intensief proces, dat een hoop tijd en geld kost. E-healthoplossingen bieden naast mogelijkheden om dit proces te verbeteren nog meer voordelen. Verouderde versies kunnen automatisch met een update worden vervangen, waardoor altijd met de juiste versie wordt gewerkt. Het monitoren van het gebruik van de richtlijn biedt handvatten om richtlijnen modulair te onderhouden, verbeteren of aan te vullen.

TREFWOORDEN

e-health – richtlijnen – app

SUMMARY

The latest scientific insights are translated to practical directives in medical guidelines. Guidelines contain recommendations regarding diagnostics and treatment and therefore are a cornerstone in decision making in the consulting room. Guidelines ensure a standard in care and improve transparency. Development and implementation of guidelines is a time and resource consuming process. E-health solutions are an optional aid in this process and offer additional advantages. Outdated versions of guidelines are automatically replaced by the latest version when an update is pushed. Furthermore, when using an eHealth solution, the opportunity to monitor the use of a guideline arises. This information can be used to modular maintain, improve or complement medical guidelines.

KEYWORDS

e-health – guidelines – app

CORRESPONDENTIEADRES

Erik-Jan Vlieger

E-mail: vlieger@alii.care



De digitale dokter weet niet wie hij voor zich heeft

L.M. Cornips¹, M.H.N. Schermer²

De belofte van kunstmatige intelligentie is vermoedelijk in geen sector zo groot als in de zorg. Te midden van alle hype en ook dystopische verhalen zou je haast vergeten dat de bijdrage aan maatschappelijke vraagstukken van intelligente systemen – ‘zelflerende’ of machine learning systemen – vooralsnog gering is. Het Engelse bedrijf Babylon beweerde met veel bombarie dat zijn chatbot net zo goed is als artsen in het beoordelen van symptomen. Die claim haalde zelfs de BBC, maar bleek later misleidend. Mogelijk ziet Babylon ernstige gevallen over het hoofd, en stuurt het systeem tegelijkertijd meer patiënten ten onrechte naar de dure eerste hulp. In april verwijderde Babylon stilletjes alle berichtgeving over een demonstratie die de waarde van het systeem moest aantonen. Om als patiënt, zorgverlener en maatschappij de vruchten te kunnen plukken van zogenaamde medische expertsystemen dient nog een hoop werk verzet te worden én is ethische reflectie nodig.

Expertsystemen blijken vaak niet goed aan te sluiten op het complexe werk in ziekenhuizen, waardoor artsen het gebruik ervan als een storende onderbreking ervaren. Een oudere generatie expertsystemen waarschuwt artsen bijvoorbeeld als er een interactie dreigt tussen twee of meerdere voorgeschreven medicijnen. Zo worden fouten voorkomen, maar bij te veel van dat soort digitale assistentie dreigt waarschuwingssmoetheit. Artsen klikken waarschuwingen dan gedachteloos weg, met als paradoxaal effect dat de zorg juist onveiliger wordt. Een bekend voorbeeld van een nieuw expertsysteem is IBM's *Watson for oncology*. Dit systeem analyseert wetenschappelijke literatuur en de individuele kenmerken van een patiënt en geeft op basis daarvan behandeladviezen. ‘Watson’ kan bijna oneindige hoeveelheden data en literatuur verwerken en wordt ook na een lange dienst niet moe. Het systeem is bovendien getraind door artsen in een gespecialiseerd Amerikaans ziekenhuis. Klinkt goed, toch?

VERKEERDE SPOOR

Maar of de behandelaanbevelingen van Watson ook passen bij een patiënt in de spreekkamer blijft onduidelijk. Misschien werd het systeem alleen getraind met heel bijzondere gevallen, misschien ging het vooral om jonge patiënten die heel agressieve behandelingen kozen. Uit een van de weinige wetenschappelijke publicaties over de werking van *Watson for oncology* bleek namelijk dat hoe ouder de patiënt was, hoe minder goed de aanbevelingen van het systeem strookten met de aanbevelingen van een groep artsen, de zogenoemde ‘gouden standaard’. De artsen hielden meer rekening met de wensen en draagkracht van die specifieke, oudere patiënt. Dit voorbeeld

laat zien dat allerlei vormen van *bias*, vertekening, onbedoeld ingebouwd worden in intelligente systemen. Patiënten en artsen kunnen daardoor op het verkeerde spoor gezet worden door expertsystemen.

Nu is het zo dat *bias* ook in de medische literatuur voorkomt. Maar in tegenstelling tot de nieuwe generatie intelligente systemen wordt in goed medisch onderzoek beschreven welke data en analysemethoden zijn gebruikt. Bedrijven houden de precieze werking van hun intelligente systemen liever geheim om zo de concurrent niet in de kaart te spelen. Zo blijft een expertsysteem een *black box*, en daardoor is het moeilijk te vertrouwen. Want hoe is vast te stellen of een systeem het best mogelijke advies geeft voor een individuele patiënt als de werking van het systeem niet transparant is?

WERKING EN DOELEN

Ethische vragen waar artsen, ontwikkelaars en patiënten mee te maken krijgen, gaan onder andere over aansprakelijkheid bij medische fouten. Welke taken in de complexe zorg kunnen en willen we wel, en welke kunnen en willen we niet overlaten aan expertsystemen? Zeker aan het einde van het leven zal een arts goed met de patiënt en diens naasten moeten spreken over het doel van een medische behandeling. Maar welk doel streven expertsystemen eigenlijk na; zo lang mogelijk leven, zo lang mogelijk mobiel blijven, zo min mogelijk lijden? Ontwikkelaars doen er goed aan om de precieze werking en doelen van expertsystemen inzichtelijk te maken. Artsen kunnen dan ook beter beoordelen of een expertsysteem een waardevolle bijdrage aan de zorg kan leveren.

¹ Secretaris voor de Gezondheidsraad en penvoerder van de CEG publicatie *Digitale dokters, een ethische verkenning van medische expertsystemen*

² Hoogleraar Filosofie van de geneeskunde en de maakbaarheid van de mens, Erasmus MC, Rotterdam en voorzitter van de CEG commissie Namens het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG), Den Haag

Gelukkig krijgen momenteel niet alleen de kansen maar ook de risico's van kunstmatige intelligentie en data(misbruik) aandacht in de politiek en maatschappij. Maar ook bij andere vormen van digitale technologie in de zorg doen zich medisch-inhoudelijke en ethische vragen voor. Op verzoek van de minister voor Medische Zorg en Sport, Bruno Bruins (VVD), brengt het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG) daarom het komend jaar rapporten uit over de ethische aspecten van *wearables* en gezondheidsapps, robots en het gebruik van sensoren. Voor al deze technologieën is onafhankelijke reflectie nodig op nut en wenselijkheid, liefst in een vroege fase zodat de technologie nog kan worden bijgestuurd. Zonder openheid van ontwikkelaars zal de goede digitale dokter voorlopig nog toekomstmuziek blijven.

Dit artikel is gebaseerd op de CEG publicatie *Digitale dokters, een ethische verkenning van medische expertsystemen*. Het artikel verscheen eerder in *NRC Handelsblad* van 9 augustus 2019.

CORRESPONDENTIEADRESSEN

Lucas Cornips

E-mail: lm.cornips@gr.nl

Maartje Schermer

E-mail: m.schermer@erasmusmc.nl



Stand van zaken en toekomst

Gegevensuitwisseling in de zorg

E.M.S.J. van Gennip | Fotografie: Shutterstock

In deze bijdrage beschrijven wij wat er op dit moment gebeurt ter verbetering van de gegevensuitwisseling in de zorg en Eenheid van Taal, hoe dermatologen daarvan kunnen profiteren en daaraan kunnen bijdragen.

De juiste informatie op de juiste plaats en op het juiste moment, dat is van toenemend belang voor goede zorg. Dat ervaren ook dermatologen, die zelf voorloper waren met het verplaatsen van zorg door middel van teledermatologie. Zorgverlening verandert steeds meer in netwerkzorg. Daarbij is het belangrijk dat informatie over bijvoorbeeld de medicatie die een patiënt gebruikt, overgevoeligheden of allergieën, toegankelijk is daar waar dat nodig is voor het zorgproces. Nu is lang niet altijd die informatie eenduidig, compleet en op tijd beschikbaar. Dat leidt tot miscommunicatie, onnodige risico's en ook tot onnodige registratielast omdat zorgverleners informatie moeten overschrijven. De eHealth-monitor laat jaarlijks zien dat zorgprofessionals er last van hebben dat de verschillende zorginformatiesystemen de informatie niet goed uitwisselen. [1] Dat komt onder meer door het niet of niet goed toepassen van standaarden voor gegevensregistratie en gegevensuitwisseling.

BELANG VAN EENHEID VAN TAAL

ICT in ziekenhuizen beperkt zich al lang niet meer tot kantoor-automatisering en het verwerken van declaratieverkeer, maar is inmiddels ook een onmisbaar instrument in het zorgproces. Essentieel voor de samenwerking van zorgprofessionals is de uitwisselbaarheid van de informatie tussen de ICT-systemen.

Uitwisseling leidt echter niet automatisch tot goede communicatie. Elk soort professional heeft tot op zekere hoogte zijn eigen taal, jargon, informatiebehoefte en communicatie. Medisch specialisten hebben binnen hun specialisme gedetailleerdere informatie nodig dan huisartsen. Verpleegkundigen in ziekenhuizen leggen andere informatie vast dan wijkverpleegkundigen. Eenheid van Taal betekent niet dat alle professionals een andere taal moeten gaan gebruiken of leren dan ze gewend zijn. Het betekent wel dat als zij informatie delen, dat zo doen dat de ander die informatie begrijpt. Herhaalde registratie van dezelfde informatie is onnodig omdat eenmalig en eenduidige vastlegging bij de bron van het zorgproces gebeurt. Die informatie kan dan worden hergebruikt voor verschillende doeleinden.

EENHEID VAN TAAL: ZIEKTE VAN PAGET

Het komt regelmatig voor dat een medische term meerdere betekenissen kan hebben. Een voorbeeld is de 'ziekte van Paget', wat zowel een (zeldzame vorm van) borstkanker kan zijn als een ontstekingsachtige aandoening van botten die leidt tot botvervorming. Dermatologen kunnen met de 'ziekte van Paget' als kanker te maken krijgen. Als er in het medisch dossier in het vrije tekstveld 'ziekte van Paget' staat, is dat dus op twee manieren te interpreteren. De context is nodig om te begrijpen wat er aan de hand is. Als gegevens in vrije tekstvelden zijn geregistreerd, is die context voor ICT-systemen niet te analyseren en kan het in de gegevensuitwisseling misgaan en miscommunicatie ontstaan. Om dat te voorkomen is eenduidige vastlegging in 'computertaal' nodig van de ziekte en de context (bijvoorbeeld in SNOMED – zie ook het andere kader).

EENHEID VAN TAAL DOOR INFORMATIESTANDAARDEN

Met informatiestandaarden worden landelijke afspraken gemaakt over de vastlegging en uitwisseling van informatie in ICT-systemen. Over het *wat* en *hoe* dus. Door die afspraken creëer je Eenheid van Taal en zorg je dat men informatie eenmalig in het zorgproces kan vastleggen, uitwisselen en hergebruiken. In Nederland is besloten om die afspraken te baseren op internationale standaarden omdat zorg, maar ook medisch onderzoek, grensoverschrijdend zijn.

In een informatiestandaard kan bijvoorbeeld zijn afgesproken diagnoses vast te leggen aan de hand van de DHD-diagnosethesaurus; een lijst met diagnoses die men in ziekenhuizen toepast. [2] Die diagnosethesaurus is weer verbonden aan het internationale, medische terminologiestelsel SNOMED (zie kader). De Basisgegevensset Zorg (BgZ) is bijvoorbeeld een informatiestandaard die dergelijke afspraken bundelt voor de gegevens die bijna altijd nodig zijn voor continuïteit van zorg, zoals diagnose, labuitslagen, medicatie en allergieën. [3]

Voormalig directeur van Nictiz, Den Haag

Vanaf november 2019 directeur a.i. van PALGA, Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief



Klassieke en letterlijke toepassing van netwerken.

Maar er zijn ook specifieke informatiestandaarden voor bijvoorbeeld de uitwisseling van informatie in de acute zorgketen, in de jeugdgezondheidszorg en voor de uitwisseling tussen huisartsen en huisartsposten. [4]

Het goed inbouwen van de afgesproken informatiestandaarden in ICT-systemen, neemt een bron van miscommunicatie tussen systemen weg. Maar alleen dat, is niet voldoende. Uiteindelijk is er pas sprake van eenduidige gegevensuitwisseling wanneer artsen ook daadwerkelijk gestructureerd vastleggen (en dus niet al hun informatie in het vrije tekstveld plaatsen). Dat betekent dat het ook nodig is dat ICT-systemen het voor professionals mogelijk (en vooral makkelijk) maken om gegevens gestructureerd vast te leggen.

SNOMED ALS INSTRUMENT VOOR EENHEID VAN TAAL [5]

SNOMED is het internationale terminologiestelsel dat medische taal vertaalt in eenduidige en voor computers begrijpbare codes. SNOMED is oorspronkelijk ontwikkeld door pathologen in de Verenigde Staten en huisartsen in Engeland. In 2007 hebben deze groepen artsen hun terminologieën gebundeld tot een internationaal terminologiestelsel. Inmiddels hebben meer dan 40 landen SNOMED omarmd. Nederland is al jaren lid van SNOMED International en Nictiz vertaalt op dit moment de SNOMED-terminologie naar het Nederlands in samenwerking met de FMS. De Diagnosethesaurus die veel ziekenhuizen hanteren, is gekoppeld aan SNOMED-codes. Ook is SNOMED gemapt naar ICD 10, opdat de medische informatie geregistreerd in SNOMED automatisch te vertalen is in ICD-codes. In de roadmap Eenheid van Taal, vastgesteld door het Informatieberaad, ziet men SNOMED als één van de bouwstenen voor Eenheid van Taal in de zorg.

INFORMATIEBERAAD ZORG [6]

Bij het maken van landelijke afspraken over onder meer eenduidige en eenmalige gegevensregistratie en -uitwisseling, zijn zorgprofessionals via hun koepelorganisaties betrokken. Dat gebeurt via het Informatieberaad Zorg. Dat is een overleg dat VWS organiseert en voorziet. In het Informatieberaad zijn doelstellingen geformuleerd op het gebied van medicatieveiligheid, patiënt centraal, uitwisseling en hergebruik van gegevens. Belangrijke, landelijke programma's komen vaak voort uit het Informatieberaad. Professionals zijn in dit Informatieberaad vertegenwoordigd door de koepels van huisartsen, medisch specialisten en verpleegkundigen. Dermatologen zijn hierin dus vertegenwoordigd via de Federatie Medisch Specialist.

VERBINDING TUSSEN 'ZORG' EN 'TECHNIEK'

Eenheid van Taal begint bij professionals die afspreken hoe zij welke informatie op welke manier gaan vastleggen. Softwareontwikkelaars vertalen die afspraken vervolgens in ICT-systemen waarmee de professionals kunnen communiceren. Maar zorgprofessionals en technici spreken onderling niet (altijd) dezelfde taal, zodat die vertaalslag niet vanzelfsprekend goed gaat. Het is daarom belangrijk dat professionals zelf actief betrokken zijn bij het maken van die informatiestandaarden en bij het inrichten van informatiesystemen. De laatste jaren zijn er CMIO's (*Chief Medical Information Officers*) en CNIO's (*Chief Nursing Information Officers*) in ziekenhuizen gekomen die daarbij helpen.

ROL VAN DE OVERHEID

De overheid stimuleert betere gegevensuitwisseling met grote, landelijke subsidieprogramma's. De zogenaamde VIPP-programma's (Vernellingsprogramma Informatie-uitwisseling voor Professional en Patiënt) zijn erop gericht patiënten betere toegang te geven tot medische gegevens. Het eerste VIPP-programma, ontwikkeld door NVZ [7] (2016-2019), heeft geleid tot een enorme toename van het aantal patiëntportalen bij ziekenhuizen. [8] Inmiddels worden dergelijke stimuleringsprogramma's ook uitgevoerd en/of voorbereid in samenwerking met de GGZ [9], Langdurige zorg [10] en Eerste Lijn. [11] De UMC's werken al langer aan de standaardisatie van gegevensuitwisseling via het programma Registratie aan de Bron, waarbinnen de BgZ is ontwikkeld. Deze landelijke programma's stimuleren allemaal ook het toepassen van informatiestandaarden, omdat men gebruik moet maken van bestaande informatiestandaarden, zoals de BgZ.

Naast deze sectorspecifieke stimuleringsprogramma's, moedigt de overheid ook de ontwikkeling van zogenoemde persoonlijke gezondheidsomgevingen (PGO) aan, via MedMij. [12] Dat doet de overheid in samenwerking met onder andere de Patiëntenfederatie en Zorgverzekeraars Nederland. Inmiddels zijn er tientallen leveranciers die dergelijke PGO's gaan aanbieden. MedMij gebruikt ook bestaande informatiestandaarden zoals de BgZ en vice versa stimuleert men de ontwikkeling van MedMij PGO's binnen VIPP's.



Grenzen verleggen blijft een uitdaging.

Daarnaast treft de overheid voorbereidingen om het toepassen van informatiestandaarden in de toekomst wettelijk verplicht te stellen. Daartoe ging onlangs een programma Elektronische gegevensuitwisseling in de zorg van start. Minister Bruins stuurde hierover op 20 december 2018, 9 april 2019 en 12 juli 2019 brieven naar de Tweede Kamer. [13] Het is de bedoeling enerzijds specifieke gegevensuitwisselingen aan te wijzen die verplicht elektronisch dienen te gaan verlopen. Anderzijds streeft de overheid naar aanwijzing en verplichting van de hiervoor te gebruiken bouwstenen voor taal en techniek. In het programma Elektronische gegevensuitwisseling in de zorg zoekt de overheid - net als in de hiervoor genoemde stimuleringsprogramma's - nadrukkelijk de samenwerking met het zorgveld op. De wetgeving wordt stap-voor-stap ontwikkeld op de gebieden voor gegevensuitwisseling waar draagvlak en urgentie is. Een voorbeeld dat de minister in de brief van 12 juli jl. noemt, is het digitaal receptenverkeer (als onderdeel van Medicatieproces 9.0).

WAT KUNNEN DERMATOLOGEN DOEN?

Uit het voorgaande blijkt dat er op dit moment heel veel gaande is om gegevensuitwisseling te verbeteren, onder meer door Eenheid van Taal en eenheid van techniek in de zorg. Dermatologen zullen dat ongetwijfeld al hebben ervaren in hun huizen door het VIPP-programma. Het is goed te beseffen dat de verschillende, landelijke programma's gebruikmaken van dezelfde informatiestandaarden en zo met elkaar verbonden zijn. En het is ook goed te beseffen dat deze initiatieven passen in een groter plan om de zorg en de patiënt via digitalisering beter te ondersteunen. Het is belangrijk voor dermatologen deze ontwikkelingen actief te volgen en te ondersteunen, zodat informatiestandaarden maar ook de toepassingen daarvan, zo worden ingericht dat deze hun eigen rol in netwerkzorg ondersteunen. De CMIO en de CNIO in ziekenhuizen kunnen daarbij ondersteunen.

Met teledermatologie is nog maar een begin gemaakt van hoe de zorg kan verbeteren met behulp van digitalisering. Digitalisering maakt het mogelijk om zorgprocessen te veranderen en patiënten een actievere rol te geven. Dat biedt kansen voor betere en efficiëntere zorg, rond en met patiënten. Benutting van die kansen is echter alleen mogelijk als men zorginformatie goed en tijdig kan delen. Dat is meer dan een technische opgave, het vraagt vooral leiderschap van zorgprofessionals.

LITERATUUR

1. <https://www.nictiz.nl/rapporten/ehealth-monitor-2019/>.
2. <https://www.dhd.nl/producten-diensten/diagnosethesaurus/Paginas/Diagnosethesaurus.aspx>.
3. <https://www.registratieaandebbron.nl/wat-is-registreren-aan-de-bron/de-kern-van-registreren-aan-de-bron/basisgegevensset/>.
4. <https://www.nictiz.nl/overzicht-standaarden/>.
5. <https://www.nictiz.nl/standaardisatie/terminologiecentrum/snomed-ct/>.
6. <https://www.informatieberaadzorg.nl/>.
7. <https://www.vipp-programma.nl/over-vipp/wat-is-vipp>.
8. <https://www.hoeonlineisjouwziekenhuis.nl/>.
9. <https://www.vippggz.nl/>.
10. <https://www.dus-i.nl/subsidies/inzicht>.
11. <https://ineen.nl/nieuws/2019/03/07/open-is-open/>.
12. <https://www.medmij.nl/wat-is-medmij/>.
13. https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven_regering/detail?id=2019Z15051&did=2019D30926.

CORRESPONDENTIEADRES

Lies van Gennip

E-mail: emsj.vangennip@gmail.com



Machine Learning:

Wat kunnen we wel, en wat kunnen we niet?

M.C. Kaptein | Fotografie: Shutterstock

Een patiënt pakt de smartphone, maakt een foto van een moedervlek en de alarmbellen gaan rinkelen: een melanoom. De patiënt staat nog geen week later in het ziekenhuis waar de dermatoloog diens gegevens invoert in de computer. Na wat rekenwerk volgt een suggestie voor de behandeling: bestraling.

Dit scenario is niet lastig voor te stellen. Voor de eerste stap zijn de apps al verkrijgbaar: in Nederland wordt SkinVision [1] aangeboden aan CZ verzekerden. SkinVision gebruikt *machine learning* om foto's van moedervlekken automatisch te diagnosticeren. Daarnaast is ook de tweede stap niet ondenkbaar. De Oncoguide [2] van het IKNL biedt een gestandaardiseerde methode – een beslisboom – om vanuit data te komen tot een behandeling. Als de beslisboom bekend is, dan kan een computer een suggestie doen voor een behandeling.

We zijn er dus bijna: zowel de diagnose als de behandeling worden gekozen door een computer. Maar, voor velen is de computer nog een *black-box*. Daardoor is het vaak onduidelijk wanneer we een *algoritme*, de lijst van stappen die een computer doorloopt, in twijfel moeten trekken. In dit artikel probeer ik toe te lichten hoe computers leren en wat ze wel en niet kunnen leren.

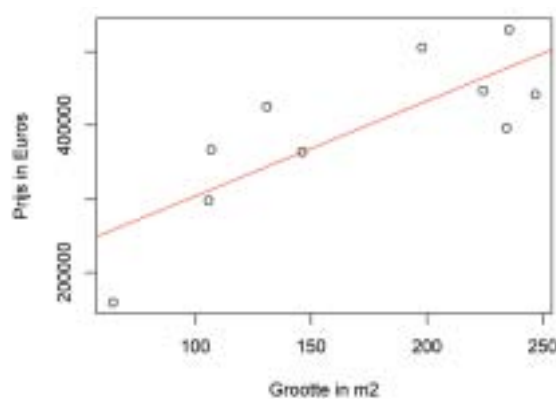
LEREN, HOE DOEN COMPUTERS DAT?

Om te begrijpen hoe computers leren, moeten we een stapje terug doen. Het eerste deel van het bovenstaande scenario bestaat uit het leren van een relatie tussen input (de foto) en output (al of niet een melanoom). Het tweede deel van het scenario is een keuzeprobleem: gezien de achtergrondkenmerken van een patiënt, kies een *actie* (de behandeling) met een zo goed mogelijke uitkomst.

HET LEREN VAN RELATIES TUSSEN INPUT EN OUTPUT

We noemen het leren van relaties tussen input en output op basis van beschikbare voorbeelden *supervised leren*. [3] Om dit tastbaar te maken een simpel voorbeeld: stel, we willen de relatie leren tussen de prijs van een huis (de output) en de grootte van een huis (de input). De onderstaande visualisatie maakt duidelijk: *hoe groter het huis, des te duurder*.

Dan komen we bij de kern van supervised leren: we zoeken een relatie tussen input en output, in dit geval de rode lijn, die *zo goed mogelijk* de voorbeelden beschrijft. Een computer kan



aan de slag met een *wiskundige formalisatie* van de 'lijn' en van 'zo goed mogelijk'. Een 'lijn' is een functie die er als volgt uitziet:

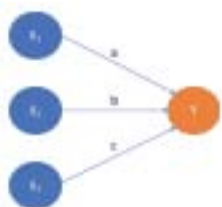
$$\text{voorspelde prijs} = (a + b) \times \text{grootte}$$

In woorden uitgedrukt: $a + b$ vermenigvuldigd met de grootte. Iedere keuze van de *parameters* a en b geeft een andere lijn. 'Zo goed mogelijk' is evenmin lastig: we kunnen voor elke lijn, dus elke keuze van a en b , uitrekenen hoever de voorspelde prijs afwijkt van de werkelijke prijs. Dit geeft een maat voor hoe goed de lijn is. Nadat we zowel de 'lijn' als 'zo goed mogelijk' wiskundig hebben gedefinieerd, hoeft de computer alleen nog maar te *optimaliseren*: de computer kan telkens nieuwe keuzes van a en b proberen totdat de beste lijn gevonden is.

De stap van dit voorbeeld naar andere toepassingen – zoals het classificeren van moedervlekken – lijkt groot, maar is minimaal. Bij *alle* vormen van supervised leren beginnen we met de specificatie van een relatie tussen input en output: in ons voorbeeld een rechte lijn, in interessante toepassingen vaak een veel complexere functie. Daarna specificeren we hoe goed de functie is: de afstand tot de werkelijke output in de voorbeelden wordt hiervoor veelvuldig gebruikt. En ten slotte doet de computer zijn werk: door de parameters van de functie aan te passen, zoekt de computer de beste oplossing.

Hoogleraar data science & health van de Jheronimus Academy of Data Science (JADS), Den Bosch en auteur van het boek *Hallo Wereld, Hallo Computer* waarin hij toegankelijk uitlegt hoe computers slimme dingen doen

Het verschil tussen de simpele *regressie* hierboven en moderne *decision trees*, *neurale netwerken*, en *deep learning* is simpelweg een andere keuze van de betreffende functie. Bij *decision trees* is de functie een beslisboom: *als de grootte van een huis groter is dan 100 m² dan kost het huis € 250.00, als de grootte kleiner is dan 100 m² dan kost het huis € 150.000*. [4] Neurale netwerken zijn gebaseerd op weer een andere keuze die geïnspireerd is op het idee dat we de input, de output, en de parameters van een model visueel als volgt kunnen weergeven:



We kunnen de functie veel flexibeler maken door nog veel meer parameters toe te voegen:



Dit achter elkaar plakken van meerdere regressiemodellen – met nog wat additionele bewerkingen – levert een nieuwe, flexibele functie op. Doordat de visuele weergave lijkt op een visuele voorstelling van de neuronen in onze hersenen kreeg dit model de naam *neuraal netwerk*. [5] Het momenteel populaire *deep learning* is niet meer dan een neuraal netwerk met meerdere lagen. [6] Het feit dat flexibele deep learning netwerken zonder menselijke inmenging complexe relaties kunnen leren, zorgde voor een revolutie [7]: als we maar genoeg voorbeelden hebben, en een computer die snel genoeg is, dan kunnen we de computer zelfstandig laten uitzoeken hoe input en output met elkaar in verband staan.

KEUZEPROBLEMEN: KIEZEN VAN DE BESTE ACTIE

De tweede stap in het scenario, het kiezen van een behandeling, is fundamenteel anders dan de eerste. [8] Dit heeft twee oorzaken: ten eerste willen we bij het kiezen van acties een *causaal effect* leren, niet simpelweg een relatie. Ten tweede ontbreken veelal voldoende data: we weten simpelweg niet wat de uitkomst is van acties die we nooit eerder deden. Het zogenaamde *reinforcement leren* probeert hiervoor een oplossing te vinden. [9] Laten we beginnen met een voorbeeld:

Stel, je staat op het punt duizend patiënten te behandelen. Eén-voor-één roep je de patiënten de spreekkamer binnen en daarna schrijf je een van twee medicijnen voor: A of B. Daarna zie je of de betreffende patiënt beter wordt. Je denkt dat een van de twee medicijnen effectiever is, maar je weet niet welk. Het is uiteindelijk jouw doel om zoveel mogelijk mensen beter te maken. Hoe los je dit op?

Als we data ter beschikking zouden hebben dan is dit een makkelijk probleem: in dat geval kunnen we simpelweg een supervised leren model gebruiken om de input (A of B) aan de output (beter 'ja' of 'nee') te linken. Maar, wat als er geen data zijn? Dan moeten we *uitproberen*: we moeten keuzes gaan maken om de uitkomst daarvan te leren. We zouden willekeurig een keuze kunnen maken en die keuze dan 1000 keer kunnen herhalen: iedere patiënt krijgt medicijn A. Dit is waarschijnlijk niet de beste strategie. We zouden ook bij de eerste 100 patiënten at random een keuze voor A of B kunnen maken. Daarna kunnen we een supervised leren model gebruiken om te leren op basis van deze data. Deze keuze maken we voor de overgebleven 900 patiënten. Dit is een betere strategie. [10]

Maar, waarom gebruiken we 100 patiënten om data te verzamelen? En geen 50 of 500? Dit probleem is de kern van *reinforcement leren*: wanneer we computers interactief laten leren dan combineert de computer supervised leren, met een strategie om nieuwe data te verzamelen.

Het simpele tweekeuze probleem is uit te breiden tot veel interessantere problemen. Ten eerste kunnen we het aantal keuzes vergroten: we kiezen niet tussen A en B, maar tussen honderden verschillende opties. [11] Daarnaast kunnen we ook een zogenaamde *context* toevoegen: wat als we telkens, voordat we een keuze maken, extra informatie krijgen zoals bijvoorbeeld het geslacht of de leeftijd van de patiënt?

Eerst uitproberen en dan een definitieve keuze maken, is niet de beste strategie. Een betere strategie is als volgt: als kennis ontbreekt en we dus geen idee hebben welke keuze het best is, dan maken we een at random keuze. Als de keuze succesvol is, dan verhogen we de kans dat we diezelfde keuze herhalen. Als de keuze niet succesvol is, verlagen we de kans. [12] Deze strategie mixt constant het (at random) uitproberen van acties met het kiezen van de actie waarvan we denken dat ze effectief zijn. *Reinforcement leren* is dus een mix van supervised leren en actief uitproberen.

WAT KUNNEN COMPUTER WEL EN WAT NIET?

Supervised leren en *reinforcement leren* zijn de twee bekendste voorbeelden hoe computers leren. Een derde manier, genaamd *unsupervised leren* [13], is simpelweg data samenvatten; daar ga ik hier niet op in. Het is nuttiger om te kijken hoe goed computers nu eigenlijk zijn in de verschillende vormen van leren.

KUNNEN COMPUTERS DIAGNOSES STELLEN?

Ja, als er genoeg data is. Computers kunnen prima een relatie tussen input en output leren en daarmee theoretisch dus ook leren of een foto van een moedervlek al dan niet reden tot bezorgdheid geeft. [14] In theorie althans. De praktijk is namelijk weerbarstiger. De data zijn niet altijd voorhanden: we hebben niet zomaar een grote lijst van plaatjes en juiste diagnoses. En, zelfs al beschikken we over data, dan zijn we er nog niet: de data moeten representatief zijn voor het proces waarvoor we het model willen gebruiken. Hier wordt het lastig: wat als de computer een model heeft geleerd op basis van data uit de VS? Is dit model dan in Nederland bruikbaar? En het gaat verder:



Stel, ik train een model op basis van foto's van telkens nieuwe patiënten. Daarna maak ik een app, en nu neemt iedere patiënt *iedere week* foto's van *alle moedervlekken*. Wellicht was mijn model heel goed op basis van de trainingsdata, maar leidt het nieuwe gebruiksproces tot veel vals-positieven. Hoewel computers theoretisch prima de relatie tussen input en output kunnen leren, gaat het in de praktijk vaak mis omdat de data gebruikt om te leren, afwijken van de situatie waarvoor het model wordt gebruikt.

KUNNEN COMPUTERS DE BESTE ACTIE KIEZEN?

Niet echt. We hebben goede methoden voor 'kleine' problemen: problemen waarvan alle variabelen bekend zijn, en de beoogde uitkomst duidelijk is. Computers kunnen prima leren een computerspelletje te spelen. [15] Maar, leren welke behandeling voor een melanoom het meest geschikt is, is een ander verhaal. We kennen dan immers niet alle variabelen en het is ook niet altijd duidelijk welke uitkomstmaat belangrijk is.

Daar stoppen de problemen niet. In de praktijk proberen we vaak te leren wat de beste actie is zonder te experimenteren; we nemen de al beschikbare data. Bestaande data lijken aantrekkelijk omdat die een oplossing bieden voor het tekort aan data; dat is immers een van de twee problemen bij *reinforcement leren*. Maar, bestaande data vergroten het probleem van causaliteit juist. [16] Een voorbeeld: als we willen leren of we een borstkankerpatiënt al of niet chemo moeten voorschrijven, dan kunnen we ons wenden tot de Nederlandse Kankerregistratie. [17] Een supervised leren model laat dan zien dat chemotherapie de kans op overlijden verhoogt. Iedere arts weet dat dit komt doordat we chemotherapie niet zomaar voorschrijven, maar enkel bij grote tumoren. De chemotherapie veroorzaakt dus niet het vroegtijdig overlijden, maar de ernst van de tumor verklaart zowel het verhoogde risico op overlijden als de inzet van chemotherapie. Dit probleem van *confounders* is theoretisch mogelijk op te lossen, maar biedt voor de praktijk geen garanties. [18]

Computers kunnen best veel leren en ze zijn in sommige gevallen zelfs beter dan mensen. Maar het blijft beperkt tot

situaties die goed gedefinieerd zijn; omgaan met de complexe buitenwereld is voor computers nog erg lastig. Het is dan ook wijs om voorzichtig te zijn: de patiënte met het melanoom zou een vals-positieve diagnose kunnen zijn, en de voorgestelde behandeling zou weleens een correlatie kunnen verwarren met een oorzakelijk verband (causaliteit). Van de andere kant, *voorzichtig gebruik* houdt niet in *geen gebruik*: in theorie is het openingsscenario van dit artikel prima te realiseren mits de data van goede kwaliteit goed zijn, en op voorwaarde dat we de computer op juiste wijze interactief causale effecten hebben geleerd.

LITERATUUR

1. <https://www.skinvision.com>.
2. <https://www.oncoguide.nl/>.
3. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. *The elements of statistical learning*. New York: Springer Series in Statistics, 2001;(1)10.
4. Lewis RJ. *An introduction to classification and regression tree (CART) analysis*. In: *Annual meeting of the society for academic emergency medicine in San Francisco, California 2000*; vol. 14.
5. Hecht-Nielsen R. *Theory of the backpropagation neural network*. In: *Neural networks for perception*. 1992:65-93. Academic Press: Cambridge MA, 1992.
6. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. *Deep learning*. *Nature* 2015;521(7553):436-44.
7. Sejnowski TJ. *The deep learning revolution*. MIT Press: Cambridge MA, 2018.
8. Pearl J. *Theoretical impediments to machine learning with seven sparks from the causal revolution*. *arXiv preprint arXiv*. 2018:1801.04016.
9. Sutton RS, Barto AG. *Introduction to reinforcement learning*, vol. 2, no. 4. MIT Press, Cambridge MA, 1998.
10. Kaptein MC. *Computational personalization: data science methods for personalized health*. Tilburg University: Tilburg, 2018.
11. Kruijswijk J, van Emden R, Parvinen P, Kaptein M. *Streaming-Bandit; experimenting with bandit policies*. *arXiv preprint arXiv*. 2016:1602.06700.
12. Eckles D, Kaptein M. *Bootstrap Thompson Sampling and Sequential Decision Problems in the Behavioral Sciences*. *SAGE Open*. 2019(9);2: 2158244019851675.
13. Hinton GE, Sejnowski TJ, Poggio TA (eds.). *Unsupervised learning: foundations of neural computation*. MIT Press: Cambridge MA, 1999.
14. Hekler A, Utikal JS, Enk A H, et al. *Superior skin cancer classification by the combination of human and artificial intelligence*. *Eur J Cancer*. 2019(120):114-21.
15. Mnih V, Kavukcuoglu K, Silver D, et al. *Playing atari with deep reinforcement learning*. *arXiv preprint arXiv*. 2013:1312.5602.
16. Kaptein M. *Personalization in biomedical-informatics: Methodological considerations and recommendations*. *J Biomed Inform*. 2019;90: 103088.
17. <https://www.cijfersoverkanker.nl>
18. Peters J, Janzing D, Schölkopf B. *Elements of causal inference: foundations and learning algorithms*. MIT Press: Cambridge MA, 2017.

CORRESPONDENTIEADRES

Maurits Kaptein

E-mail: m.c.kaptein@uvt.nl



Slimmer werken met digitale pathologie

B. Blik¹, D. van den Corput² | Fotografie: Shutterstock

Beslissingen van pathologen hebben een belangrijke invloed op de behandeling van een patiënt. Pathologie is als discipline van vitaal belang voor een steeds complexere zorgverlening. Pathologielaboratoria staan onder druk op meerdere fronten: schaarste aan middelen, toenemende complexiteit van analyses en hogere kwaliteitseisen dragen allemaal bij aan extra werkdruk. Digitale technologieën zullen de komende decennia de pathologie sterk beïnvloeden en veranderen. Zo biedt artificiële intelligentie, mogelijk baanbrekende, voordelen voor zowel patiënten als zorgverleners. Het uiteindelijke doel is om juist slimmer, kwalitatief beter en niet alleen maar harder te werken.

In dit artikel geven Bart Blik, werkzaam als patholoog bij het Bravis Ziekenhuis, en Daniëlla van den Corput, werkzaam als Business Marketing Manager, Digital & Computational Pathology bij Philips, hun visie op digitaal werken op een pathologie-laboratorium.



Bart Blik.



Daniëlla van den Corput.

BLIEK OVER DIGITALE PATHOLOGIE

Bij een pathologieonderzoek beoordeelt men weefsel op microscopisch niveau, iets dat mogelijk is sinds de ontdekking van de microscoop begin zeventiende eeuw. Vier eeuwen lang was de microscoop de *partner in crime* van de patholoog, maar aan deze twee-eenheid lijkt een einde te komen. Sinds enkele jaren is het mogelijk de coupes in te scannen, waardoor ze digitaal beschikbaar zijn.

Het digitaliseren van coupes leidt tot aanpassing van het werkproces. Het scannen van coupes kost, afhankelijk van weefselgrootte een halve tot drie minuten per coupe. Voor ons laboratorium (4 FTE pathologen) betekent dit bijna 30 uur inscantijd per dag. Dit is realiseerbaar door de inzet van meerdere scanners en wijzigingen van het lab-proces (om 's nachts scannen mogelijk te maken). Een coupe met 15x15 mm weefsel

genereert ongeveer 700 MB data, voor een coupe van 15x30 mm betreft dit gemiddeld 1,5 GB. Voor de digitalisering van de gehele productie van een laboratorium is dus een omvangrijke opslagcapaciteit nodig. Dit is uiteraard mede afhankelijk van de grootte van het gewenste archief en komt al gauw in de buurt van de omvang van het beeldensysteem van de radiologie. Samen met een degelijke databeveiliging betekent dit een forse investering.

ANDERE MANIER VAN KIJKEN

De beelden zijn vervolgens beschikbaar op de werkplek van de patholoog voor beoordeling op een beeldscherm met behulp van een webviewer. In- en uitzoomen verloopt via de muis, te vergelijken met Google Maps. De beelden en rapporten koppelen we aan elkaar op basis van rapportnummer en coupenummer teneinde de kans op verwisselingen te minimaliseren. Voor beoordeling van de beelden is een andere manier van kijken nodig die een patholoog zich eigen moet maken. Hierbij spelen kleur, contrast, resolutie, beeldschermkwaliteit, scan-kwaliteit maar ook behendigheid in de bediening een belangrijke rol.

Een voordeel van digitale beelden is de locatieonafhankelijkheid; ze zijn bijvoorbeeld beschikbaar bij multidisciplinaire overleggen. Zo gebruiken we in Bravis sinds een jaar de digitale beelden bij het dermatopathologieoverleg. De hogere kwaliteit en het gemak van annotaties en metingen zijn een sterke verbetering ten opzichte van de analoge versie met markeerstift. Ook gebruiken we digitale beelden voor consultatie en revisie naar andere pathologielaboratoria, zonder dat fysieke verplaatsing van de coupes nodig is. Dit voorkomt het risico op beschadiging of verlies van patiëntmateriaal.

Veelbelovend zijn de mogelijkheden voor digitale analyse. Heel basaal is het makkelijker om afstandsmetingen te doen,

¹ Klinisch patholoog, Bravis Ziekenhuis, Bergen op Zoom/Roosendaal

² Business Manager Digital & Computational Pathology, Philips Benelux, Eindhoven

denk hierbij bijvoorbeeld aan de breslowdikte. Ook zijn reeds modules beschikbaar voor geautomatiseerd tellen van mitosen. Veel research richt zich momenteel op het gebruik van artificiële intelligentie (AI). Beeldanalyse met gebruik van AI valt onder te verdelen in zogenoemde *supervised* en *unsupervised* methodes. Bij de eerste traint men een computer met reeds geannoteerde beelden. Je leert de computer wat 'goed' en 'fout' is. Inspirerend voorbeeld is het algoritme voor het herkennen van metastasen in sentinel node lymfeklieren ontwikkeld door Van der Laak (Radboudumc), genomineerd voor de Wetenschaps- en Innovatieprijs van de Federatie Medisch Specialisten. Zij hebben een computer getraind met beelden van lymfeklieren met en zonder metastasen, waarbij ook de lokalisatie van de tumor stond aangegeven. Na een voldoende grote trainingsset bleek de computer in staat om in andere lymfeklieren de tumor te vinden, tot aan *individual tumor cells* toe.

Bij de *unsupervised* methode laat men het aan de computer zelf over te bepalen wat 'goed' en 'fout' is. Beelden van normaal en afwijkend weefsel worden in de computer ingevoerd, tezamen met klinische parameters, denk bij voorbeeld aan tijd tot recidief, metastasering of overlijden. De computer bepaalt vervolgens autonoom welke pathologiekenmerken correleren met de uitkomst. Deze correlaties worden vervolgens gebruikt om voorspellingen te doen bij nieuwe casus. Begrijpelijkerwijs zijn hiervoor zeer grote trainingssets nodig. De uitgebreide en goed gedocumenteerde archieven in de Nederlandse pathologielaboratoria bieden hiertoe ongekende mogelijkheden.

PROTOCOLMODULE

Parallel aan de digitalisatie van de pathologie loopt de standaardisatie van de verslaglegging. Een beschrijvende conclusie van een patholoog kan soms multi-interpretabel zijn door gebruikte woorden en zinsconstructies. Sinds geruime tijd zijn internationale standaarden geformuleerd met minimale datasets per afwijkingen. Welke kenmerken moeten ten minste bekend zijn om evidence-based te kunnen bepalen wat de optimale vervolgbehandeling is? Zo gebruiken we binnen de dermatologie de AJCC (*American Joint Committee on Cancer*)-richtlijn. Sinds enkele jaren heeft de landelijke pathologievereniging (NVVP), in samenwerking met Palga (de landelijke pathologiedatabase), deze standaarden verwerkt tot een protocolmodule, waarmee pathologen met behulp van digitale formulieren de afwijking puntsgewijs kunnen beschrijven. Door bepaalde invoervelden verplicht te stellen, voldoet elk verslag gegarandeerd aan de minimale dataset. Deze module genereert op basis van de invoer automatisch een conclusie, waarbij de relevante kenmerken duidelijk zijn opgesomd. Voor de oncologische zorg is dit een uitkomst en het biedt goede uitgangswaarden voor bepaling van het beleid. Uiteraard blijft geneeskunde een individueel proces en ondanks de voordelen van standaardisaties dient altijd ruimte te blijven bestaan voor onzekerheid en detaillering.

Voor de toekomst bieden deze twee ontwikkelingen een uitgelezen kans voor de optimalisering van pathologiediagnostiek. Naar verwachting zal beeldanalyse met behulp van AI in de komende jaren een sterke ontwikkeling gaan doormaken.

De ruime hoeveelheid coupes die momenteel beschikbaar zijn op de pathologielaboratoria zijn in te zetten om deze datamodellen te vormen, ermee te trainen en te testen. Uitkomsten van deze analyses zijn vervolgens koppelbaar aan gestandaardiseerde verslaglegging. Het vatten in een datamodel van de gedetailleerde histomorfologische kennis en integratie van aanvullende immuunhistochemische en moleculair diagnostische onderzoeken zal een aanzienlijke ontwikkelingstijd kosten. Deze ontwikkeling zal echter de rol en werkzaamheden van de patholoog aanzienlijk veranderen.

VAN DEN CORPUT OVER DIGITALE PATHOLOGIE

Door oplossingen te bieden voor het digitaliseren van coupes ondersteunt Philips pathologielaboratoria bij een volledig digitale beeldverwerking om zodoende te komen tot een hogere operationele efficiëntie, productiviteit en diagnostische betrouwbaarheid. De patholoog krijgt direct toegang tot de digitale beelden door het weefselglaasje in te scannen wat een betere verdeling onder de beschikbare pathologen faciliteert.

De afgelopen jaren gingen de ontwikkelingen van digitale pathologie enorm snel en is het mogelijk om het complete productievolume van een gemiddeld pathologielaboratorium snel en met hoge beeldkwaliteit in te scannen. Het gebruik van digitale pathologie kent vele voordelen ten opzichte van de conventionele microscoop:

- Het plaatsen van annotaties en doen van metingen is mogelijk.
- Meerdere coupes zijn naast elkaar te openen, hetgeen de onderlinge vergelijking van verschillende kleuringen van dezelfde coupes vergemakkelijkt.
- Digitale coupes geven pathologen de mogelijkheid om vanaf verschillende locaties tegelijkertijd naar dezelfde beelden te kijken.
- Het delen van beelden met andere pathologielaboratoria voor consultatie en revisies is sneller en makkelijker met digitale pathologie (ervan uitgaande dat er een geschikte infrastructuur beschikbaar is).
- Onderzoekers hebben de beschikking over hun eigen digitale coupes, kunnen die gemakkelijk meenemen of bekijken via het web, annoteren, scoren en met beeldanalyse analyseren.
- Integratie van pathologiebeelden in het medisch dossier van een patiënt komt binnen handbereik. Hierdoor werken pathologen in een integrale omgeving die naast de klinische informatie en veel andere medische beelden ook de pathologiegegevens en -beelden omvat. Dit maakt het mogelijk om vanuit het verslag rechtstreeks te verwijzen naar annotaties in het beeld.

Pathologen beïnvloeden een scala aan (klinische) zorgpaden en beslissingen in de behandeling van kanker. Steeds gedetailleerdere, uitgebreidere diagnoses zullen meer gaan leunen op de vaardigheden en kennis van de patholoog. Een volledige overstap naar digitale pathologie kan een laboratorium veel tijd [1] en kosten besparen, vooral in logistiek en diagnostiek. [2] Digitale pathologie zorgt voor efficiëntere workflows, maar



computational pathologie gaat een stap verder en biedt pathologen de mogelijkheid om digitale coupes te gebruiken op allerlei verschillende en efficiënte manieren. De digitalisering van coupes maakt het mogelijk om algoritmes te bouwen. Deze algoritmes kunnen pathologen helpen door een deel van hun werkzaamheden uit handen te nemen, zoals identificatie van tumorcellen, telling van mitotische activiteit of vaststelling van perineurale en vaso-invasieve groei. Dit levert betere diagnoses op en moet leiden tot een betere behandeling van patiënten.

OPEN DIGITAAL PATHOLOGIEPLATFORM

Philips wil pathologen de nieuwste *computational* pathologie-oplossingen bieden met het doel om de diagnose en behandeling van kanker te verbeteren. Via een open digitaal pathologieplatform-benadering werkt Philips samen met bedrijven die voor *computational* pathologie producten ontwikkelen om oncologie-zorgpaden voor klanten te creëren.

Een voorbeeld hiervan is de aankondiging, op 5 december 2019, van een strategische samenwerking van Philips met Paige, een marktleider in *computational* pathologie, om AI-toepassingen voor de dagelijkse klinische praktijk te leveren aan pathologielaboratoria. Deze algoritmes, startend met Paige Prostate, zijn bedoeld om pathologen te helpen bij het identificeren, kwantificeren en karakteriseren van kanker in prostaatbipten.

Zodra digitale beelden van het weefsel beschikbaar zijn voor Paige Prostate, gaat de software automatisch verdachte gebieden met mogelijk prostaatkanker lokaliseren en markeren. Deze technologie biedt pathologen waardevolle informatie, die ze vervolgens kunnen gebruiken bij hun evaluatie van prostaatbipten. De verwachting is dat *computational* pathologie een positief effect heeft op het werk van pathologen en het behandelplan voor patiënten.

LITERATUUR

1. Baidoshvili A, Bucur A, van Leeuwen J, van der Laak J, Kluin P, van Diest PJ. Evaluating the benefits of digital pathology implementation: timesavings in laboratory logistics. *Histopathology*. 2018;73(5):784-94.
2. Retamero JA, Aneiros-Fernandez J, del Moral RG. Complete digital pathology for routine histopathology diagnosis in a multicenter hospital network, archives of pathology and laboratory medicine. *Arch Pathol Lab Med.*: in press.
3. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Delving deep into rectifiers: surpassing human-level performance on imagenet classification. *arXiv:1502.01852 [cs.CV]*.

CORRESPONDENTIEADRESSEN

Daniëlla van den Corput

E-mail: daniella.vanden.corput@philips.com

Bart Blik

E-mail: b.blik@bravis.nl



Deep Medicine door Eric Topol

M. Tjioe | Fotografie: Shutterstock

Prof. Eric Topol is cardioloog, geneticus en onderzoeker digitale geneeskunde. Hij heeft diverse cardiologische tekstboeken op zijn naam staan en is ook hoofdredacteur van *Medscape*, waarvan de app-toepassing in dit tijdschrift is besproken (NTvDV 2018;28(6):24-5). Op het gebied van e-health is hij een visionair en schreef hij de bestsellers *The Creative Destruction of Medicine* (2012) en *The Patient Will See You Now* (2015). Vorig jaar verscheen zijn nieuwste boek *Deep Medicine*.

Feitelijk is het boek voor een deel een groot reviewartikel van de recente ontwikkelingen op het gebied van *Artificial Intelligence* (AI).

ELEKTRONISCHE DOSSIERS

In het eerste hoofdstuk beschrijft Topol de invloed van de invoering van EPD's op de zorg. Dat is heel invoelbaar: de dokter kijkt alleen op zijn scherm en minder naar de patiënt. De arts

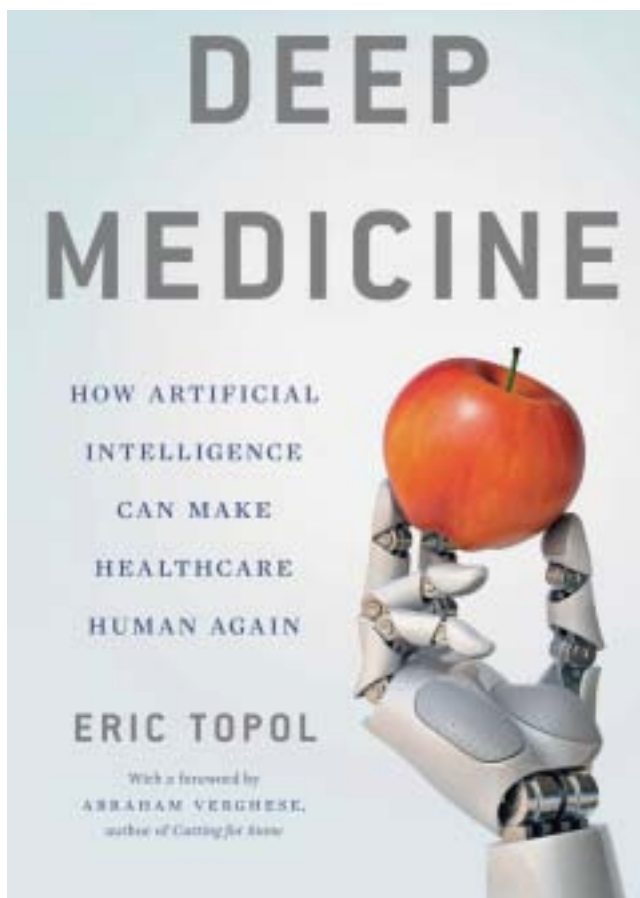
heeft veel minder tijd voor de patiënt dan 30-40 jaar geleden. De artsen hebben meer de neiging onderzoeken aan te vragen dan goed te luisteren naar de patiënt en zelf gedegen lichamelijk onderzoek te doen. Met als gevolg zeer veel onnodig onderzoek en kosten, alsmede met regelmaat onnodige medicalisering van klachten van patiënten. Hij noemt dit terecht *Shallow Medicine*.

Veel dokters hebben last van stress. Zoals studies laten zien, heeft circa 50% van de artsen in de VS tekenen van een burn-out. Veel studies noemen het gebruik van het EPD als een van de oorzaken: "This modern e-ritual has contributed to the peak incidence of burnout and depression seen among physicians." Vervolgens legt Topol uit wat het koepelbegrip Artificial Intelligence (AI) behelst. Het is mooi dat deze vorm van 'intelligentie' de zorg vooruit zou kunnen helpen, maar zeker als het om gezondheid gaat, is het belangrijk dat de gebruikte algoritmen begrijpelijk en verklaarbaar zijn. Waarom komt het systeem tot een bepaalde diagnose/behandeling (*Explainable AI*)? We willen tenslotte beslissingen over ons leven en welzijn niet overlaten aan een black box-systeem. De accuraatheid van een AI-systeem is daarbij volledig afhankelijk van de gebruikte set data waarmee het systeem getraind is. En helaas kunnen AI-systemen zich baseren op verkeerde data of verkeerde aannames van de mensen die de datasets samenstelden ('biased datasets'). Hiervoor geldt: hoe groter de dataset en hoe minder gefilterd, hoe beter, waarbij er dus altijd regelmatig controles nodig zijn op het gebruikte algoritme en de bijbehorende uitkomsten.

PATROONHERKENNING

Bij de inzet van AI in de zorg kan men een onderscheid maken tussen specialismen met en zonder patronen. Met patronen bedoelt men met name patroonherkenning en specifiek beeldherkenning; hier onder vallen naast de dermatologie ook de radiologie, oogheelkunde en pathologie.

In het hoofdstuk *Doctors and Patterns* bespreekt Topol diverse studies naar het gebruik van AI in bijvoorbeeld de dermatologie. In alle studies presteerden AI-systemen beter dan meerdere *board certified* dermatologen, althans bij het diagnosticeren van laesies op alleen foto's. Echter, zonder rekening te



Auteur: Eric Topol **Titel:** Deep Medicine - How Artificial Intelligence can make healthcare human again.

Uitgever: Basic Books: New York, 2019.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Bravis Ziekenhuis, Roosendaal/Bergen op Zoom en Dermateam, Zuidwest Nederland



Het futurisme was een stroming in de beeldende kunst die dynamiek wilde uitstralen, alsook vooruitgangsgeloof.

houden met voorgeschiedenis, familieanamnese, risico's, *life of lesions* et cetera. Wel kan het introduceren van AI voor huidziekten met name zinvol zijn om het kaf van het koren te laten scheiden door bijvoorbeeld de huisarts, met als gevolg gericht verwijzing naar een dermatoloog, en dus minder onnodige verwijzingen en onderzoeken.

Vervolgens gaat de auteur in de daaropvolgende hoofdstukken in op de inzet van AI binnen de andere specialismen, zoals vroeg ingrijpen door cardiologen bij atriumfibrilleren dankzij monitoring via smartwatches, versnelde mutatieanalyse voor oncologen en het matchen van therapieën hiervoor. Er is een heel hoofdstuk gewijd aan de inzet van AI in de geestelijke gezondheidszorg. Ook in Nederland is de geestelijke gezondheidszorg een forse kostenpost (€ 6,5 miljard/jaar) met een immer groeiend aantal patiënten. De inzet van AI en zorg op afstand voor diagnostiek en behandeling kan ervoor zorgen dat de kosten beperkt blijven en dat, ondanks het tekort aan voldoende geschoold personeel, toch adequate zorg haalbaar blijft.

Interessant is het hoofdstuk *Deep discovery* waarbij aandacht is voor de inzetbaarheid van AI bij wetenschappelijk onderzoek. De *Cancer Genome Atlas* bijvoorbeeld bevat biologische data, waaronder vele omics (genomics, proteomics, et cetera) van 30.000 kankerpatiënten. In totaal resulteert dit in 2,5 petabyte = 2.500 terabyte aan data. Het is menselijkerwijs onmogelijk al deze data te bestuderen. Het grote voordeel van AI bij wetenschappelijk onderzoek is dat AI het mogelijk maakt dermate enorme datasets op een veelvoud van hypothesen te controleren en te testen.

Behalve in de oncologie gebruikt men AI nu al actief voor de analyse van ons genoom, het ontwikkelen van nieuwe medicatie, maar ook voor het opzetten van theoretische modellen om biologische processen beter te kunnen begrijpen.

TOEKOMSTBEELDEN

De laatste hoofdstukken zijn meer toekomstvisies. *The virtual medical assistant* gaat uit van de vooronderstelling dat AI-adviezen via virtueel medisch hulp personeel leiden tot gezondheidsbevordering. Hoe? Door meer data te verzamelen

over onze gezondheid, via wearables (smartwatches, slimme pleisters), speciale thuismeetapparatuur (bloeddrukmeters, weegschalen, zuurstofsaturatiemeters), maar ook informatie uit de diverse EPD's van huisartsen, ziekenhuizen en andere zorgverleners in combinatie met data van je dagelijks leven (eetgewoontes, activiteiten, slaappatronen). Een voorbeeld: "Lisa, ik zie dat deze week je bloeddruk en pols wat hoger zijn dan normaal en ook had je een wat ongezonder eetpatroon de afgelopen dagen, en met je bekende risico op hart- en vaatziekten, is het verstandig om toch vandaag 1 uurtje actief te gaan sporten, en ook je dieet wat aan te passen?" Topol beoogt dat het essentieel is dat de data van de patiënt moeten zijn en blijven, ter voorkoming van misbruik door bedrijven, verzekeraars en overheden. Opmerkelijk daarbij is dat op dit moment in de VS de data die in EPD's liggen opgeslagen blijkbaar niet eigendom van de patiënt zijn, maar van de zorgverlener/zorginstantie. In Nederland is het al vele jaren zo dat de data en het dossier van de patiënt zijn en dat de patiënt er altijd recht op heeft dat alles in te zien of te krijgen. In het laatste hoofdstuk *Deep Empathy* schetst Topol een mogelijk mooie toekomst waarin we van *Shallow Medicine* terugkeren naar patiëntgerichte zorg, met aandacht voor de persoon. AI in de zorg kan ervoor zorgen dat artsen diagnoses sneller en accurater stellen en therapieën beter toesnijden op de individuele patiënt. Ook zorgt AI ervoor dat dossiervoering en het hele proces rond om de zorg van de patiënt efficiënter gaat en minder inspanning en registratielast kost. Dat geeft de zorgverlener tijd om weer echt aandacht voor de patiënt te hebben, mits we ook als zorgprofessionals de zorg zo gaan inrichten. Het risico is echter dat de zorg nog efficiënter moet en we dus nog meer patiënten in een kortere tijd moeten zien, waarmee de empathie in de zorg dan niet terugkeert: "It's our chance, perhaps the ultimate one, to bring back real medicine: Presence. Empathy. Trust. Caring. Being Human. [...] That's what AI can help restore. We may never have another shot like this one. Let's take it."

CORRESPONDENTIEADRES

Milan Tjioe

E-mail: m.tjioe@bravis.nl



Uiteraard lezen wij als dermatologen allemaal en grondig de bekende dermatologische tijdschriften. Maar publicaties uit minder klinisch georiënteerde vakbladen of algemeen medisch-wetenschappelijke tijdschriften zullen niet bij iedereen op de deurmat vallen. Een nieuwe werkgroep binnen de redactie zal proberen een klein boekje van relevante artikelen die mogelijk buiten het gezichtsveld van de dermatoloog blijven te verzamelen en in korte stukken uit te werken, vanuit een journalistieke en dermatologische invalshoek. De eerste publicatie van *In het kort* als nieuw item binnen het wetenschappelijk katern treft u hieronder aan.



Vijfjaarsoverleving combinatietherapie bij vergevorderd melanoom

F.M. Garritsen

In de afgelopen jaren zorgden ontwikkelingen in de behandeling van vergevorderd melanoom voor duidelijk verbeterde overlevingsuitkomsten. In een eerdere trial bleek dat bij patiënten met vergevorderd melanoom de combinatie van nivolumab met ipilimumab of nivolumab alleen resulteerde in een langere progressie-vrije en overall survival dan ipilimumab alleen. Deze recente studie toont nu de vijfjaarsuitkomsten van die eerdere trial.

945 patiënten met vergevorderd (stadium III of IV), niet eerder behandeld melanoom werden gerandomiseerd (verhouding 1:1:1) voor behandeling met nivolumab (1 mg/kg) elke 3 weken + ipilimumab (3 mg/kg) elke 3 weken voor 4 doses, gevolgd door nivolumab (3 mg/kg elke 2 weken); nivolumab 3 mg/kg elke 2 weken (+ ipilimumab-matched placebo); of ipilimumab 3 mg/kg elke 3 weken 4 doses (+ nivolumab-matched placebo). Overall survival na 5 jaar was 52% in de nivolumab+ipilimumab-groep, 44% in de nivolumab-groep en 26% in de ipilimumab-groep. De progressievrije overleving na vijf jaar was 36% in de nivolumab+ipilimumab-groep, 29% in de nivolumab-groep en 8% in de ipilimumab-groep.

Veiligheidsresultaten waren in lijn met de eerder gerapporteerde studie. Graad 3 of 4 behandeling-gerelateerde bijwerkingen kwamen voor bij 59% van de patiënten in de nivolumab+ipilimumab-groep, 23% in nivolumab-groep en 28% in de ipilimumab-groep. De onderzoekers zagen geen achteruitgang in de kwaliteit van leven bij patiënten behandeld met nivolumab.

CONCLUSIE

Bij patiënten met vergevorderd melanoom werd een groter percentage overall survival na vijf jaar gezien bij behandeling met nivolumab+ipilimumab of alleen nivolumab, in vergelijking met ipilimumab alleen, zonder verlies van kwaliteit van leven bij toevoeging van nivolumab.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. New England Journal of Medicine 2019(381):1535-46.



Constitutioneel eczeem: RUX- versus triamcinoloncrème

F.M. Garritsen

Ruxolitinib is een selectieve remmer van Janus kinase (JAK)-1 en JAK-2 met de potentie om de cytokinensignalering te remmen die betrokken is bij de pathogenese van constitutioneel eczeem (CE). In deze fase II-studie onderzocht men het effect en de veiligheid van ruxolitinib (RUX)crème in 307 volwassenen met CE. Inclusiecriteria waren CE, een IGA (investigator's global assessment)-score van 2 of 3 (mild of matig) en een aangedaan lichaamspercentage van 3-20%. Patiënten werden gerandomiseerd voor 8 weken dubbel geblindeerde behandeling met RUX (1,5% 2dd, 1,5% 1dd, 0,5% 1dd, 0,15% 1dd), placebo of triamcinoloncrème (0,1% 2dd 4 weken, gevolgd door placebo 4 weken). Het primaire eindpunt van deze studie was het gemiddelde

percentage verbetering van baseline EASI-score in week 4 bij patiënten behandeld met RUX-crème 1,5% 2dd, in vergelijking met placebobehandeling.

Gemiddelde baseline EASI-score bij start was 8.4. Alle patiënten behandeld met RUX toonden een therapeutische verbetering in week 4. De verbetering nam toe met de tijd en bij hogere concentraties. De grootste significante verbetering van de EASI-score in vergelijking met de placebo werd gezien bij de RUX 1,5% 2dd groep (EASI daling 71,6% versus 15,5%, $P < 0.0001$). Hoewel niet significant, toonden zowel RUX 1,5% 2dd als RUX 1,5% 1dd een grotere klinische verbetering dan triamcinoloncrème op hetzelfde moment. Significante verbetering van de

NRS-jeukscore binnen 36 uur werd vaker gezien bij RUX 1,5% 2dd groep in vergelijking met placebo; dit effect bleef bestaan tijdens de 12 weken durende behandeling.

Er werden geen klinisch significante bijwerkingen gezien bij behandeling met RUX.

CONCLUSIE

RUX-crème geeft verbetering van mild tot matig CE en wordt goed verdragen. Het kan hiermee een nieuwe lokale behandel-

optie zijn voor patiënten met CE. Het zou interessant zijn om grotere patiëntaantallen te evalueren en te vergelijken met lokale tacrolimus of pimecrolimus.

Kim BS, Howell MD, Sun K, et al. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream.

Journal of Allergy and Clinical Immunology 2019 Oct 17; doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.042.



Een levenslang glutenvrij dieet bij patiënten met Dermatitis herpetiformis

M. Kroon

Dermatitis herpetiformis (DH) en coeliakie worden over het algemeen behandeld met het invoeren van een glutenvrij dieet. Dit dieet moet de patiënt vervolgens levenslang volgen. Er zijn in de loop der jaren echter enkele studies verschenen, waarbij patiënten met DH een tolerantie voor gluten ontwikkelden zonder dat de klachten terugkeerden na de herintroductie van gluten (tot 18% van de patiënten).

Om dit te verifiëren, voerde men in Finland een studie uit (N=19). Deze 19 patiënten hadden al een lange tijd een glutenvrij dieet (gemiddeld 23 jaar). Aan het begin van de studie namen men biopsies van de huid en van de dunne darm af. (Granulaire) IgA-deposities in de huid zijn een indicatie voor een actieve DH, maar deze biopsies toonden geen van alle afwijkingen. Daarna volgde herintroductie van de gluten bij deze 19 patiënten die men 12 maanden opvolgde. Vijftien (79%) patiënten ontwikkelden hierop huidafwijkingen, gemiddeld 5,6 maanden na de start van gluten in de voeding. Van deze 15 patiënten, ontwikkelden er 13 IgA-deposities en transglutaminase 3-deposities in de huid. Tevens hadden 12 patiënten atrofie van

het slijmvlies van de dunne darm. Drie patiënten ontwikkelden geen huidafwijkingen, maar hadden wel atrofie van het slijmvlies in de dunne darm. Slechts 1 patiënt bleef klachtenvrij en had ook geen afwijkingen in de biopsies (van huid en darm).

Als beperking van de studie noemen de onderzoekers zelf het geringe aantal patiënten en de relatief korte follow-up tijd (van de patiënt die klachtenvrij bleef).

CONCLUSIE

De onderzoekers concluderen dat 95% van de patiënten met DH die al lang een glutenvrij dieet volgden, de gluten nog steeds niet tolereerden. Zij blijven hiermee achter het advies staan dat een glutenvrij dieet levenslang volgehouden dient te worden.

Mansikka E, Hervonen K, Kaukinen K, et al. Gluten challenge induces skin and small bowel relapse in long-term gluten-free diet-treated dermatitis herpetiformis. Journal of Investigative Dermatology 2019(139);10:2108-14.

OPROEP

Hebt u ervaring of wilt u ervaring opdoen met kritisch lezen en puntig schrijven? Dit is uw kans. We zoeken voor de werkgroep *In het kort* nog uitbreiding van het team auteurs. Het kan vooral voor aios een leerzame ervaring opleveren, denken wij. Wilt u meer informatie, neem dan contact op met Frans Meulenberg via mail (f.meulenberg@nvdv.nl) of telefonisch (06 51841074). Kent u geen enkele aarzeling en wilt u zich meteen aanmelden? Dat kan via het redactiesecretariaat (l.fritschy@nvdv.nl).



21th Annual scientific meeting of the Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie 30 and 31 January 2020

PROGRAMME

At the 21th annual scientific meeting of the NVED the ongoing scientific research in dermatology in the Netherlands will be presented.

PROGRAMME SUMMARY

Thursday 30 January 2020

09.30 - 10.15	Registration and welcome with coffee/tea
10.15 - 10.25	Opening by the chair of the NVED
10.25 - 11.25	Session I: Experimental models, therapeutics and co-morbidities in inflammatory disease
11.25 - 12.10	Session II: Insights into melanoma from clinical studies and experimental models
12.10 - 13.15	Lunch
13.15 - 14.00	Guest Lecture by Prof. dr. Manfred Kayser (Erasmus MC)
14.00 - 15.15	Session III: Skin microbiome: from association to causality
15.15 - 16.15	Poster and networking session I (with coffee and tea)
16.15 - 17.15	Session IV: Burns, wound healing and regenerative medicine
17.15 - 20.00	Drinks and Dinner
20.00 - 20.45	21 th general assembly of the NVED
20.45 - 01.00	Pub Quiz

Friday 31 January 2020

09.00 - 10.00	Session V: Experimental models, therapeutics and co-morbidities in inflammation
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. Andre Knulst (UMCU).
11.40 - 12.50	Lunch
12.50 - 14.05	Session VI: Epidemiology and clinical studies of patients with non-melanoma skin cancer
14.05 - 14.20	Break (stretch your legs)
14.20 - 15.05	Session VII: Pathophysiology and diagnosis of blistering skin diseases
15.05 - 15.15	Awards for best presentation and poster; selection breaking news
15.15	Closure

FULL PROGRAMME

THURSDAY 30 JANUARY 2020

09.30 - 10.15	Registration and welcome with coffee/tea	
10.15 - 10.25	Opening by the chair of the NVED	
10.25 - 11.25	Session I: Experimental models, therapeutics and co-morbidities in inflammatory disease Session chairs: Marie-Louise Schuttelaar (UMCG), Rosalie Luiten (Amsterdam UMC)	
	1. Annelie Musters (Amsterdam UMC)	Adding methotrexate to adalimumab therapy in psoriasis is a valuable and cheap option to decrease immunogenicity: first year outcomes of a randomized controlled trial.
	2. Finola Bruins (Radboudumc)	Time from psoriasis onset until discontinuation of topical therapy and switch to systemic treatment – results from the Child-CAPTURE registry.
	3. Angelique Rondags (UMCG)	Identification of clinical categories in hidradenitis suppurativa based on patient characteristics: results from a cluster analysis.
	4. Jade Logger (Radboudumc)	Value of reflectance confocal microscopy for monitoring Demodex, inflammation and vascularity in rosacea patients using topical ivermectin.

11.25	-	12.10	Session II: Insights into melanoma from clinical studies and experimental models
5.	Elisabetta Michielon (Amsterdam UMC)	Microenvironmental cross-talk in an organotypic human melanoma-in-skin model directs M2-like monocyte differentiation via IL-10.	
6.	Marcella Willemsen (Amsterdam UMC)	Melanoma progression coincides with increased T cell infiltration and PD-1 expression on skin-resident memory T cells.	
7.	Darryl Tio (Amsterdam UMC)	Patient characteristics and oncogenic mutations of metastasized lentigo maligna melanoma: results from the Dutch Melanoma Treatment Registry.	
12.10	-	13:15	Lunch
13.15	-	14.00	Guest Lecture by Prof. dr. Manfred Kayser (Erasmus MC) - “CSI Rotterdam: facts no fiction”
14.00	-	15.15	Session III: Skin microbiome: from association to causality Session chairs: Patrick Zeeuwen (Radboudumc), Maaïke Waasdorp (Amsterdam UMC)
8.	Luba Pardo (Erasmus MC)	Composition of cutaneous bacterial microbiome in seborrheic dermatitis patients.	
9.	Danique vd Krieken (Radboudumc)	Gram-positive anaerobic cocci guard epidermal homeostasis by regulating host defense mechanisms.	
10.	Minke van Mierlo (Erasmus MC)	Spa-typing of the <i>Staphylococcus aureus</i> populations from nose and skin in adult patients with atopic dermatitis.	
11.	Lin Shang (Amsterdam UMC)	Differential influence of <i>Streptococcus mitis</i> on host response to metals in reconstructed human skin and mucosa.	
12.	Gijs Rikken (Radboudumc)	Development of a 3D skin microbiome model to study host-microbe interactions.	
15.15	-	16.15	Poster and networking session I (with coffee and tea)
P1.	Fieke Adan (MUMC)	- Topical application of glycerol for increasing Penetration depth in diagnosis of basal cell carcinoma with optical coherence tomography.	
P2.	Melvin Frie (UMCG)	- Patient-reported quality of life in solid organ transplant recipients with keratinocyte carcinoma.	
P3.	Marieke van Winden (Radboudumc)	- Treatment burden in older adults with high-risk basal cell carcinoma.	
P4.	Christina Yfanti (CHDR Leiden)	- High treatment adherence in clinical trials with the use of a mobile e-diary application.	
P5.	Nynke de Vos (UMCU)	- Incidence rates of pemphigoid diseases, pemphigus diseases, and dermatitis herpetiformis in the Netherlands during the 1991-2018 period.	
P6.	Vidhya Narayan (Amsterdam UMC)	- Patients’ perspective on current treatments and demand for novel treatments for vitiligo.	
P7.	Shima Ahmady (MUMC)	- The effect of four treatment approaches for actinic keratosis on the Quality of Life, assessed by Skindex-29 and AKQoL.	
P8.	Marcella Willemsen (Amsterdam UMC)	- Effect of cytokines on PD-L1 expression on melanoma cells and T cell effector function.	
P9.	Salma Assil (CHDR Leiden)	- Characterization of skin inflammatory models in healthy volunteers.	
P10.	Rosalie Baardman (UMCG)	- IgM-mediated bullous pemphigoid: an enigma.	
P11.	Elke de Jong (Radboudumc)	- Medical history of patients with psoriasis treated with apremilast in the Netherlands: interim results from 145 patients in the prospective, multicenter, real-world APRIL study.	
P12.	Aniek Lamberts (UMCG)	- Gene expression profile of lesional skin in bullous and nonbullous pemphigoid: an explorative pilot study.	
P13.	Julie Tutein Olthenius (MUMC)	- External validation: a clinical prediction model for surgical site infection in dermatologic surgery.	
P14.	Jart Oosterhaven (UMCG)	- Interpretability of the Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ).	
P15.	Lisette Prens (UMCG)	- Hidradenitis Suppurativa has a clear impact on work productivity and activity impairment.	
P16.	Klaziëna Politiek (UMCG)	- Quality of life, treatment satisfaction and adherence to treatment, in patients with recurrent vesicular hand eczema – a cross sectional study.	

- P17. Vanya Rossel (*MUMC*) - Genotype-phenotype correlation and effectiveness of ustekinumab in CARD14-associated papulosquamous eruption.
- P18. Wouter ten Voorde (*CHDR Leiden*) - Intradermal microneedle delivery compared to subcutaneous administration of adalimumab: pharmacokinetics and pain.
- P19. Hanan Rashid (*UMCG*) - European evidence and consensus-based (S3) guideline for the diagnosis and treatment of mucous membrane pemphigoid.
- P20. Hanan Rashid (*UMCG*) - Assessment of diagnostic strategy in mucous membrane pemphigoid.
- P21. Tamara van Hal (*Radboudumc*) - Discovery of arthritis in psoriasis for early rheumatologic referral (DAPPER): a cross-sectional study.
- P22. Frank van Leersum (*MUMC*) - Topical pathogenesis-based therapy in Conradi-Hunermann-Happle syndrome.
- P23. Angelique Voorberg (*UMCG*) - Observational study on the effect of Dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: an update.
- P24. Noa van den Brink (*Radboudumc*) - 3D human epidermal equivalents for drug positioning: an unbiased approach illustrated by AHR agonists for atopic dermatitis treatment.
- P25. Cynthia van Amerongen (*UMCG*) - The expression pattern of N-acetyltransferase 1 in healthy human skin.
- P26. Marloes van Muijen (*Radboudumc*) - Personal treatment goals in psoriatic patients with a stable low disease activity.
- P27. Estella de Jong (*LUMC*) - The SCOPE-ITSCC Metastases study.

16.15 - 17.15

Session IV: Burns, wound healing and regenerative medicine

Session chairs: Magda Ulrich (*Amsterdam UMC*), Sue Gibbs (*Amsterdam UMC*)

- | | |
|--|---|
| 13. H. Ibrahim Korkmaz
(<i>Amsterdam UMC</i>) | NOX2 expression is increased in keratinocytes after burn injury. |
| 14. Judith Burm
(<i>Amsterdam UMC</i>) | Innovation in burn wound treatment - an approach aiming at development and implementation of tissue-engineered, autologous skin constructs. |
| 15. Feeke Linders
(<i>CHDR Leiden</i>) | Objective quantification of mean grayscale value using Optical Coherence Tomography in cutaneous wound healing. |
| 16. Maaïke Waasdorp
(<i>Amsterdam UMC</i>) | Assessing the therapeutic potential of human saliva using in vitro wound healing models. |

17.15 - 20.00

Drinks and Dinner

20.00 - 20.45

21th General assembly of the NVED

20.45 - 01.00

Pub Quiz

FRIDAY 31 JANUARY 2020

09.00 - 10.00

Session V: Experimental models, therapeutics and co-morbidities in inflammation

Session chairs: Juul van den Reek (*Radboudumc*), Robert Rissmann (*CHDR/LUMC*)

- | | |
|---|--|
| 17. Thomas Buters
(<i>CHDR Leiden</i>) | Evaluation of the human intradermal LPS challenge model with topical and systemic corticosteroids. |
| 18. Linde de Wijs
(<i>Erasmus MC</i>) | Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in atopic dermatitis patients treated with dupilumab: a case series. |
| 19. Jannik Rousel
(<i>CHDR Leiden</i>) | Altered expression of epidermal enzymes in atopic dermatitis skin is an underlying factor in stratum corneum lipid composition. |
| 20. Ivo Nagtzaam
(<i>MUMC</i>) | The clinical and genetic overlap of X-linked ichthyosis with ichthyosis vulgaris in the Dutch population. |

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. Andre Knulst (*UMCU*): "New developments in diagnostics and therapy of food allergy"

11.40 - 12.50

Lunch

12.50 - 14.05 **Session VI: Epidemiology and clinical studies of patients with non-melanoma skin cancer**

Session chairs: Marlies Wakkee (*ErasmusMC*), Satish Lubeek (*Radboudumc*)

- | | | |
|-----|--|---|
| 21. | Selin Tokez
(<i>Erasmus MC</i>) | Predicting keratinocyte carcinoma in patients with actinic keratosis: development and internal validation of a multivariable risk prediction model. |
| 22. | Eva van Loo
(<i>MUMC</i>) | Cumulative sum analysis for the learning curve of optical coherence tomography assisted diagnosis of basal cell carcinoma. |
| 23. | Lisa Pagan
(<i>CHDR Leiden</i>) | External anogenital warts treatment with topical digoxin and furosemide gel: results of a randomized controlled trial. |
| 24. | Babette Verkouteren
(<i>MUMC</i>) | Molecular testing in metastatic basal cell carcinoma: a case series. |
| 25. | Alet Leus
(<i>UMCG</i>) | Postoperative radiotherapy for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma with microscopic residual disease. |

14.05 - 14.20 **Break (stretch your legs)**

14.20 - 15.05 **Session VII: Pathophysiology and diagnosis of blistering skin diseases**

Session chairs: Marieke Bolling (*UMCG*), Antoni Gostynski (*MUMC*)

- | | | |
|-----|------------------------------------|--|
| 26. | Farhat Zaheri
(<i>UMCG</i>) | The autoimmune IgG subclass response defines the IgG deposition pattern in pemphigus patient skin. |
| 27. | Eline Lokermans
(<i>MUMC</i>) | Expression of hSPCA1 and ultrastructural analysis of the skin before and after laser therapy in Hailey-Hailey disease. |
| 28. | Aniek Lamberts
(<i>UMCG</i>) | IgE in skin and serum of nonbullous and bullous pemphigoid patients. |

15.05 - 15.15 **Awards for best presentation and poster; selection breaking news**

15.15 **Closure**

Meeting Location: Congress hotel 'De Werelt' | Westhofflaan 2 | 6741 KH Luntenen | T 0318 48 46 41



© De Werelt'

Fotograaf: Danielle Malestein

Accreditation: The NVDV has awarded 11 points for full participation in this scientific meeting last year; accreditation for 2020 is applied for.

Program committee: Michel van Geel (*MUMC*), Ellen van den Bogaard (*Radboudumc*), Siamaque Kazem (*Amsterdam UMC*), Gilles Diercks (*UMCG*), Luba Pardo (*Erasmus MC*), Walbert Bakker (*Amsterdam UMC*), Judith Thijs (*UMCU*), Abdoelwaheb El Ghalbzouri (*LUMC*)

Jury for presentation prize: Gilles Diercks (*UMCG*), Abdoelwaheb El Ghalbzouri (*LUMC*), Hanna Niehues (*Radboudumc*)

Jury for poster prize: Maud Jansen (*MUMC*), Marcel Bekkenk (*Amsterdam UMC*), Ellen van den Bogaard (*Radboudumc*)

NVED board: DirkJan Hijnen (president, *ErasmusMC*, representative in NVDV 'Commissie Nascholing'), Marcel Bekkenk (secretary, *Amsterdam UMC*), Antoni Gostynski (treasurer, *MUMC*), Patrick Zeeuwen (representative in Federa, *Radboudumc*), Sue Gibbs (*Amsterdam UMC/ACTA*)

1. ADDING METHOTREXATE TO ADALIMUMAB THERAPY IN PSORIASIS IS A VALUABLE AND CHEAP OPTION TO DECREASE IMMUNOGENICITY: FIRST YEAR OUTCOMES OF A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

G.E. van der Kraaij^{1*}, C.I. Busard^{1*}, J. van den Reek², S.P. Menting³, A.H. Musters¹, B. Hutten⁴, M.A. de Rie¹, J.S. van Bezooijen⁵, E. Prens⁵, T. Rispens⁶, A. de Vries⁷, E.M.G.J. de Jong², W. de Kort⁸, J.L.W. Lambert⁹, M.B.A. van Doorn⁵, Ph.I. Spuls^{1,10} *These authors contributed equally
¹Department of Dermatology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam; ²Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen; ³Department of Dermatology, OLVG, Amsterdam; ⁴Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Amsterdam UMC, Amsterdam; ⁵Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam; ⁶Department of Blood Cell Research, Sanquin Research and Landsteiner Laboratory, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam; ⁷Sanquin Diagnostic Services, Sanquin, Amsterdam; ⁸Department of Dermatology, Amphia Hospital, Breda; ⁹Department of Dermatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ¹⁰Amsterdam Public health, Infection and Immunity, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam

Background: A substantial number of psoriasis patients treated with adalimumab do not respond to treatment or lose initial response over time, possibly due to immunogenicity. It has been shown in rheumatoid arthritis and Crohn disease that concomitant methotrexate (MTX) in adalimumab treatment reduces the formation of anti-drug antibodies (ADAs) and leads to higher adalimumab serum trough concentrations and increased effectiveness. This is the first randomized controlled trial (RCT) to assess the potential advantage of concomitant MTX in psoriasis.

Objective: To assess if addition of low-dose MTX to adalimumab therapy leads to lower ADA titers, higher serum trough concentrations and to increased effectiveness compared to adalimumab monotherapy in the first year of treatment.

Methods: We performed a multicenter assessor blinded RCT comparing adalimumab monotherapy to adalimumab and MTX 10 mg/week in patients with moderate to severe psoriasis. Adalimumab serum trough concentrations, ADA titers, Psoriasis Area and Severity Index (PASI) scores and other clinical parameters were measured at 5 patient visits.

Results: Thirty patients were treated with monotherapy and 31 received combination therapy. In week 49, median adalimumab trough concentrations were 3.9 vs 6.7 mg/L ($p=0.03$) and ADA formation occurred in 46.7% vs 16.1% ($p=0.01$) of patients in monotherapy and combination groups, respectively. In the combination group 58.1% of patients achieved PASI75, compared to 31.0% in the monotherapy group ($p=0.04$).

Conclusion: Addition of low dose MTX to adalimumab treatment of psoriasis leads to significantly less ADA formation, higher adalimumab serum trough levels and improved clinical effectiveness compared to adalimumab monotherapy.

2. TIME FROM PSORIASIS ONSET UNTIL DISCONTINUATION OF TOPICAL THERAPY AND SWITCH TO SYSTEMIC TREATMENT – RESULTS FROM THE CHILD-CAPTURE REGISTRY

F.M. Bruins¹, I. M.G.J. Bronckers¹, H.M.M. Groenewoud², E.M.G.J. de Jong¹, M.M.B. Seyger¹

¹Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen; ²Department for Health Evidence, Radboud University, Nijmegen

Background: Psoriasis can be managed with topical treatments (topical corticosteroids/vitamin D analogues/calcineurin inhibitors) in many patients. If these topical agents are ineffective, day-care dithranol, phototherapy and/or systemic treatments are considered. Little is known about how long topical treatments suffice and about the duration until switch to systemic treatment in young patients.

Objectives: To determine median time from psoriasis onset until i) discontinuation of topical therapy and ii) switch to systemic treatment in young psoriasis patients. Further, iii) to identify patient characteristics associated with switching to systemic treatment.

Methods: Data were obtained from a daily clinical practice cohort of pediatric-onset psoriasis patients that are followed into young adulthood from 2008 until 2018. Median time analyses were conducted through Kaplan Meier survival analyses. Cox regression analysis was used to identify patient characteristics associated with switch to systemic treatment.

Results: Analysis of 448 patients (42.9% male; mean age at psoriasis onset 8.3 [SD 4.0]; median Psoriasis Area Severity Index (PASI) 4.6 [IQR 6.0]) revealed a median time of 3.9 years until topical therapy discontinuation and 10.8 years until switch to systemic treatment. Higher PASI and a (Children's) Dermatology Life Quality Index ((C)DLQI) >5 were identified to be independent characteristics associated with switching to systemic treatment.

Conclusion: In young patients with mild to severe psoriasis, time until discontinuation of solely topical therapy is relatively short. Time until switch to systemic treatment is 10.8 years, with higher PASI and a (C)DLQI >5 being independent characteristics associated with this switch.

3. IDENTIFICATION OF CLINICAL CATEGORIES IN HIDRADENITIS SUPPURATIVA BASED ON PATIENT CHARACTERISTICS: RESULTS FROM A CLUSTER ANALYSIS

A. Rondags¹, S. Arends², R.J. Volkerink¹, I.C. Janse³, J.L. Blok⁴, E. Schoonhoven¹, H. Bootsma², A. Spoorenberg², B. Horváth¹

¹Department of Dermatology, University of Groningen, UMCG, Groningen; ²Department of Rheumatology and Clinical Immunology, UMCG, Groningen; ³Department of Dermatology, Meander Medical Center, Amersfoort; ⁴Department of Dermatology, Nij Smellinghe, Drachten

Background: It is suggested that hidradenitis suppurativa (HS) is a skin disease with a certain phenotypic heterogeneity, which possibly indicates different etiologic, pathophysiologic, and genetic backgrounds that require tailored treatment approaches. Robust description of HS phenotypes does not yet exist.

Objective: To identify distinct clinical sub-categories of HS patients based on associated clinical patient characteristics.

Methods: Cross-sectional study. Cluster analysis was performed on two prospective, longitudinal, observational cohorts including adult HS patients seen in three Dutch centers (2015–2017). Used clinical variables were sex, smoking history, body mass index (BMI), and follicular occlusion comorbidities.

Results: Included were 345 HS patients: 72.8% female, mean age 38.3 ± 12.2 years, mean symptom duration 15.4 ± 11.7 years, mean BMI 29.0 ± 6.3 kg/m², 82.3 % was ever a smoker. Five distinct clinical sub-categories of HS were revealed: cluster 1. “females with stereotypical HS” (40.0%) are characterized by female smokers with overweight; 2. “females with a single exogenous risk factor for HS” (22.6%) is marked by females that either have a positive smoking history or are overweight; 3. “male HS” (22.0%) represents male patients who have a positive smoking history and/or are overweight; 4. “HS plus follicular occlusion comorbidity” (n=32, 9.2%) is defined by HS patients who are also known with acne conglobata, dissecting cellulitis of the scalp and/or pilonidal sinus; and 5. “limited HS” (6.1%) typifies HS patients without associated risk factors smoking, overweight and follicular occlusion comorbidities.

Conclusion: These clinical sub-categories of HS may help to define sound phenotypes of HS.

4. VALUE OF REFLECTANCE CONFOCAL MICROSCOPY FOR MONITORING DEMODEX, INFLAMMATION AND VASCULARITY IN ROSACEA PATIENTS USING TOPICAL IVERMECTIN

J.G.M. Logger, M. Peppelman, P.E.J. van Erp, E.M.G.J. de Jong, T.K.P. Nguyen, R.J.B. Driessen

Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen

Background: Demodex and immunological factors may play a role in rosacea development. Reflectance confocal microscopy (RCM) allows noninvasive *in vivo* (epi)dermal visualization with high resolution. Topical ivermectin has acaricidal and anti-inflammatory properties, reducing rosacea manifestations.

Objective: To determine the value of RCM to monitor Demodex, inflammation and vascularity in rosacea during anti-inflammatory treatment.

Methods: In 20 patients with moderate-severe facial rosacea, clinical and RCM examination was performed before, during (week 6–12–16) and 12 weeks after a 16-week treatment course with topical ivermectin. RCM 8x8 mm² mosaics, vertical mappings, and movies were made. Number of mites and inflammatory cells, vascular density and diameter, and epidermal thickness were calculated. RCM features were correlated with clinical assessment.

Results: Treatment resulted in significant reduction of inflammatory lesions, a slight improvement in erythema, but not in telangiectasias. Mites were detected in 80% of patients at baseline, 30% at week 16, and 63% at week 28. Mite number decreased significantly after 16 weeks of treatment; however, individual mite counting was difficult. No changes in inflammatory cells, epidermal thickness and vascular parameters were measured. Correlation between number of inflammatory

lesions and mites was low. None of the RCM variables were significant predictors for clinical success.

Conclusion: With RCM, Demodex can be monitored during treatment using a yes/no algorithm, corresponding to clinical symptoms. Unfortunately, quantifying exact mite numbers and inflammatory/vascular characteristics is challenging due to device limitations. Therefore, RCM seems of limited value for noninvasive follow-up of rosacea treatment in daily clinical practice.

5. MICROENVIRONMENTAL CROSS-TALK IN AN ORGANOTYPIC HUMAN MELANOMA-IN-SKIN MODEL DIRECTS M2-LIKE MONOCYTE DIFFERENTIATION VIA IL-10

E. Michielon¹, M. Lopez Gonzalez², J.L.A. Burm¹, T. Waaijman¹, T.D. de Gruijl², S. Gibbs^{1,3}

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

Background: The melanoma microenvironment promotes immune-escape and tumor progression, contributing to failure of melanoma therapies in a large group of treated patients. While 2D cultures lack tissue context, animal models poorly predict human immune responses, with the result that potential new drugs fail in the clinical setting. This highlights a pressing need for more physiological human melanoma models.

Objective: To establish an *in vitro* human melanoma model that mimics tumor progression and processes involved in immunosuppression.

Methods: Melanoma reconstructed human skin (Mel-RhS) was constructed by co-seeding melanoma cells and keratinocytes onto a fibroblast-populated dermal equivalent. (Immuno)histochemical staining was used to identify tumor cells. Culture supernatant was used to detect cytokine secretion (ELISA) and assess changes in monocyte-derived myeloid cells surface marker expression (FACS).

Results: Tumor nests developed overtime spreading towards the dermis. An increased IL-10 secretion in Mel-RhS compared to healthy controls was observed. In contrast, monolayer culture of melanoma cells did not produce detectable IL-10 levels. Mel-RhS-culture supernatant stimulated differentiation of monocytes into M2-like macrophages.

Conclusion: Features of the Mel-RhS resemble the initial stages of human invasive melanoma. The ability of Mel-RhS supernatants to promote a tolerogenic M2-like phenotype skewing in monocyte cultures is consistent with a switch towards a more immunosuppressive microenvironment. Collectively, this data demonstrates the potential of this model as a novel *in vitro* tool for preclinical testing of immune modulatory therapeutic agents.

6. MELANOMA PROGRESSION COINCIDES WITH INCREASED T CELL INFILTRATION AND PD-1 EXPRESSION ON SKIN-RESIDENT MEMORY T CELLS

M. Willemsen¹, D. Tio¹, G. Krebbers¹, F.R. Kasiem¹, W.J. Mooi², E.H. Jaspars², T.R. Matos¹, W.J. Bakker¹, M.W. Bekkenk¹, R.M. Luiten¹

¹Department of Dermatology and Netherlands Institute for Pigment Disorders, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam Infection & Immunity Institute, Amsterdam; ²Department of Pathology, Amsterdam UMC, Amsterdam

Background: Tissue-resident memory T (Trm) have been correlated with improved survival of melanoma patients and vaccines can evoke potent Trm cell responses against established melanoma. Yet, their role in melanoma development remains unknown and might be relevant, since melanocytic skin lesions rarely progress into cancers.

Objective: This study aimed to identify the presence of Trm cells in relation to different melanoma stages.

Methods: FFPE sections from healthy skin (n=7), sun-exposed skin (n=7), lentigo maligna (LM, n=8), lentigo maligna melanoma (LMM, n=7), benign melanocytic nevi (n=8), primary melanoma (n=14), and (cutaneous) metastatic melanoma (n=14) were analyzed by immunohistochemistry and immunofluorescence for CD3, CD4, CD8, CD69, CD103 and PD-1 expression.

Results: More T cells (both CD4+ and CD8+) and CD69+ cells were found in melanoma, compared to non-malignant tissues. CD103+ cells were present at high levels in metastatic melanoma only. Data suggest that CD69+ are relatively more abundant in nevi, whereas Trm cells are only part of the T cell population found in primary melanoma. Although intralesional CD103+ T cells were found in metastatic melanoma, PD-1 expression suggest functional exhaustion and therefore inability to mediate effective anti-tumor immunity. TCGA analysis of PD-1 mRNA expression among 375 melanoma samples showed a strong correlation with CD69 and CD103 expression. Also, high expression of the Trm gene signature in tumors correlated with improved survival.

Conclusion: These data show that melanoma progression coincides with increased T cell infiltration, without specific enrichment of Trm cells, but rather with increased functional exhaustion.

7. PATIENT CHARACTERISTICS AND ONCOGENIC MUTATIONS OF METASTASIZED LENTIGO MALIGNA MELANOMA: RESULTS FROM THE DUTCH MELANOMA TREATMENT REGISTRY

D.C.K.S. Tio¹, M.W. Bekkenk¹, R. Hoekzema¹, A.J.M. van den Eertwegh², M. Louwman³, DMTR group⁴, R.M. Luiten¹, W. Ouwerkerk⁵

¹Department of Dermatology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Netherlands Institute for Pigment Disorders, Amsterdam Infection & Immunity Institute, Amsterdam;

²Department of Medical Oncology, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam; ³Integrated Cancer Center the Netherlands; ⁴Dutch Melanoma Treatment Registry;

⁵National Heart Centre Singapore, Singapore

Background: Lentigo Maligna Melanoma is a subtype of cutaneous melanoma. It is associated with chronic UV damage while superficial spreading (SSM) and nodular melanoma (NM) are associated with intermittent UV damage. We hypothesized that metastatic LMM (mLMM) is different in biological behavior compared to metastatic SSM (mSSM) or metastatic NM (nNM).

Objective: The goal of this study was to compare mLMM patients to mSSM and mNM on clinical and genetic characteristics.

Methods: In the Netherlands all metastatic melanoma patients are registered in the Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR). Data from the DMTR between 2013 and 2018 was analyzed, and the Dutch incidence of LMM, SSM and NM was collected between 2013-2018. Patient characteristics on clinical, histological, genetic aspects were compared. Efficacy of treatment and overall survival was investigated in both groups.

Results: A total of 59 mLMM patients and 2,313 mSSM/mNM patients were identified. mLMM patients were significantly older than mSSM/mNM patients. mLMM seems to have less metastatic potential (59 of 1,840; 3.21%) in comparison to SSM/NM (2,313 of 35,055; 6.60%). mLMM has less BRAFV600 mutations in general, but more specific BRAFV600K mutations and more KIT mutations. mLMM mortalities are less often melanoma related, while overall survival and treatment response did not differ. Treatment response and overall survival was not different. However, melanoma related mortality was lower.

Conclusion: mLMM appears to have a less aggressive presentation. Despite being older at diagnosis, mLMM patient have similar treatment response and overall survival, but mortality is less often caused by melanoma.

8. COMPOSITION OF CUTANEOUS BACTERIAL MICROBIOME IN SEBORRHEIC DERMATITIS PATIENTS

M. Sanders¹, T. Nijsten¹, J. Verlouw², R. Kraaij², L.M. Pardo¹

¹Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam;

²Department of Internal Medicine, Erasmus MC, Rotterdam

Background: Seborrheic dermatitis (SD) is a chronic inflammatory skin disease with a multifactorial aetiology. Previous studies have shown that *Malassezia* yeasts are associated with the disease. The role of bacterial dysbiosis in SD has not been thoroughly investigated.

Objective: To profile the bacterial microbiome in SD patients and to compare its composition versus participants without the disease (controls).

Methods: We took skin swabs from naso-labial fold from patients with seborrheic dermatitis (lesional skin: n=22; non-lesional skin SD: n=75) and 200 controls. We characterized the bacterial microbiome using the 16S-rRNA V1-V3 regions. We estimated α -diversity between cases and controls and tested for associations between the microbiome composition between cases and controls using multivariate statistics (perMANOVA). We extracted the top 20 genera with the largest effect sizes between cases and controls from the perMANOVA analysis. Univariate statistics was also used to test per-genus associations.

Results: We found an increased α -diversity (Shannon-diversity) when comparing lesional skin versus controls (controls vs lesional cases; Wilcoxon rank sum test p -value=0.01). Multivariable statistical analysis also revealed significant associations between microbiome composition and SD for lesional skin against controls (p -value= 0.02; R^2 =1%). Rare genera (*Rothia*, *Parvimonas*) from oral microbiome and skin (*Finegoldia*) were amongst the top 20 genera with the largest differences between lesional cases and controls. This was mirrored in the univariate analysis although it was not significant after correcting multiple testing.

Conclusion: Our analysis suggests that rare genera from skin and oral microbiome are associated with seborrheic dermatitis.

9. GRAM-POSITIVE ANAEROBIC COCCI GUARD EPIDERMAL HOMEOSTASIS BY REGULATING HOST DEFENSE MECHANISMS

D.A. van der Krieken¹, G. Rikken¹, T.H.A. Ederveen², I.M.J.J. van Vlijmen-Willems¹, P.A.M. Jansen¹, M. Eilander¹, L. Meesters¹, B. van Cranenbroek³, R.G. van der Molen³, I. Joosten³, B. Homey⁴, J. Schalkwijk¹, E.H. van den Bogaard¹, P.L.J.M. Zeeuwen¹

¹Department of Dermatology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboudumc, Nijmegen; ²Center for Molecular and Biomolecular Informatics (CMBI), Radboudumc, Nijmegen; ³Laboratory Medicine, Laboratory of Medical Immunology, RIMLS, Radboudumc, Nijmegen; ⁴Department of Dermatology, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Background: Low protein levels of filaggrin in the epidermis are characteristic for atopic dermatitis (AD) and correlate to a low abundance of proteolytic Gram-positive anaerobic cocci (GPAC) in the human skin microbiome. Individuals with AD are often colonized with the skin pathogen *Staphylococcus aureus*, which affects the severity of the disease.

Objective: We aimed to investigate the role of GPAC in relation to AD.

Methods: The direct influence of GPAC on the survival of *S. aureus* was assessed *in vitro*. Furthermore, to study host defense responses, the interaction of GPAC with peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and human primary keratinocytes (monolayer cultures and 3D epidermal equivalents) was determined. Subsequently, we investigated if keratinocytes that were exposed to GPAC could limit the growth of clinical isolates of *S. aureus* that we have isolated from AD patients.

Results: GPAC did not directly affect the growth, virulence or biofilm formation of *S. aureus*. In contrast, keratinocyte anti-microbial peptide (AMP) expression was induced by GPAC. In addition, GPAC were able to elicit cytokine production in PBMCs, which could subsequently induce AMP expression in keratinocytes. GPAC exposed keratinocytes limited the growth of *S. aureus* strains.

Conclusion: In case of a skin barrier disruption, GPAC induce a rapid host-defense response in keratinocytes via AMP production. Cytokines produced by PBMC after GPAC exposure amplify this initial response in keratinocytes. This host defense response could protect against the colonization and infection of *S. aureus*, a mechanism that may be disturbed in AD patients.

10. SPA-TYPING OF THE STAPHYLOCOCCUS AUREUS POPULATIONS FROM NOSE AND SKIN IN ADULT PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

M.M.F. van Mierlo¹, L.M. Pardo¹, C.H.W. Klaassen³, F.H. Schuren², M.C. Vos³, S.G.M.A. Pasmans¹

¹Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam; ²TNO, Microbiology and Systems Biology Group, Zeist; ³Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus MC, Rotterdam

Background: *Staphylococcus aureus* is frequently found in patients with atopic dermatitis (AD) and its abundance is correlated to disease severity.

Objective: To assess similarities in genetic composition of *S. aureus* in patients with AD, found in nose and skin. Moreover, we want to gain insight into the temporal variation in genetic composition and the relation to disease severity.

Methods: Adult patients, with moderate-severe AD were included. Bacterial swabs were taken from the nose and lesional skin at baseline and after two weeks in which treatment was standardized with topical corticosteroid. Swabs positive for *S. aureus* were further characterized using spa-typing. Disease severity was assessed using Eczema Area and Severity Index (EASI).

Results: From the total of 100 patients included in this study, 91 were positive for *S. aureus*. We found 49 different spa-types, with the most common including too2, to91, t127, t571 and t189. At baseline, 58.2% of the patients had the same spa-type in nose and skin, compared to 50.5% at T1. Seventy-three patients were positive in nose at both time-points, including 56 (76.7%) with the same spa-type over time. For lesions skin, 42 (75.0%) of the 56 persistent carriers on skin, had equal spa-type over time. There was no difference in disease severity between patients with and without a change in spa-type.

Conclusions: We found a heterogeneous *S. aureus* population, with a high rate of persistent carriers. Our results implicate that the nose is an important reservoir for *S. aureus* transmission to the skin in patients with AD.

11. DIFFERENTIAL INFLUENCE OF STREPTOCOCCUS MITIS ON HOST RESPONSE TO METALS IN RECONSTRUCTED HUMAN SKIN AND MUCOSA

L. Shang¹, D. Deng¹, S. Roffel², W. Crielaard¹, S. Gibbs^{2,3}

¹Department of Preventive Dentistry, Academic Centre for Dentistry Amsterdam (ACTA), University of Amsterdam and Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam; ²Department of Oral Cell Biology, ACTA, University of Amsterdam and Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam; ³Department of Molecular Cell Biology and Immunology, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam

Background: Skin and oral mucosa are continuously exposed to potential sensitizers whilst hosting abundant commensal microbes. As commensal microbes influence various host events, it can be expected that they influence the host response to sensitizers. Additionally, the route of exposure, skin

versus oral mucosa, might influence the host response to sensitizers.

Objective: To determine how commensal bacteria, *S. mitis*, influences the host response to metals in reconstructed human skin (RHS) and gingiva (RHG).

Methods: RHS and RHG were topically exposed to *S. mitis*, in the presence or absence of nickel sulphate or titanium bis-ammonium-lactate-dihydroxide for 24 hours. Nickel is a well characterized contact sensitizer, whereas the sensitizing potential of titanium is still questionable. The host response was determined by histology, cytokine secretion (ELISA) and epidermal Toll-like receptor expression (Western blot, PCR).

Results: Neither *S. mitis* nor metals were cytotoxic and *S. mitis* remained viable. *S. mitis* increased the release of IL-6, CXCL8 and CCL20 in RHS but not in RHG; co-application with nickel further increased cytokine release. In contrast, titanium suppressed *S. mitis* induced cytokine secretion in RHS and had no influence on RHG. TLR1 and TLR4 expression were differently regulated in RHS and RHG after the exposure.

Conclusion: Co-exposure of *S. mitis* and nickel resulted in a more potent innate immune response in RHS than in RHG. In comparison, titanium was inert. These results indicate the important role of commensal microbes and route of exposure in the host response to metals.

12. DEVELOPMENT OF A 3D SKIN MICROBIOME MODEL TO STUDY HOST-MICROBE INTERACTIONS

G. Rikken, L. Meesters, I. van Vlijmen-Willems, D. van der Krieken, H. Niehues, J. Schalkwijk, P. Zeeuwen, E. van den Bogaard

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

Background: Cutaneous microbial dysbiosis is linked to the pathogenesis of atopic dermatitis (AD). *In vitro* 3D skin models are a powerful tool to investigate AD pathophysiology. However, only sterile 3D models have predominantly been used to study epidermal expression alterations and barrier function, neglecting the interplay between keratinocytes and microbes.

Objective: To develop and validate a reproducible and standardized 3D skin microbiome model for studying host-microbe interactions.

Methods: Sterilized glass cloning cylinders were used for the application of bacteria onto human epidermal equivalents (HEEs). Inoculation density, co-culture duration and strain-specific keratinocyte responses were analyzed by morphology, immunohistochemistry and gene expression levels. Bacterial growth rate was determined to validate microbiome viability during co-culture.

Results: The application technique enabled localized topical inoculation of cutaneous microbes on HEEs resembling *in vivo*-like skin colonization. HEEs were successfully inoculated with specific single-strain bacteria, *in vitro* mixes of several bacteria or ex vivo microbiome samples. Co-cultures revealed normal epidermal morphology and viable microbes for an inoculation period of at least 7 days. HEEs were impermeable for microbes and no gross skin barrier defects were observed due

to bacterial colonization. Therefore, only minor host-defense responses were elicited by the applied microbes.

Conclusion: We have developed a standardized and reproducible skin microbiome model which enables to study the interaction between keratinocytes and microbes. Next, the use of AD-associated microbial species (*S. aureus*) in combination with disease-specific cytokines (IL-4/IL-13) and the use of defined keratinocyte genotypes (FLG) can be used to elegantly mimic a more complete and complex AD model.

13. NOX2 EXPRESSION IS INCREASED IN KERATINOCYTES AFTER BURN INJURY

H.I. Korkmaz^{1,3}, M.M.W. Ulrich^{1,8}, G. Çelik¹, W.N. van Wieringen^{4,5}, P.P.M. van Zuijlen^{6,7}, P.A.J. Krijnen^{1,3}, H.W.M. Niessen^{1,2,3}

¹Department of Pathology; ²Cardiac Surgery; ³Amsterdam Cardiovascular Sciences (ACS); ⁴Department of Epidemiology and Biostatistics; ⁵Department of Mathematics and Plastic, Reconstructive and Hand Surgery; ⁶MOVE Research Institute, Amsterdam UMC, location VUmc, Amsterdam; ⁷Burn Center and Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Red Cross Hospital, Beverwijk; ⁸Association of Dutch Burn Centres (ADBC), Beverwijk

Background: Reepithelialisation is crucial for effective wound repair in burns. Reactive oxygen species (ROS) have shown to be important in this. Recent studies suggest that NOX proteins produce ROS in keratinocytes. We have previously shown that C1-esterase inhibitor (C1inh) increased the rate of reepithelialisation in burns.

Objective: To investigate the putative role of NOX proteins in burns, including the effect of C1inh hereon.

Methods: Skin tissue from healthy control Wistar rats (n=6) were compared with burn-injured rats, with (n=7) or without C1inh treatment (n=7). After 14 days, rats were terminated. From the burn-injured rats, the entire wound and non-burned remote skin was excised. From the control rats dorsal skin was excised. In these skin samples NOX2 and NOX4 were analysed immunohistochemically.

Results: In non-burned rats NOX2 was found in keratinocytes; and the number of NOX2-positive keratinocytes was 367/mm² (254 – 378). In burned rats the number of NOX2-positive keratinocytes was significantly increased in the newly forming epidermis to 1019/mm² (649 – 1172), but significantly decreased in remote non-burned skin to 22/mm² (6 – 89). C1inh treatment counteracted these changes in epidermal NOX2 expression in burned rats, both in the burned area as in remote non-burned skin. No NOX4 expression was found in the epidermis in none of the groups.

Conclusion: NOX2 expression was increased in keratinocytes in newly forming epidermis after burn injury and C1inh, a drug that increases the rate of reepithelialisation, counteracted this effect. These results suggest a role for NOX2 in the reepithelialisation of burns.

14. INNOVATION IN BURN WOUND TREATMENT – AN APPROACH AIMING AT DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF TISSUE-ENGINEERED, AUTOLOGOUS SKIN CONSTRUCTS

J.L.A. Burm¹, S. Gibbs^{2,3}, E. Middelkoop^{1,4}

¹Department of Plastic, Reconstructive and Hand Surgery, Amsterdam Movement Sciences, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam; ²Department of Molecular Cell Biology and Immunology, Amsterdam Infection and Immunity Institute, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam; ³Department of Oral Cell Biology, Academic Centre for Dentistry Amsterdam (ACTA), University of Amsterdam and Vrije Universiteit, Amsterdam; ⁴Association of Dutch Burn Centres, Red Cross Hospital, Beverwijk

Background: Scars have a major impact on the quality of life of burn patients. Standard treatment of large/deep burn wounds is the use of autologous (meshed) split-skin grafts. Major limitations of this technique are quality of scar formation, donor-site morbidity, and surface area that can be treated.

Objectives: 1) Development of an autologous full-thickness skin construct for acute (burn) wound treatment. The product should be able to cover a large wound area (± 300 cm²) in a short time (≤ 14 days) without the use of autologous skin grafts. 2) to investigate the regulatory feasibility of clinical implementation of the skin construct.

Methods: 1) Keratinocytes, melanocytes and fibroblasts are isolated from 3 cm² of skin. Cells are amplified and seeded onto a dermal scaffold. Culture procedures are optimized conform European Medicinal Agency regulations. The construct is characterized using immunohistochemistry and cell counting. 2) A feasibility study is performed to indicate regulations and legalization of clinical implementation of the skin construct.

Results: 1) Defined culture media for keratinocyte and fibroblast expansion are identified. When seeded onto Matriderm, cells are viable and reside mainly in their native compartments. 2) Currently, no autologous full-skin constructs are commercially available within the European Union. Our product would fulfill a medical need in improving quality of healing. Production of our construct according to Advanced Tissue Medicinal Product regulations is feasible.

Conclusion: Our preliminary data indicate the tissue-engineered, autologous skin construct has the potential to overcome shortcomings in currently available treatments for acute burn wounds.

15. OBJECTIVE QUANTIFICATION OF MEAN GRAYSCALE VALUE USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN CUTANEOUS WOUND HEALING

W. ten Voorde¹, F. Linders¹, M. Saghari¹, J. Burggraaf^{1,3}, R. Rissmann^{1,2}

¹Centre for Human Drug Research, Leiden; ²Leiden Academic Center for Drug Research, Leiden; ³LUMC, Leiden

Background: Close monitoring of wound healing is essential to assess the efficacy of novel compounds. Optical Coherence Tomography (OCT) is an emerging non-invasive imaging tool

that generates real-time images of cutaneous morphology, however, current analysis modalities are limited. Measuring mean grayscale value (MGV) in OCT imaging can correspond with total collagen disposition (TCD) and can, subsequently, provide additional information in vivo throughout the maturation phase of wound healing.

Objectives: To evaluate the feasibility of using MGV as a biomarker for TCD using OCT.

Methods: An observational, single center, single-arm study was performed to characterize wound healing in 18 healthy volunteers. Wounds were induced by taking 3 mm skin punch biopsies from the lower back. Repeated 4 mm biopsies were randomly taken for TCD histological analysis. TCD was scored semi-quantitatively as absent (0), scant (1), moderate (2), and profound (3). Wound healing was assessed over time using MGV derived from ImageJ analysis of OCT-scans. MGV analyzed images were compared with histology.

Results: MGV decreased from baseline (mean 86.7 AU, SD 10.7 AU) up to day 10 (mean 74.3 AU, SD 9.1 AU) followed by an increase until day 56 (mean 91.5 AU, SD 9.2 AU). TCD also decreased from baseline (median 3, range 3) up to day 14 (median 1, range 1) after which an increase was observed up to day 56 (median 3, range 3).

Conclusion: MGV derived from OCT images can quantitatively assess the morphological collagen changes observed in histology and can be used as a biomarker for TCD.

16. ASSESSING THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF HUMAN SALIVA USING IN VITRO WOUND HEALING MODELS

M. Waasdorp¹, C.T. Rodrigues Neves¹, J.K. Buskermolen^{1,2}, S. Roffel¹, T. Waaijman¹, M. Thon¹, E.C.I. Veerman³, B.P. Krom⁴, S. Gibbs^{1,2}

¹Medical Cell Biology and Immunology, Amsterdam AMC location VUmc, Amsterdam; ²Department of Oral Cell Biology, Academic Centre for Dentistry (ACTA), Amsterdam; ³Department of Biochemistry, ACTA, Amsterdam; ⁴Department of Preventive Dentistry, ACTA, Amsterdam.

Background: Injured oral mucosa heals faster and almost scar free compared to skin. Saliva is thought to be one of the main contributing factors to oral wound healing and may possibly also stimulate skin wound healing. If so, saliva will provide a novel therapy for treating skin wounds such as burns.

Objective: To investigate *in vitro* the therapeutic wound healing potential of human saliva and assess saliva donor variation.

Methods: Saliva of 16 healthy donors was collected (age 18-62) and filter sterilized before use. Two different *in vitro* wound models were investigated: open wounds represented by 2D cultures were used to assess fibroblast and keratinocyte migration and proliferation and freeze blister wounds were studied using 3D reconstructed human skin. Re-epithelialization and differentiation and inflammatory cytokine secretion was assessed.

Results: Saliva stimulated migration and proliferation of fibroblasts. No significant difference was observed in wound healing potency of saliva from different donors, based on age or sex.

Topical saliva application to the blister wound on reconstructed skin did not stimulate re-epithelization, but did stimulate keratinocyte migration on the open wound model. Saliva promoted CCL20, IL-6 and CXCL-8 secretion when applied to reconstructed human skin, without altering the specific epithelial differentiation.

Conclusion: Our results show that human saliva has the potential to stimulate skin wound closure independent of saliva donor age or sex. Topical application of saliva induces an inflammatory, which is required to drive wound healing. Saliva is therefore a potential cheap and always available therapeutic for treating open wounds.

17. EVALUATION OF THE HUMAN INTRADERMAL LPS CHALLENGE MODEL WITH TOPICAL AND SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS

T.P. Buters¹, I.M.E. Jansen¹, F. van Hindevoort¹, L. Pagan¹, P. Hameeteman¹, W. Grievink¹, M. Schoonakker¹, G. Feiss², J. Burggraaf¹, R. Rissmann¹, M. Moerland¹

¹Centre for Human Drug Research, Leiden; ²Cutanea Life Science, Wayne, Pennsylvania, USA

Background: Intravenous lipopolysaccharide (LPS) administration to humans is a widely used, 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 peripheral tissue.

Objective: To evaluate whether corticosteroids suppress the inflammatory response following an intradermal LPS injection, quantified by imaging, cellular, and biochemical techniques.

Methods: 30 healthy volunteers participated in this trial. 24 subjects received clobetasol propionate on the volar forearm (2 days pretreatment, 0.05%, BID). 6 subjects received oral prednisolone (2 days pretreatment, 0.25mg/kg, BID). Subjects maximally received 4 intradermal LPS injections (10ng LPS/100µg saline) in the volar forearm. Non-invasive measurements included laser speckle contrast imaging (LSCI), thermography, and clinical erythema grading. Suction blisters were induced to analyze inflammatory cells and cytokines.

Results: Clobetasol propionate and prednisolone pretreatment caused a significant reduction in LPS-driven enhancement of LSCI-based skin perfusion. The maximal effect was -50% at 24h (38.8±13.7 AU for control, 20.9±12.7 AU for prednisolone, and 17.2±9.7 AU for clobetasol propionate). In contrast, the corticosteroids did not impair the acute cellular and cytokine response to LPS. However, at 24 and 48 hours after LPS injection, cell numbers in blister fluid were significantly reduced compared to the untreated areas, as observed for monocytes, dendritic cells, and T lymphocytes, but not for neutrophils.

Conclusions: We demonstrated that both local and systemic corticosteroids modulate LPS-driven skin responses in healthy volunteers. These data support the intradermal LPS challenge as clinical model for the evaluation of novel anti-inflammatory compounds.

18. CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF PARADOXICAL HEAD AND NECK ERYTHEMA IN ATOPIC DERMATITIS PATIENTS TREATED WITH DUPILUMAB: A CASE SERIES

L.E.M. de Wijs¹, N.T. Nguyen¹, A.C.M. Kunkeler¹, T.E.C. Nijsten¹, J. Damman², D.J. Hijnen¹

¹Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam;

²Department of Pathology, Erasmus MC, Rotterdam

Background: Dupilumab is the first biologic registered for the treatment of atopic dermatitis (AD). We report on an important new side effect that has not been reported in clinical trials.

Objective: To evaluate clinical and immunohistochemical characteristics of a paradoxical head-neck erythema which developed in AD patients during dupilumab treatment.

Methods: We recorded clinical features and obtained lesional skin biopsies for histological examination in 7 AD patients who developed a paradoxical head-neck erythema after 10-39 weeks of dupilumab treatment.

Results: Patients presented with a relatively sharp demarcated, patchy erythema in the head-neck area that showed no or less scaling compared to their usual eczema. Except for a notable "red face", eczema on other body parts had greatly improved in 6 out of 7 patients. Treatment of the erythema with topical and systemic drugs was unsuccessful. Despite the presence of this erythema, none of our patients discontinued dupilumab treatment. Lesional skin biopsies showed an increased number of ectatic capillaries, and a perivascular lymphohistiocytic infiltration in all patients. In addition, epidermal hyperplasia with elongation of the rete ridges was observed in 4 patients, resembling a psoriasiform dermatitis. Immunohistochemistry revealed normal numbers of mast cells and plasma cells. Interestingly, spongiosis and neutrophils were largely absent in all biopsies.

Conclusion: We report on AD patients treated with dupilumab developing a paradoxical erythema in a head-neck distribution. Both clinically and histopathologically we found a heterogeneous response, which was most suggestive of a drug-induced skin reaction.

19. ALTERED EXPRESSION OF EPIDERMAL ENZYMES IN ATOPIC DERMATITIS SKIN IS AN UNDERLYING FACTOR IN STRATUM CORNEUM LIPID COMPOSITION

J. van Smeden¹, J. Rousel¹, M.O. Danso^{1,2}, W. Boiten¹, V. van Drongelen², A.E.L. Ghalbzouri², A.P.M. Lavrijsen², J.A. Bouwstra¹

¹Department of BioTherapeutics, Leiden Academic Centre for Drug Research, Leiden University, Leiden; ²Department of Dermatology, LUMC, Leiden

Background: The barrier dysfunction in atopic dermatitis (AD) skin correlates with stratum corneum (SC) lipid abnormalities including lipid/protein ratio, reduced ceramide (CER) and free fatty acid (FFA) chain length and CER subclasses. However, the underlying causes in the biosynthesis of these lipids in the viable epidermis is largely unknown.

Objective: Investigate whether aberrant expression of CER and FFA biosynthesis enzymes in AD skin can explain the changes in CER and FFA composition.

Methods: In 20 AD patients (SCORAD between 0 and 43.5, 8 with filaggrin mutations) and controls (no filaggrin mutations) the protein expression of enzymes involved in the biosynthesis of FFAs and CERs was analyzed in relation to the SC lipid composition. Additionally, their gene expression was examined in full thickness human skin equivalents (HSEs) generated with a cocktail of cytokines.

Results: Lesional skin showed an altered expression of SCD and ELOVL1, while expression in non-lesional skin remained similar to control skin. Concomitantly, increased unsaturated FFAs (SCD) and reduced FFA C22-C28 (ELOVL1) levels were observed in lesional skin. CER composition in lesional skin showed increased CER AS and NS (aSmase) and decreased esterified ω -hydroxy CERs (CerS3). These changes did not correlate to filaggrin expression. mRNA levels of almost all enzymes were reduced when HSEs were cultured in the presence of cytokines.

Conclusion: Alterations in gene and protein expression of key enzymes involved in SC lipid synthesis contribute to changes in the lipid composition in AD skin. The results indicate that inflammation influences the expression of these enzymes.

20. THE CLINICAL AND GENETIC OVERLAP OF X-LINKED ICHTHYOSIS WITH ICHTHYOSIS VULGARIS IN THE DUTCH POPULATION

I.F. Nagtzaam¹, F.S. van Leersum¹, P.M. Steijlen¹, A. Gostynski¹, M. van Geel^{1,2}

¹Department of Dermatology, MUMC, Maastricht; ²Department of Clinical Genetics, MUMC, Maastricht

Background: X-linked ichthyosis (XLI) is after ichthyosis vulgaris (IV) the most frequent occurring genetic skin scaling disease (1 in 6,000). The disorder results from steroid sulfatase deficiency due to defects in the STS gene. Most patients (90%) have a genomic deletion encompassing the entire gene. Clinical distinction between XLI and IV may be difficult. Moreover, the incidence of FLG mutations causal to IV is high (5%) and therefore co-inheritance with STS mutations may occur, modifying the phenotype.

Objective: Genetic analysis of STS and FLG in patients clinically diagnosed with XLI to determine the spectrum of mutations and improve diagnoses.

Methods: Blood samples from 74 Dutch patients suspected having XLI were analyzed for the STS gene using MLPA and Sanger sequencing. Additionally, most samples were tested for FLG with smMIP analysis.

Results: In 53 of 74 patients (72%) the STS gene was affected, of which 42 involved a STS deletion (79%). The other 11 STS mutations are novel (n=9). In 8 of 21 patients, not having a STS variant, FLG mutations were detected. In 3 of the XLI patients also FLG mutations were identified.

Conclusion: In Dutch XLI patients a comparable percentage to literature carries the STS gene deletion. 9 novel mutations were added to the existing STS mutation database (12%). Part of the clinically diagnosed XLI are IV patients (11%), indicating

the difficult distinction between the diseases. The phenotype of 3 XLI patients may be modified by FLG mutations, certifying DNA analysis of both genes to facilitate accurate diagnostic confirmation.

21. PREDICTING KERATINOCYTE CARCINOMA IN PATIENTS WITH ACTINIC KERATOSIS: DEVELOPMENT AND INTERNAL VALIDATION OF A MULTIVARIABLE RISK PREDICTION MODEL

S. Tokez¹, M. Alblas², T. Nijsten¹, L.M. Pardo Cortes¹, M. Wakkee¹

¹Department of Dermatology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam; ²Department of Public Health, Erasmus MC, Rotterdam

Background: Patients with actinic keratosis (AK) are at increased risk for developing keratinocyte carcinoma (KC) but predictive factors and their risk rates are unknown.

Objective: To develop and internally validate a prediction model to calculate the absolute risk of a first KC in AK patients.

Methods: The risk prediction model was based on the prospective population-based Rotterdam Study cohort. We hereto analyzed data of participants with at least 1 AK-lesion at cohort baseline using a multivariable Cox proportional hazards model and included 13 a priori defined candidate predictor variables considering phenotypic, genetic and lifestyle risk factors. KCs were identified by linkage of the data with the Dutch Pathology Registry.

Results: Of the 1,169 AK-participants at baseline, 176 (15.1%) developed a KC after a median follow-up of 1.8 years. The final model with significant predictors was obtained after backward stepwise selection and comprised the presence of 4-9 AKs (hazard ratio (HR): 1.68, 95% confidence interval (CI): 1.16-2.42), 10 or more AKs (HR: 2.43, 95% CI: 1.64-3.61), AK-localization on upper extremities (HR: 0.75, 95% CI: 0.52-1.08) or elsewhere except the head (HR: 1.40, 95% CI: 0.98-2.01), and coffee consumption (HR: 0.92, 95% CI: 0.84-1.01). Evaluation of the discriminative ability of the model showed a bootstrap validated c-index of 0.60.

Conclusion: We showed that the risk of KC in patients with AK can be calculated with the use of four easily assessable predictor variables. Given the c-index, extension of the model with additional, currently unknown predictor variables is desirable.

22. CUMULATIVE SUM ANALYSIS FOR THE LEARNING CURVE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ASSISTED DIAGNOSIS OF BASAL CELL CARCINOMA

E. van Loo^{1,2}, K.A.E. Sinx^{1,2}, J. Welzel³, S. Schuh³, N.W.J. Kelleners-Smeets¹, K. Mosterd¹, P.J. Nelemans⁴

¹Department of Dermatology, MUMC, Maastricht;

²GROW Research Institute for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University, Maastricht; ³Department of Dermatology and Allergology, General Hospital Augsburg, Augsburg, Germany; ⁴Department of Epidemiology, Maastricht University, Maastricht.

Background: Optical coherence tomography (OCT) is a promising non-invasive technique for diagnosing basal cell carcinoma (BCC). Before implementation it is useful to have insight in the learning curve for OCT-assisted diagnosis of BCC.

Objective: The current study aimed to illustrate how cumulative sum (CUSUM) charts can be used to determine how many OCT scans should be evaluated by novice assessors to obtain adequate competence in distinguishing BCC from non-BCC lesions.

Methods: Patients were enrolled on the outpatient clinic of the department of Dermatology of the MUMC, Maastricht, the Netherlands. Four hundred lesions suspect for non-melanoma skin cancer were evaluated by OCT in combination with clinical pictures. The confidence in presence of BCC on OCT was assessed using a five-point Likert scale (0-4, '0': certainly no BCC, '1-4': higher scores representing increasing certainty). The diagnostic error rate was used to evaluate performance over time, with histopathologic diagnosis as reference standard. The acceptable and unacceptable error rates were set at 16% and 25%, respectively.

Results: Under the above conditions, the learning curve for diagnosing BCC indicated that acceptable performance was reached after assessing 183-311 scans, dependent on the cut-off value for a positive test result.

Conclusion: CUSUM analysis can be used to monitor progress in performance of OCT readers over time. Our results indicated that the caseload necessary for training purposes seems substantial.

23. EXTERNAL ANOGENITAL WARTS TREATMENT WITH TOPICAL DIGOXIN AND FUROSEMIDE GEL: RESULTS OF A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

L. Pagan¹, M. Rijsbergen¹, R. Rijneveld¹, M. Todd¹, G. Feiss², M.N.C. de Koning³, D.C.J.G. van Alewijk³, E.S. Klaassen¹, J. Burggraaf^{1,4}, R. Rissmann^{1,4}, M.I.E. van Poelgeest^{1,5}

¹Centre for Human Drug Research, Leiden; ²Cutanea Life Sciences, Wayne, Pennsylvania, USA; ³DDL Diagnostic Laboratory, Rijswijk;

⁴Leiden Academic Centre for Drug Research, Leiden University, Leiden; ⁵Department of Gynecology, LUMC, Leiden

Background: Anogenital warts (AGW) are caused by low-risk human papillomavirus (HPV) types and represent the most common sexually transmitted viral disease. Current therapies for AGW have notable side effects and high recurrence rates. DNA viruses such as HPV rely on cellular K⁺ influx. Ionic contra-viral therapy (ICVT) comprised of digoxin and furosemide inhibits the K⁺ influx and is therefore a potential new treatment for AGW.

Objective: A randomized, controlled trial was performed to assess safety and tolerability and explore pharmacodynamics and clinical efficacy of ICVT in patients with AGW.

Methods: Twenty-four patients with at least 3 external AGW were randomized to either ICVT or placebo (ratio 3:1) and administered the gel once daily for 42 consecutive days. To assess safety and tolerability, laboratory safety testing was performed and adverse events, vital signs and ECGs were monitored. Clinical efficacy was assessed by lesion count and dimensions, measurement of viral load, HPV expression and histology. Patient-reported outcomes and quality of life (QoL) were assessed with use of an e-diary and paper questionnaires.

Results: ICVT was well tolerated as there were no clinically

relevant safety findings and no serious adverse events. All adverse events (N=17) were of mild severity and self-limiting. No between-group differences in lesion count, dimensions, viral load, patient-reported outcomes and QoL were observed after treatment.

Conclusion: ICVT is safe to be administered in patients with AGW but shows no pharmacodynamic activity or clinical efficacy after 6 weeks of treatment.

24. MOLECULAR TESTING IN METASTATIC BASAL CELL CARCINOMA: A CASE SERIES

B.J.A. Verkouteren^{1,2}, M. Wakkee³, M. van Geel^{1,2,4}, R. van Doorn⁵, V.J. Winnepenninckx⁶, E. Korpershoek⁷, A.L. Mooyaart⁷, A.K.L. Reyners⁸, J.B. Terra⁹, M.J.B. Aarts^{2,10}, M.G.H.C. Reinders¹, K. Mosterd^{1,2}

¹Department of Dermatology, MUMC, Maastricht; ²GROW School for Oncology and Developmental Biology, MUMC, Maastricht;

³Department of Dermatology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam; ⁴Department of Clinical Genetics, MUMC, Maastricht;

⁵Department of Dermatology, LUMC, Leiden; ⁶Department of Pathology, MUMC, Maastricht; ⁷Department of Pathology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam; ⁸Department of

Medical Oncology, UMCG, Groningen; ⁹Department of Dermatology, Isala Dermatologic Center, Zwolle; ¹⁰Department of Medical Oncology, MUMC, Maastricht

Background: Metastatic basal cell carcinoma (mBCC) is a very rare entity and the diagnosis remains challenging. Therapeutic options are limited and only one third of the patients respond to targeted therapy with vismodegib.

Objective: We aimed to demonstrate a clonal relationship between BCCs and their metastases and additionally, to explore which hedgehog pathway related mutations are involved in mBCC.

Methods: From April 2016 to May 2019 genetic analysis was conducted of eleven primary BCCs and their metastases. Genes relevant for BCC development were analyzed in tumor and metastasis material, either with small molecule molecular inversion probes (smMIPs) for PTCH1, PTCH2, SMO, SUFU, GLI2 and TP53, or with targeted next generation sequencing (tNGS) of the same genes and CDKN2A, CDKN2B, CIC, DAXX, DDX3X, FUBP1, NF1, NF2, PTEN, SETD2, TRAF7, and the TERT promoter.

Results: In eight of eleven patients identical gene mutations could be demonstrated in the primary tumors and their metastases. In one patient only analysis of the primary tumor was successful and in the remaining two patients analysis of both primary tumor and metastasis samples were unsuccessful. Seven patients harbored PTCH1 mutations (78%), four SMO mutations (44%), and one a SUFU mutation (11%). All SMO mutations found are known to cause resistance to targeted therapy with vismodegib.

Conclusion: Molecular testing can help to confirm the diagnosis mBCC and may be of prognostic and therapeutic value.

25. POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY FOR HEAD AND NECK CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA WITH MICROSCOPIC RESIDUAL DISEASE

A.J.G. Leus¹; E.F.D. Perrels¹; G.B. Halmos²; B.E.C. Plaat², J.B. Terra³; R.J.H.M. Steenbakkers⁴; M.S. van Kester¹; E. Rácz¹

¹Department of Dermatology, University of Groningen, UMCG, Groningen; ²Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Groningen, UMCG, Groningen; ³Department of Dermatology, Isala Clinics, Zwolle; ⁴Department of Radiotherapy, University of Groningen, UMCG, Groningen

Background: Studies on the efficacy of postoperative radiotherapy (PORT) after incomplete excision of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) are limited. A recent study by Ruiz et al. (JAMA Dermatology 2019) describes 11 patients who received salvage limited-field radiotherapy after incomplete excision. They reported poor outcomes (local recurrence (LR), metastasis, or disease-specific death (DSD)) in 9 patients (82%). In our experience PORT for this indication provides better outcomes.

Objective: To compare our outcomes of PORT after excision with microscopic residual disease to previously published data.

Methods: Patients diagnosed with cSCC in the head and neck region between 1 January 2000 and 1 January 2014 and treated with PORT after incomplete excision were retrospectively included. Poor outcome was defined as disease progression, containing LR, metastasis and DSD. Disease-free survival was calculated using Kaplan-Meier survival analysis.

Results: Our preliminary results show that 48 patients received PORT for the treatment of primary, incompletely excised cSCC. Nine of them (18,8%) showed disease progression. Seven patients (14,6%) had LR, 3 patients (6,3%) nodal metastasis (NM), and 3 patients (6,3%) died due to disease progression. Mean disease-free survival of all patients was 124 months (95% CI 102 – 146).

Conclusion: PORT for patients with positive surgical margins is a viable option to prevent disease progression if re-excision of the tumor is not possible or not preferred. More research with a larger sample size is necessary to confirm these results.

26. THE AUTOIMMUNE IGG SUBCLASS RESPONSE DEFINES THE IGG DEPOSITION PATTERN IN PEMPHIGUS PATIENT SKIN

F. Zahiri, E. Ahmad, N.S. Scholtmeijer, K.M. Zmigrodzka, L. van Nijen, B. Horvath, G.F.H. Diercks, H.H. Pas
Department of Dermatology, UMCG, Groningen

Background: In pemphigus, circulating autoimmune IgG binds to desmoglein 1 and/or 3 in the epidermis, and/or the mucosa. This IgG deposition pattern can vary; most patients have depositions containing IgG clusters. The clusters are thought to be caused by desmoglein crosslinking with IgG. In a minority of patients clustering is absent and the IgG is evenly deposited. The autoimmune IgG response is mainly IgG4 and can be accompanied by the other subclasses. Only IgG4 is capable of Fab arm exchange i.e. half-molecules of IgG4 recombine with other IgG4 half-molecules; changing from monospecific bivalent molecules to bispecific monovalent. It is

estimated that ~99% of IgG4 in the body are hybrid molecules.

Objective: In this study we investigated the role of IgG subclass in the deposition pattern in patient skin. We hypothesized that due to monovalency a pure IgG4 response cannot crosslink desmogleins, leading to a smooth deposition.

Methods: To test this hypothesis we stained 20 biopsies for all subclasses. Corresponding sera were analyzed by ELISA for circulating anti-desmoglein subclass IgG.

Results: We found 5 biopsies that had a smooth deposition pattern and the autoimmune response in all 5 cases was purely IgG4. In contrast, the other 15 biopsies had varying degrees of clustering, which corresponded with an additional response of anti-desmoglein IgG1 and/or IgG2.

Conclusion: We conclude that the deposition pattern of IgG in skin is defined by the subclass response and that the data observed here underlines that the clustering of IgG in patient skin is caused by desmoglein crosslinking.

27. EXPRESSION OF HSPCA1 AND ULTRASTRUCTURAL ANALYSIS OF THE SKIN BEFORE AND AFTER LASER THERAPY IN HAILEY-HAILEY DISEASE

E.L. Lookermans¹, H.H. Pas MD², F. Adan¹, J. Zhou³, M. Bolling², G. Diercks², K. Mosterd¹, M. van Geel¹, P.M. Steijlen¹, A.H. Gostynski¹, V.L.R.M. Verstraeten¹

¹Department of Dermatology, MUMC+ and GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht; ²Department of Dermatology and Pathology, UMCG, Groningen; ³Department of Molecular Developmental Biology, Radboud University, Nijmegen

Background: Hailey-Hailey disease (HHD) is an autosomal dominant hereditary acantholytic dermatosis caused by mutation in the ATP2C1 gene encoding calcium pump hSPCA1. This calcium pump is crucial for the formation of desmosomes. HHD is characterized by painful erosions restricting patients in daily life. Ablative laser therapy results in long-term remission.

Objectives: Primary aim is to understand the fundamental mechanisms of remission after laser therapy. Secondary outcomes are quality of life (QoL) and evaluation of optical coherence tomography (OCT) as a diagnostic tool.

Methods: We recruited eight patients with HHD. Biopsies were taken from affected and clinically unaffected skin before and six weeks upon treatment. Immunofluorescence was performed to study the localization of several desmosomal proteins and adherence junction protein beta-catenin. Ultrastructure of the epidermis and desmosomes was studied by electron microscopy. OCT characteristics of HHD before and after laser therapy were defined. QoL was measured with validated questionnaires DLQI and Skindex-29.

Results: Immunofluorescence studies demonstrated perinuclear distribution of desmosomal proteins but not beta-catenin, in affected skin. Normal cell membrane distribution was seen after treatment. Electron microscopy of affected skin showed acantholysis, defective desmosomes and perinuclear aggregation of tonofilaments, but normal epidermal structure after treatment. Different OCT characteristics have been

defined in unaffected and affected skin. QoL analysis showed significant improvement.

Conclusion: Immunofluorescence, electron microscopy and OCT demonstrated resolution of disease upon laser therapy. OCT can be used as complementary diagnostic tool. QoL increased significantly. Preliminary data suggest that desmosomes and not adherence junctions are important in the pathogenesis of HHD.

28. IGE IN SKIN AND SERUM OF NONBULLOUS AND BULLOUS PEMPHIGOID PATIENTS

A. Lamberts¹, N. Kotnik², G.F.H. Diercks^{1,3}, J.M. Meijer¹, G. Di Zenzo⁴, H.H. Pas¹, U. Raap², M.F. Jonkman^{1†}, B. Horváth¹

¹Department of Dermatology, UMCG, University of Groningen, Groningen; ²Department of Experimental Dermatology, University of Oldenburg, Germany; ³Department of Pathology, UMCG, University of Groningen, Groningen; ⁴Molecular and Cell Biology Laboratory, Istituto Dermopatico dell'Immacolata, IDI-IRCCS, Rome, Italy

Background: Nonbullous pemphigoid (NBP) is a pemphigoid variant, in which for unknown reason patients do not develop blisters. In bullous pemphigoid (BP) accumulating evidence suggests a role for IgE in disease pathogenesis, and possibly in blister formation.

Objective: To study IgE autoantibodies in serum and skin of BP and NBP patients.

Methods: IgE in serum was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and in skin stained by immunofluorescence techniques.

Results: We included 67 NBP and 50 BP serum samples, and control sera of 25 pemphigus patients, and 25 elderly patients with pruritus. Total IgE was elevated in 60% and 63% of BP and NBP, and in 20% and 60% of pemphigus and elderly controls. IgE ELISAs were more frequently positive in BP than in NBP (NC16A 18% vs. 9%, $p=0.139$; BP230 34% vs. 22%, $p=0.149$). Surprisingly, elderly controls had IgE antibodies to NC16A and BP230 in 8% and 20%, while all pemphigus controls were negative. Skin biopsies of 14 BP and 14 NBP patients with highest anti-NC16A IgE ELISA titers were additionally stained for IgE. Two biopsies (7%; 1 NBP, 1 BP) showed linear IgE along the basement membrane zone, while IgE was most often bound to the surface of dermal cells in both pemphigoid phenotypes (71% NBP, 86% BP).

Conclusion: IgE was present in serum and skin of both NBP and BP patients, suggesting a supportive role of IgE instead of being a key mediator of blister formation in pemphigoid.

P1. TOPICAL APPLICATION OF GLYCEROL FOR INCREASING PENETRATION DEPTH IN DIAGNOSIS OF BASAL CELL CARCINOMA WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

F. Adan¹, E. Oyen¹, R.J. Holtackers², G. J. Dermont¹, P.J. Nelemans³, N.W.J. Kelleners-Smeets¹, K. Mosterd¹

¹Department of Dermatology, MUMC, Maastricht; GROW Research Institute for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University, Maastricht; ²Department of Diagnostic

Imaging, MUMC, Maastricht; ³Department of Epidemiology, MUMC, Maastricht

Background: Optical coherence tomography (OCT) is a non-invasive imaging technique, allowing high-resolution *in vivo* imaging of the skin with a penetration depth around 1.5 mm. OCT is promising for diagnosis of basal cell carcinoma (BCC), but might be limited by the penetration depth in subtyping of BCC. With optical clearing agents, such as glycerol, it is possible to reduce light scattering in skin to increase optical penetration depth.

Objective: To investigate whether topical application of glycerol can increase the penetration depth for improved detection of BCCs.

Methods: Patients with a histopathologically confirmed BCC were included. For each patient, OCT scans were obtained before and after application of an 85% glycerol solution. A commercially available Vivosight OCT device was used to scan the marked biopsy area with a 6mm field of view. The average penetration depth for each OCT scan was acquired by automatically tracing both the skin surface and the point of signal loss at all locations using a custom-made MATLAB program. The average penetration depth before and after application of glycerol were compared using a paired student's t-test.

Results: In all 72 included patients both OCT scans were successfully obtained. The average penetration depth significantly increased with 2.3% after application of glycerol (902 μ m vs 882 μ m, $p = 0.008$).

Conclusion: Application of an 85% glycerol solution increases optical penetration depth during OCT measurements of the skin. Further research will follow to investigate if this statistically significant increase is clinically relevant.

P2. PATIENT-REPORTED QUALITY OF LIFE IN SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS WITH KERATINOCYTE CARCINOMA

M. Frie¹, C. Annema², E.S.X. Knijff³, S.J.L. Bakker³, A.V. Ranchor⁴, M.F. Eisenga³, E. Rácz¹

¹Department of Dermatology; University of Groningen, UMCG, Groningen; ²Section of Nursing Research, Department of Health Sciences; University of Groningen, UMCG, Groningen; ³Division of Nephrology, Department of Internal Medicine; University of Groningen, UMCG, Groningen; ⁴Department of Health Psychology; University of Groningen, UMCG, Groningen

Background: Although keratinocyte carcinoma (KC) is common in solid organ transplant recipients (SOTRs), no studies describe effects of these on health-related quality of life (HRQoL) in this patients.

Objective: To examine generic HRQoL of SOTRs with and without KC and to identify factors associated with KC-specific HRQoL-scores.

Methods: Cross-sectional, single center study among 1033 SOTRs. 106 SOTRs with histologically-confirmed KC were identified by medical record review. Nine SOTRs were excluded because of prior melanoma or being deceased. All SOTRs who indicated they were never diagnosed with skin cancer ($n=939$) served as the control group.

Results: All participants filled out the SF-36 questionnaire. Of the eligible 97 SOTRs with KC, 94 (96.9%) filled out the BaSQoL. Generic HRQoL did not differ significantly between SOTRs with and without KC. With respect to disease-specific HRQoL, the 'Worries' and 'Behavior' subscales of the BaSQoL showed low to moderately elevated scores. In multivariate analyses, female gender (β 0.13, 95% CI 0.02-0.23, P-value = .019) and number of KC lesions (β 0.23, 95% CI 0.10-0.37, P-value = .001) were independently associated with higher scores on the 'Appearance' subscale. The number of KC was independently associated with higher 'Behavior' subscale scores (β 0.28, 95% CI 0.11-0.45, P-value = .001).

Conclusions: These findings serve to highlight the importance for transplant physicians and dermatologists to be aware of the effect KC can have on HRQoL and to optimize patient care accordingly.

P3. TREATMENT BURDEN IN OLDER ADULTS WITH HIGH-RISK BASAL CELL CARCINOMA

M.E.C. van Winden¹, M.B. Visch², G.A.M. Krekels³, E.M.G.J. de Jong⁴, P.C.M. van de Kerkhof⁵, E.M. Bronkhorst⁴, G.W.J.A. Damen⁵, M.J.P. Gerritsen¹, S.F.K. Lubeek¹

¹Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen;

²Department of Dermatology, Rijnstate Hospital, Arnhem/Velp;

³Department of Dermatology, MohsA clinic, Venray/Eindhoven;

⁴Department of Biostatistics, Radboudumc, Nijmegen;

⁵Department of Otorhinolaryngology/facial surgery, Radboudumc, Nijmegen

Background: It is sometimes presumed that treating older adults with basal cell carcinoma (BCC) with conventional excision (CE) is less burdensome than Mohs micrographic surgery (MMS), although data on treatment burden in this patient group is currently lacking.

Objective: To study the surgical treatment burden as experienced by older BCC patients.

Methods: A prospective multicenter cohort study was performed studying treatment burden (visual analogue scale measured 3 months after treatment; lower scores indicate a higher treatment burden) as experienced by patients aged 70 years and over with BCC in the head-and-neck area. Quantile regression was used to study differences in treatment burden between MMS and CE patients after correction for various patient-, tumor- and treatment characteristics, including frailty-related aspects: age, Charlson comorbidity index, polypharmacy and dependency in (instrumental) activities of daily living.

Results: A total of 539 patients were included with a median age of 78 years (range 70-95 years), 296 were treated with MMS and 243 with CE. No significant difference in treatment burden was seen between the MMS and CE groups (medians were 8.6 and 8.7 respectively, $p=0.093$), even after correction for patient-, tumor- and treatment characteristics; median difference in treatment burden was 0.20 ($p=0.301$; 95% CI [-0.15;0.49]).

Conclusion: This prospective multicenter cohort study shows a low overall surgical treatment burden as experienced by older patients with high-risk BCC. No significant difference in expe-

rienced treatment burden between MMS or CE was seen. Further research is needed to assess what variables might predict experienced treatment burden, for instance frailty.

P4. HIGH TREATMENT ADHERENCE IN CLINICAL TRIALS WITH THE USE OF A MOBILE E-DIARY APPLICATION

C. Yfanti¹, M. Rijsbergen¹, T. Niemeyer-van der Kolk¹, R. Rijneveld¹, J.H.F.M. Pinckaers¹, J.N. Bouwes Bavinck², M.B.A. van Doorn³, G. Feiss⁴, A.F. Cohen¹, J. Burggraaf^{5,6}, M.I.E. van Poelgeest^{1,5}, R. Rissmann^{1,6}

¹Centre for Human Drug Research, Leiden; ²Department of Dermatology, LUMC, Leiden; ³Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam; ⁴Cutanea Life Science, Wayne, Pennsylvania, USA; ⁵Department of Gynaecology and Obstetrics, LUMC, Leiden; ⁶Leiden Academic Center for Drug Research, Leiden University, Leiden

Background: Assessment of treatment effects in clinical trials requires valid information on treatment adherence, adverse events and symptoms. Paper-based diaries are often inconvenient and have limited reliability, particularly for outpatient trials.

Objectives: To investigate the utility of an electronic diary (e-diary) application for patients with skin diseases in outpatient clinical trials.

Methods: An e-diary application was developed and technically validated. Treatment adherence as defined as topical administration by the patient and patient-reported outcomes, i.e. pain and itch, were evaluated by the e-diary in six clinical trials on newly tested topical drugs. Additionally, the proportion of patients capturing the applied topical drug by camera and filling in the pain and itch scores as defined as e-diary adherence, patients' perception of usefulness and acceptability of the e-diary were evaluated.

Results: Treatment adherence rates of the included 256 patients were high (median 98%, range 97-99%). E-diary adherence was also high with a median of 93% (range 87-97%) for capturing the applied drug by camera, 89% (range 87-96%) and 94% (range 87-96%) for entering respectively the itch and pain score. Daily symptom scores provided good insights in the disease burden and patients rated the e-diary as good to excellent with respect to user acceptability.

Conclusions: The results suggest that the e-diary is an excellent way to ensure proper treatment administration, indicated by both the high user acceptability scores and high treatment adherence. Moreover, the e-diary may also be valuable for frequent and reliable monitoring of patient-reported outcomes in daily clinical practice.

P5. INCIDENCE RATES OF PEMPHIGOID DISEASES, PEMPHIGUS DISEASES, AND DERMATITIS HERPETIFORMIS IN THE NETHERLANDS DURING THE 1991-2018 PERIOD

N.A. de Vos¹, G.F.H. Diercks², B. Horváth³, B.D. van Rhijn¹

¹Department of Dermatology, UMC Utrecht, Utrecht;

²Department of Pathology, UMCG, Groningen; ³Department of Dermatology, UMCG, Groningen

Background: The incidence of autoimmune bullous diseases (AIBDs) in the Netherlands is unknown.

Objective: To determine the yearly nationwide incidence of AIBDs, specifically pemphigoid diseases, pemphigus diseases, and dermatitis herpetiformis (DH), in the Netherlands in the 2009-2018 period. To enable analysis of the incidence over a longer period of time, data from 1991 and 2000 were additionally included.

Methods: Reports concerning cases of pemphigoid diseases, pemphigus diseases and DH were derived from the computerized database of the Dutch pathology registry, which contains data on all histopathology and cytopathology reports in the Netherlands. Incidences were estimated using the annual total number of inhabitants, registered by the Dutch population registry.

Results: In the 2009-2018 period, the incidence of pemphigoid diseases ranged from 2.80 to 3.40 per 100,000 per year, that of pemphigus diseases from 0.31 to 0.51 and that of DH from 0.27 to 0.31. Compared with 1991 and 2000, the incidence of pemphigoid diseases appeared to have increased and that of DH to have decreased, whereas the incidence of pemphigus diseases was stable. The mean annual incidence in the 2009-2018 period was highest in men above 80 years for pemphigoid diseases, in both men and women above 80 years for pemphigus diseases and in men aged between 70-79 for DH.

Conclusion: This is the first report of the Dutch nationwide incidence of pemphigoid diseases, pemphigus diseases and DH. We found no increase in the total number of AIBD cases nor the incidence during the 2009-2018 period.

P6. PATIENTS' PERSPECTIVE ON CURRENT TREATMENTS AND DEMAND FOR NOVEL TREATMENTS FOR VITILIGO

V.S. Narayan, S.E. Uitentuis, M.W. Bekkenk, A. Wolkerstorfer
Department of Dermatology and Netherlands Institute for Pigment Disorders, Amsterdam UMC, Amsterdam

Background: To date, there is no curative treatment for non-segmental vitiligo (NSV). Current treatments often achieve suboptimal clinical results in a majority of patients. It is, however, unknown whether there is a demand for novel therapies and if patients are willing to participate in clinical trials.

Objective: The aim of this prospective questionnaire study was to assess the patients' perspective on current and novel therapies for vitiligo.

Methods: A prospective questionnaire study was conducted in a cohort of NSV patients that visited the Amsterdam UMC outpatient clinic between April 2017 and December 2018. This questionnaire was used to assess patient and vitiligo characteristics, treatment history, efficacy and satisfaction, demand for new treatments, willingness to pay and willingness to participate in clinical trials.

Results: Of the respondents (N= 324) 94% believed that new and improved treatment modalities are needed for vitiligo. 86% would be willing to participate in clinical trials and 69% would agree on using a new effective medication if it consisted of weekly injections. For an effective treatment, 39% was prepared to pay over €2,000. Of the patients that had received

therapy, 52% felt that the current treatment was not effective and 53% was not satisfied with the current treatment.

Conclusion: There is a substantial demand for new vitiligo therapies. A considerable amount of patients in our study is dissatisfied with the current treatments and the majority is willing to participate in clinical trials.

P7. THE EFFECT OF FOUR TREATMENT APPROACHES FOR ACTINIC KERATOSIS ON THE QUALITY OF LIFE, ASSESSED BY SKINDEX-29 AND AKQOL

S. Ahmady^{1,2}, M. H.E. Jansen^{1,2}, P.J. Nelemans³, B.A.B. Essers⁴, J.P.H.M. Kessels⁵, N.W.J. Kelleners-Smeets^{1,2}, K. Mosterd^{1,2}

¹Department of Dermatology, MUMC, Maastricht; ²GROW School for Oncology and Developmental Biology, MUMC, Maastricht;

³Department of Epidemiology, Maastricht University, Maastricht;

⁴Department of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, MUMC, Maastricht; ⁵Department of Dermatology,

Zuyderland Medical Centre, Heerlen

Background: Large areas of actinic keratosis (AK) are best treated with field-directed therapy. One of the reasons to treat AK is improvement of the health-related quality of life (HRQoL) of patients.

Objective: To analyze the effect of four AK treatments on HRQoL.

Methods: From 2014 to 2018 a total of 624 patients with a minimum of five AK lesions on the face or scalp were randomized to 5-fluorouracil (5-FU), imiquimod (IMQ), ingenol mebutate (IM) and methylaminolevulinate photodynamic therapy (MAL-PDT). Patients completed the Skindex-29 and the AKQoL as measures of HRQoL at baseline, 3 and 12 months after treatment. Independent samples t-tests were conducted to compare the mean change between treatment groups at 12 months post-treatment.

Results: At 12 months post treatment, improvement in HRQoL, reflected by decrease in Skindex-29 and AKQoL score, was found in all treatment groups. The mean change in Skindex-29 score was -4.89 (SD=6.88) for 5-FU, -4.80 (SD=9.54) for IMQ, -4.30 (SD=8.29) for IM, and -2.93 (SD=7.55) for MAL-PDT. P-values comparing MAL-PDT with 5-FU, IMQ and IM were p=0.021, p=0.067, and p=0.319, respectively. The mean change in AKQoL score was -0.90 (SD=3.08) for 5-FU, -0.99 (SD=2.66) for IMQ, -1.14 (SD=3.47) for IM, and -0.19 (SD=2.86) for MAL-PDT. P-values comparing MAL-PDT with 5-FU, IMQ and IM were p=0.040, p=0.014, and p=0.011, respectively.

Conclusion: Treatment and especially topical treatment, led to an improvement in HRQoL in patients with AK, no matter the effectiveness.

P8. EFFECT OF CYTOKINES ON PD-L1 EXPRESSION ON MELANOMA CELLS AND T CELL EFFECTOR FUNCTION

M. Willemsen¹, E.P.M. Tjin¹, K.J. Willemsen¹, A. Louis¹, V.A. Konijn¹, G. Krebbers¹, W.J. Bakker¹, C.J.M. Melief², R.M. Luiten¹

¹Department of Dermatology and Netherlands Institute for Pigment Disorders, Amsterdam UMC, location AMC, University of Amsterdam, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam Infection & Immunity Institute, Amsterdam; ²ISA Pharmaceuticals, Leiden.

Background: The immune inhibitory molecule PD-L1 is commonly involved in immune evasion by tumors. Therefore, it is important to understand the regulation of PD-L1 expression on tumor cells and their normal counterparts. IFN- γ upregulates PD-L1 expression, but the effect of other cytokines is less known.

Objective: We investigated the effect of type I interferons and immunosuppressive cytokines on PD-L1 expression by melanoma cell lines and normal skin cell types.

Methods: PD-L1 expression on melanoma cells and cytokine production by autologous T cells after co-culture experiments was analyzed by flow cytometry.

Results: PD-L1 expression was not only induced by IFN- γ , but also by IFN- α , IFN- β , IL-4 and IL-10. Analysis of 375 cutaneous melanoma samples (TCGA) showed significant correlations of PD-L1 and IFN- γ , IFN- β or IL-10 mRNA expression in the tumor tissue. Activation of T cells by autologous IFN- γ or IFN- β 1a-stimulated melanoma cells, was increased by blocking either PD-1 or PD-L1 signaling. Interestingly, cytokine exposure also increased the constitutive PD-L1 expression by healthy human melanocytes, fibroblasts and the human keratinocyte cell line HaCat. The finding that these cytokines induce PD-L1 upregulation to the same extent both in cancer cells and normal tissue cells suggests that tumor immune escape by PD-L1 upregulation is not a tumor characteristic acquired by malignant transformation, but results from high cytokine levels in the tumor micro-environment.

Conclusion: These data demonstrate that type I interferons and anti-inflammatory cytokines can increase PD-L1 expression on melanoma cells and normal skin cells, with negative consequences for T cell effector function against melanoma.

P9. CHARACTERIZATION OF SKIN INFLAMMATORY MODELS IN HEALTHY VOLUNTEERS

S. Assil¹, R. Rissmann¹, M.B.A. van Doorn²

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

Background: Early phase clinical research for drug development requires investigation of safety, tolerability and efficacy. The latter is hampered by absence of the disorder in healthy volunteers. Therefore challenge models are often applied in order to demonstrate 'proof of pharmacology' of novel compounds. These challenge models are often translated from animal work and can inform drug developer which dose, dosing regimen or application frequency should be selected prior to phase 2 studies in target population.

Objective: To evaluate current literature on local inflammatory models and to provide an oversight on caused immune responses and pharmacodynamic effects of these models.

Methods: A non-comprehensive literature search resulted in approximately 100 articles deliberating ten skin challenge models in the categories: inflammation, itch and UV-exposure. Imiquimod induced skin inflammation, histamine and cowhage provocation, UV-B skin irradiation and KLH induced skin inflammation were selected to be evaluated.

Results: The challenges caused the desirable expected effect,

i.e. inflammation, itch, skin irradiation and hypersensitivity, respectively. However, only imiquimod and KLH skin challenge model were well described and assessed with a toolbox of imaging, biophysical, clinical, cellular and molecular measurements. Topical application of imiquimod resulted in a quick innate immune response followed by an adaptive response while histamine and UV-B irradiation only generated innate immune responses. KLH induced only an adaptive immune response.

Conclusion: All four evaluated models seem appropriate for future *proof-of-pharmacology* of novel compounds. Depending on the expected mode of action of novel compounds, the right challenge model can be chosen.

P10. IGM-MEDIATED BULLOUS PEMPHIGOID: AN ENIGMA

R. Baardman¹, B. Horváth¹, M.C. Bolling¹, H.H. Pas¹, G.F.H. Diercks^{1,2}

¹Center for Blistering Diseases, Department of Dermatology, UMCG, Groningen; ²Center for Blistering Diseases, Department of Pathology, UMCG, Groningen

Background: Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune blistering disease (AIBD), characterized by the presence of pruritus, tense blisters and erosions of the skin and/or mucosa, subepidermal splitting and linear IgG and/or complement deposition along the epidermal basal membrane zone (EBMZ), directed against the hemidesmosomal proteins BP180 and BP230. Deposition of IgA in conjunction with IgG is regularly found in BP, while the presence of only IgM deposition in pemphigoid has rarely been described and the relevance of IgM in the pathomechanism of AIBD is still debated.

Objective & Methods: We describe a unique case involving a patient with BP clinically, in which exclusively tissue bound- and circulating IgM class antibodies were present and no evidence of immunoglobulin class-switching could be found.

Results: A healthy 49-year-old woman presented with a six-year history of spontaneous blisters with involvement of the buccal mucosa, without scarring. Exceptionally, pruritus was not present. Direct immunofluorescence (DIF) showed a strong linear n-serrated deposition of IgM and complement along the EBMZ, without the presence of IgG or IgA. Indirect immunofluorescence of salt-split skin (IIF-SSS) showed a strong epidermal staining for IgM, whereas IgG and IgA were negative. Investigations were frequently repeated in the following years, but only deposition of IgM antibodies could be demonstrated. The patient was therapy resistant, and only with HIVIG-infusions she could be kept in remission for years.

Conclusion: This case proves that IgM-mediated (bullous) pemphigoid exists and is one of those rare autoimmune cases in which immunoglobulin class-switching does not seem to appear.

P11. MEDICAL HISTORY OF PATIENTS WITH PSORIASIS TREATED WITH APREMILAST IN THE NETHERLANDS: INTERIM RESULTS FROM 145 PATIENTS IN THE PROSPECTIVE, MULTICENTER, REAL-WORLD APRIL STUDY

D. Njoo¹, A.C. van Vliet², E. de Jong³

¹Zorg Groep Twente, Hengelo; ²Celgene, Utrecht; ³Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen

Background: Psoriasis is associated with high disease burden and increased risk of comorbid diseases.

Objective: To compare disease burden and comorbidities in patients with mild to moderate vs. severe psoriasis.

Methods: The prospective, multicenter, observational APRIL study (NCT02652494) assessed quality of life (QOL) using the Dermatology Life Quality Index (DLQI), specific manifestations of psoriasis (nail, scalp, palmoplantar), and common comorbidities of psoriasis in patients with plaque psoriasis treated with apremilast in The Netherlands. An interim analysis compared results in patients with mild to moderate (BSA $\leq$ 10%) vs. severe (BSA $>$ 10%) psoriasis.

Results: There were 145 patients included in the analysis (BSA $\leq$ 10%, n=100; BSA $>$ 10%, n=45). Mean baseline DLQI scores were 11.0 vs. 11.2 for the BSA $\leq$ 10% vs. BSA $>$ 10% groups, indicating a very large impact on QOL. Specific manifestations of psoriasis for patients with BSA $\leq$ 10% vs. BSA $>$ 10%, respectively, were: nail (53.0% vs. 54.3%), scalp (72.0% vs. 80.4%), and palmoplantar (22.0% vs. 43.5%). Comorbidities $\geq$ 5% in either group (BSA $\leq$ 10% vs. BSA $>$ 10%) included psoriatic arthritis (17.0% vs. 20.0%), cardiovascular disease (16.0% vs. 24.4%), hypercholesterolemia (12.0% vs. 15.6%), pulmonary disease (10.0% vs. 20.0%), depression (12.0% vs. 11.1%), malignancy (11.0% vs. 11.1%), hypertension (9.0% vs. 11.1%), type 2 diabetes (4.0% vs. 6.7%), gastrointestinal disease (4.0% vs. 6.7%), history of infection (2.0% vs. 6.7%), latent tuberculosis (0% vs. 6.7%), and kidney disease (1.0% vs. 6.7%).

Conclusions: In patients with mild to moderate vs. severe psoriasis, QOL was generally similar whereas differences in comorbidities were present.

P12. GENE EXPRESSION PROFILE OF LESIONAL SKIN IN BULLOUS AND NONBULLOUS PEMPHIGOID: AN EXPLORATIVE PILOT STUDY

A. Lamberts¹, G.F.H. Diercks², L. van Kempen², H.H. Pas¹, B. Horváth¹

¹Department of Dermatology, UMCG, University of Groningen;

²Department of Pathology, UMCG, University of Groningen

Background: Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune bullous disease. Studies suggested complement dependent and independent blister mechanisms, and important roles for eosinophils and mast cells. Nonbullous pemphigoid (NBP) is a clinical variant of pemphigoid in which blisters are absent. The pathogenesis of NBP was not studied before.

Objective: To assess gene expression profiles of lesional skin in NBP and BP.

Methods: Histopathology biopsies of 12 NBP and 12 BP patients

were retrospectively selected. Immunosuppressive drugs were not allowed at time of biopsy. Gene expression was quantified by the digital color-coded barcode technology of the Nanostring nCounter. Data analysis was performed with nSolver Analysis Software.

Results: Gene expression was successfully measured in 10 BP and 12 NBP biopsies. Complement activation related genes were highly expressed in 6 BP biopsies, while 4 BP and 12 NBP biopsies showed lower expression. Expression of T helper 1 (Th1) and 2 (Th2) related genes was high in all BP biopsies. In NBP, genes involved in Th1 responses were highly expressed in 33%, and genes involved in Th2 responses in 17%. Differential expression analysis identified several genes that differed most in expression between NBP and BP biopsies, including SERPINB2, FOSB, CXCL8, and ATF3. None of the p-values were close to significance after correcting for false discovery rates. Limitations: Multiple testing combined with a small sample size led to a multiple testing problem.

Conclusion: Our findings support the hypothesis that complement activation, and both Th1 and Th2 helper responses might be important for blister formation in BP.

P13. EXTERNAL VALIDATION: A CLINICAL PREDICTION MODEL FOR SURGICAL SITE INFECTION IN DERMATOLOGIC SURGERY

J. Tutein Nolthenius¹, J.M. Muche², S.M.J. van Kuijk³, P.J. Nelemans³, K. Mosterd¹, N.W.J. Kelleners-Smeets¹

¹Department of Dermatology, Maastricht UMC+, MUMC, Maastricht; ²Mohs Klinieken, Dordrecht-Amsterdam-Hoorn;

³Department of Epidemiology, Maastricht UMC+, MUMC, Maastricht

Background: Surgical site infection (SSI) is the most common complication in dermatologic surgery and probably a determinant for worse cosmetic outcome. A model predicting the individual probability of developing an SSI after dermatologic surgery based on clinical parameters (defect size, tumor location and type of closure) was developed and internally validated by Liu et al. (2018) in the MUMC+.

Objective: To externally validate the clinical prediction model to implement the model in medical practice.

Methods: The study included 6359 Mohs' Micrographic Surgery (MMS) procedures in 5638 patients. Data was retrospectively collected in three private hospital locations in the Netherlands between January 2017 and July 2019. Patients with a history of perioperative use of oral antibiotics and patients with lacking information on drug-use in the country-wide database were excluded. Finally, 2645 MMS procedures were eligible for analysis. Performance of the model was measured using the discriminative ability and was quantified as the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Accuracy of the prediction was displayed by a calibration slope measured in the calibration plot.

Results: A total of 89 patients developed an SSI after MMS. The AUC was 0.67 (95% confidence interval 0.62–0.73). The estimated slope of the calibration plot was 0.49.

Conclusion: The previously published prediction model showed a less predictive performance in the external validation

cohort. Although data validity is limited due to the high number of excluded patients, development of a better fitting prediction model may be necessary to predict SSI after dermatologic surgery in this cohort.

P14. INTERPRETABILITY OF THE QUALITY OF LIFE IN HAND ECZEMA QUESTIONNAIRE (QOLHEQ)

J.A.F. Oosterhaven¹, R.F. Ofenloch², M.L.A. Schuttelaar¹

¹Department of Dermatology, UMCG, University of Groningen, Groningen; ²Occupational Dermatology, Department of Dermatology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

Background: The Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ) is used to measure impairment of health-related quality of life (HRQoL) in hand eczema. Its interpretability is unknown.

Objective: Here, we prospectively studied the interpretability of international QOLHEQ scores.

Methods: The questionnaire was completed at three time points: baseline, after 1-3 days (T1) and after 4-12 weeks (T2). Adult patients with hand eczema completed the QOLHEQ and anchor questions for overall assessment of HRQoL impairment. Interpretability of single scores was assessed at baseline by defining severity bands based on agreement with the anchor questions. Smallest detectable change (SDC) was calculated at T1. Minimally important change (MIC) of improvement was calculated at T2 using three methods: mean cut-off, receiver operating curve (ROC) and 95% limit.

Results: N=294 adult patients were included (N=160 males, mean age 44.9). The final proposed severity band of overall QOLHEQ single scores (κ -coefficient of agreement, 0.431) was: not at all, 0-10; slightly, 11-39; moderately, 40-61; strongly, 62-86; very strongly, >87. Separate overall severity bands were proposed for males and females, and the four subscales of the QOLHEQ. The SDC in N=166 unchanged patients was 18.6 points. The preferred MIC, obtained with the ROC method was 21.5 points.

Conclusion: An overall QOLHEQ score of ≥ 22 is recommended as cut-off for a minimally important, real change. The reported values for interpretability of QOLHEQ single scores and change scores aid clinical decision making and research in hand eczema patients.

P15. HIDRADENITIS SUPPURATIVA HAS A CLEAR IMPACT ON WORK PRODUCTIVITY AND ACTIVITY IMPAIRMENT

K.R. van Straalen¹, L.M. Prens², T.H. Hylkema³, E.P. Prens¹, H.H. van der Zee¹, B. Horváth²

¹Department of Dermatology, Erasmus MC, Rotterdam;

²Department of Dermatology, UMCG, Groningen; ³Department of Community and Occupational Medicine, University of Groningen, UMCG, Groningen

Background: Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, auto-inflammatory skin disease characterised by painful inflammatory nodules and abscesses. It has a profound impact on

the quality of life and predominantly affects individuals in their work-productive years. The impact of HS on work productivity remains unknown.

Objective: To examine the extent of both work productivity impairment and activity impairment outside work due to HS.

Methods: A cross-sectional study was performed collecting data through registries from the UMCG and Erasmus MC between April 2015 and July 2019. Main outcomes were derived from the Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire and included activity impairment outside work, absenteeism (sick leave), presenteeism (reduced work performance), and at-work productivity loss (overall work productivity loss) in the last week. All outcomes were scaled 0-100%, with higher percentages indicating higher impairments.

Results: In total 843 patients were included (71.6% female; mean age 38.0 ± 12.2 years) and 33.7% had severe HS based on the refined Hurley classification. Among both workers and non-workers median activity impairment outside work was 40.0% [IQR: 10.0-70.0]. Among workers (n=529; 62.8%) median absenteeism was 0.0% [IQR: 0.0-5.3] and 26.4% of workers reported taking sick leave. Median presenteeism was 20.0% [IQR: 0.0-52.5] and at-work productivity loss was 20.0% [IQR: 0.0-69.0].

Conclusion: This study demonstrated that sick leave due to HS was reported in a quarter of patients. While working, HS patients experience reasonable at-work productivity loss. In addition, HS has major impact on people's activities outside of work.

P16. QUALITY OF LIFE, TREATMENT SATISFACTION AND ADHERENCE TO TREATMENT, IN PATIENTS WITH RECURRENT VESICULAR HAND ECZEMA – A CROSS SECTIONAL STUDY

K. Politiek¹, R.F. Ofenloch², M. Angelino¹, E. van den Hoed¹, M.L.A. Schuttelaar¹

¹Department of Dermatology, UMCG, University of Groningen, Groningen; ²Occupational and Environmental Dermatology, Department of Dermatology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

Background: Recurrent vesicular hand eczema frequently results in chronic hand eczema and need for long-term treatment.

Objectives: To evaluate health related quality of life (HRQoL), treatment satisfaction and adherence in patients with vesicular hand eczema.

Methods: Patients using one main treatment for at least three months were included. Data on HRQoL (Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire, QOLHEQ), treatment satisfaction (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication II, TSQM) and treatment adherence (Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-4) were collected. Uni- and multivariable regression analysis were used to predict variables associated with HRQoL.

Results: HRQoL was moderately impaired, with highest impact in the QOLHEQ subdomain symptoms. Female sex, more severe hand eczema and lower treatment satisfaction were associated with more impairment in HRQoL. Patients with

severe/very severe hand eczema had significant lower global treatment satisfaction scores compared to the other severity groups. The global treatment satisfaction and treatment adherence in patients using systemic treatment was significantly higher compared to those with only topical treatment.

Conclusions: In patients with vesicular hand eczema disease severity affects both HRQOL and treatment satisfaction. Systemic treatment of severe hand eczema could improve the severity and as a result also HRQOL, treatment satisfaction and medication adherence.

P17. GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATION AND EFFECTIVENESS OF USTEKINUMAB IN CARD14-ASSOCIATED PAPULOSQUAMOUS ERUPTION

S.V.J. Rossel¹, Y. Gent², M.W. Bekkenk², M.M.B. Seyger³, M. van Geel¹, A. Gostynski¹

¹Department of Dermatology, MUMC+ and GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht; ²Department of Dermatology, Amsterdam UMC, Amsterdam; ³Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen

Background: CARD14-associated papulosquamous eruption (CAPE) is a rare autosomal-dominant inherited dermatosis characterized by palmoplantar keratoderma and follicular keratotic papules coalescing into erythematous plaques. It bears similarities with psoriasis and pityriasis rubra pilaris (PRP) and is resistant to classical systemic therapies. The causal activating mutation in the CARD14 gene results in NFκB activation.

Objective: Identifying a possible genotype-phenotype correlation and study the ustekinumab effect in Dutch CAPE patients.

Methods: Data of Dutch patients with activating CARD14 mutation was retrospectively analyzed using a modified genodermatosis deep phenotyping list of the European Reference Network-Skin. The effect of ustekinumab was evaluated using the investigator global assessment (IGA) and PASI-scores from photographic documentation.

Results: Currently 7 patients have been included. CAPE shows onset within the first year of life, starting with facial erythema and scaling, followed by erythematous plaques on the trunk and extremities. Diagnostic delay ranged from 2-56 years. Identifying a genotype-phenotype correlation was not possible yet. Four patients received ustekinumab with pre-treatment IGA median of 4, decreasing to 2 after 6-12 months. PASI could be collected in 3 patients with a mean of 23,3 (19,1-31,2) ameliorating to 3,8 (3,5-4,1) after 6-12 months in case of patient 1 and 3. Patient 6 scored 15,6 after 5,5 years of therapy, with earlier data unavailable.

Conclusion: CAPE is a rare disease with a long diagnostic delay. Ustekinumab is an effective treatment modality. Currently no genotype-phenotype correlation could be identified. Therefore, we are gathering data from other European countries to build a larger cohort.

P18. INTRADERMAL MICRONEEDLE DELIVERY COMPARED TO SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF ADALIMUMAB: PHARMACOKINETICS AND PAIN

J. Jacobse^{1,2}, W. ten Voorde¹, D.J. Moes², W. Jiskoot³, A. Tandon¹, J. Bouwstra³, M. van Esdonk¹, M. de Kam¹, L. Schrier², J. Burggraaf¹, R. Rissmann¹, R. ten Cate²

¹Center for Human Drug Research, Leiden; ²Department of Rheumatology, LUMC, Leiden; ³Department of bio-therapeutics, Leiden Academic Center for Drug Research, Leiden

Background: Adalimumab is an effective treatment for a variety of auto-immune diseases administered via subcutaneous injection. The drawback of this approach is that subcutaneous injections are being perceived as unpleasant and painful. Therefore, there is an unmet need for less invasive administration of drugs.

Objective: To compare the pain perception and pharmacokinetics of adalimumab administered subcutaneously versus intradermally via microneedles in healthy volunteers.

Methods: A randomized, double blind, placebo controlled, double dummy clinical trial was performed. Twenty-four healthy volunteers received two injections, i.e. a single dose of 40 mg adalimumab and placebo. One injection was administered subcutaneous, the other was administered intradermally with a MicronJet600[®] hollow microneedle (NanoPass, Israel) in the right or left thigh in a counterbalanced manner. Furthermore, pain perception on the needle insertion and fluid injection was quantified using a visual analogue scale (VAS).

Results: The bioavailability of adalimumab was higher (29%) after an intradermal injection compared to a subcutaneous injection ($p < 0.05$). A population pharmacokinetic model showed that intradermal injection had an initial fast absorption phase (3,5 mg/day), whereas the subcutaneous injection had a slower initial absorption phase (0,5 mg/day). No significant difference was observed between needle insertion pain but contrary to expected, the healthy volunteers preferred subcutaneous injection over intradermal injection based on VAS scores ($p < 0.0001$) that is likely related to the injected volume.

Conclusion: In conclusion, this study showed that intradermal delivery of adalimumab using microneedles is safe, and reaches clinically relevant concentration, but warrants further investigation into volumes that are suitable for microneedle administration.

P19. EUROPEAN EVIDENCE AND CONSENSUS-BASED (S3) GUIDELINE FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MUCOUS MEMBRANE PEMPHIGOID

H. Rashid, A. Lamberts, B. Horvath, European MMP guideline working group

Center for Blistering Diseases, Department of Dermatology, UMCG, University of Groningen, Groningen

Background: Mucous membrane pemphigoid (MMP) describes a group of subepidermal bullous disease primarily affecting mucous membranes. In 2002, a consensus based guideline for the diagnosis and management of MMP was developed.

However, new insights have led to the need for an update of the guideline.

Objective: To develop a multidisciplinary S3 European guideline based on both evidence and expert opinion.

Methods: A literature search in MEDLINE and EMBASE databases was performed based on formulated questions regarding clinical presentation, diagnostics, outcome measurements and management. Relevant articles that answer the research questions were selected. The level of evidence of the studies are separately graded by using the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) 2011 Levels of Evidence. Recommendations were formulated and were based on both evidence and expert opinion.

Main results: Direct immunofluorescence (DIF) microscopy has the highest sensitivity and is recommended in all patients with suspicion of MMP. A second DIF biopsy from a different site is recommended in case of an initially negative DIF. To detect circulating autoantibodies, an indirect immunofluorescence (IIF) microscopy on human salt-split skin should be performed. In contrast to the previous guideline, rituximab is added as second line therapy in severe MMP. Both ODSS and the oral part of MMPDAI and ABSIS are validated disease severity scoring tools for oral MMP.

Conclusion: This updated guideline presents new evidence and consensus based conclusions and recommendations regarding the diagnostic strategy, management including a flowchart for systemic treatment and validated disease severity scoring tools for oral MMP.

P20. ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC STRATEGY IN MUCOUS MEMBRANE PEMPHIGOID

H. Rashid¹, J.M. Meijer¹, N.E. Sieben¹, G.F. H. Diercks^{1,2}, H.H. Pas¹, B. Horvath¹

¹Center for Blistering Diseases, Department of Dermatology, UMCG, University of Groningen, Groningen; ²Department of Pathology, UMCG, University of Groningen, Groningen

Background: Mucous membrane pemphigoid (MMP) describes a group of autoimmune bullous diseases with predominantly mucosal involvement and a tendency to scar. A significant diagnostic delay is often seen due to the highly variable symptoms in various subtypes, low-autoantibody titers and different biopsy sites in multi-site involvement.

Objective: To assess the optimal diagnostic strategy for diagnosis of MMP.

Methods: Retrospective study of patients with mucosal lesions suspected of MMP. Eligible patients had a mucosal biopsy for direct immunofluorescence (DIF) microscopy; indirect immunofluorescence microscopy (IIF) on a human salt-split skin (SSS), and one or more immunoassays pairwise performed between 2002 and 2019.

Results: 792 patients were included, of which MMP was diagnosed in 122 patients. The oral mucosa was the most affected site in MMP (106/122, 87%), with multisite mucosal involvement seen in 45/122 (37%) MMP patients. Skin lesions were present in 24/122 (20%) MMP patients. The sensitivity of DIF on oral, ocular and anogenital mucosa

was 91%, 83% and 91%. A perilesional oral biopsy showed higher sensitivity than taken from healthy mucosa (93% vs 81%). DIF was positive in 51/66 (77%) available skin biopsies of MMP patients, including 34 patients without any skin symptoms. Serological test were highly specific, but lacked sensitivity. Highest sensitivities were seen for immunoblot (62.8%) and IIF SSS (47.5%).

Conclusion: A perilesional biopsy for DIF of the affected mucosa is the reference standard for diagnosis of MMP. Performing IIF SSS, immunoblot or a skin biopsy for DIF may increase the diagnostic yield to identify this heterogeneous disease.

P21. DISCOVERY OF ARTHRITIS IN PSORIASIS FOR EARLY RHEUMATOLOGIC REFERRAL (DAPPER): A CROSS-SECTIONAL STUDY

T.W. van Hal¹, M.H. Wenink¹, J.M.P.A. van Reek², E.M.G.J. de Jong²

¹Department of Rheumatology, Sint Maartenskliniek, Nijmegen;

²Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen

Background: One in three patients with psoriasis (Pso) will develop psoriatic arthritis (PsA). When untreated, this can lead to disability and irreversible joint damage. Current screening methods are mostly based on questionnaires. These lack specificity and sensitivity. Thus, a significant portion of PsA patients remains undetected.

Objective: Our main objective is to ascertain the prevalence of PsA in a cohort of Pso patient, treated at a dermatology outpatient clinic. Secondary, we wish to discover clinical and biochemical characteristics which may help the dermatologist to discover the presence of PsA.

Methods: A sample of 300 patients, stratified for current skin therapy (topical, systemic non-biologic, biologic), will be screened by a rheumatology resident for PsA signs and symptoms. When PsA is suspected, patients are referred to a rheumatologist for confirmation. Clinical characteristics and biomaterials are gathered at the screening visit.

Results: 72 patients with Pso were screened at the moment of writing. 62% were male. Average age was 56 years old. 27 patients used biological therapy, 23 used systemic non-biologic therapy and 20 used only topical medications. Twelve patients (17%) were known to have PsA. Seven patients (10%) were referred for to the rheumatology department. One of these showed active PsA requiring a treatment change, two had alternative diagnosis (osteo-arthritis) and four are still under evaluation.

Conclusion: Preliminary data of the DAPPER study reveal that the prevalence of confirmed PsA in Pso patients is 18%. If all suspected PsA are confirmed, this rises to 24%.

P22. TOPICAL PATHOGENESIS-BASED THERAPY IN CONRAD-HUNERMANN-HAPPLE SYNDROME

F.S. van Leersum^{1,2}, M.E. Rubio-Gozalbo³, A.S. Paller⁴, M. Vreeburg⁵, M. van Geel^{1,2,5}, P.M. Steijlen^{1,2}, A. Gostyński^{1,2}

¹Department of Dermatology, MUMC, Maastricht; ²GROW School for Oncology and Developmental Biology, MUMC, Maastricht;

³Department of Pediatrics and Clinical Genetics, MUMC, Maastricht; ⁴Department of Dermatology and Pediatrics, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, USA; ⁵Department of Clinical Genetics, MUMC, Maastricht

Background: Conradi-Hunermann-Happle syndrome (CHH) is a rare, X-linked dominant inherited genodermatosis with characteristic features in mosaic pattern due to X-inactivation. The disorder is associated with mutations in the emopamil-binding protein (EBP) gene, essential for cholesterol biosynthesis. Sufficient treatment is lacking.

Objective: In order to decrease the effect of toxic cholesterol precursors and restore cholesterol in the skin, a topical statin/cholesterol lotion was administered as pathogenesis-based therapy.

Methods: A 9-year old girl with genetically proven CHH was enrolled. The simvastatin (5 grams) / cholesterol (5 grams) suspended in 240 ml paraben-preserved water was applied twice daily for 9 months. The effect was monitored at a 6-8 week interval with a diversity of indices.

Results: After 9 months of treatment, disease severity indices (PASI and EASI) showed a reduction of respectively 47 and 49% from baseline. The Numeric Itch Rating Scale did not show improvement. Interestingly the Patient Orientated Eczema Measure increased over time. The only reported side-effect was dryness of the skin after application. Routinely blood testing after 12 and 36 weeks did not show significant changes compared to baseline.

Conclusion: Topical statin/cholesterol is a safe and effective treatment in CHH. The increased POEM-values during treatment might be explained by increased dryness caused by the suspension as the questionnaire assesses the flaking and the feeling of dryness or roughness of the skin. With increased understanding of genodermatoses in dermatological practice, awareness of comparable pathogenesis-based treatment strategies is essential for optimizing treatment.

P23. OBSERVATIONAL STUDY ON THE EFFECT OF DUPILUMAB ON HAND ECZEMA IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS: AN UPDATE

A.N. Voorberg¹, G.L.E. Romeijn¹, M.S. de Bruin-Weller², M.L.A. Schuttelaar¹

¹Department of Dermatology, UMCG, University of Groningen, Groningen; ²Department of Dermatology and Allergy, UMC Utrecht, 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 (HE).

Objective: The aim of this study was to determine the response of HE to dupilumab in patients with AD.

Methods: Observational prospective study. Adult patients with HE and AD were treated with dupilumab subcutaneously in a 600mg loading dose, followed by 300mg every two weeks. Primary outcome was a minimum improvement of 75% on the Hand Eczema Severity Index after 52 weeks (HECSI-75). Secondary outcomes were hand eczema severity measured using

the Photographic guide for severity; quality of life improvement measured using the Dermatology Life Quality Index (DLQI) and The Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ) score as patient reported outcomes; and the Eczema Area and Severity Index (EASI).

Results: Thirty-eight patients were included (28 males, 10 females; mean age 47 years). HECSI-75 was achieved by N=33 (86.8%). Mean reduction in HECSI score was 56.0 (88.7%). 27 patients (71.1%) were classified as responder on the Photographic guide. There was no difference in response between chronic fissured and recurrent vesicular clinical subtypes. Similar percentages of EASI-75 and HECSI-75 were seen after 52 weeks. The results of the difference in DLQI and QOLHEQ scores will be available at the NVED 2020 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.

P24. 3D HUMAN EPIDERMAL EQUIVALENTS FOR DRUG POSITIONING: AN UNBIASED APPROACH ILLUSTRATED BY AHR AGONISTS FOR ATOPIC DERMATITIS TREATMENT

N. van den Brink¹, J.P. Smits¹, G. Rikken¹, J. Smits², J. Zhou², E. van den Bogaard¹

¹Department of Dermatology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboudumc, Nijmegen; ²Department of Molecular Developmental Biology, RIMLS, Nijmegen

Background: Modelling diseases is a vital part in the development of therapeutics. Three dimensional (3D) human epidermal equivalents (HEEs) offer a compelling technology for modeling skin diseases and positioning therapeutics. However, an unbiased overview comparing these HEEs to *in vivo* healthy and diseased skin is still lacking.

Objective: To provide an unbiased comparison between HEEs, monolayer keratinocyte cultures and *in vivo* human epidermis to assess their ability to model atopic dermatitis (AD) and drug effects.

Methods: HEEs from three donors were cultured with IL-4 to induce AD hallmarks and treated with AHR ligands (SGA derivatives) to determine their therapeutic potential. RNA was collected and sequenced using Illumina sequencing. Data will be compared to previously collected data from submerged cultures and publicly available datasets on *in vivo* skin.

Results: RNAseq data of normal and AD-like HEEs compared to data from submerged cultures and *in vivo* normal and AD skin provide an unbiased overview by comparing the entire RNA expression profile by means of at least heat map analysis and PCA plot analysis. RNAseq of the HEEs resulted in high quality reads and will be mapped and analyzed using established STAR scripts and R software.

Conclusion: Results of this study will reveal whether HEEs can faithfully mimic the epidermal transcriptome of normal and inflamed skin and highlight their potential for drug screening and the positioning of small molecules like the SGA compounds targeting the aryl hydrocarbon receptor as novel therapeutics.

P25. THE EXPRESSION PATTERN OF N-ACETYLTRANSFERASE 1 IN HEALTHY HUMAN SKIN

C.C.A. van Amerongen, H.H. Pas, M.L.A. Schuttelaar

Department of Dermatology, University of Groningen, UMCG, Groningen

Background: N-acetyltransferases 1 (NAT1) is an enzyme expressed among other in keratinocytes in the human skin. NAT1 is important in the biotransformation of aromatic amines, an important example being P-phenylenediamine (PPD). Unoxidized PPD, that penetrates the stratum corneum of the skin is N-acetylated by NAT1 into mono-acetyl PPD (MAPPD) and di-acetyl PPD (DAPPD).

Objectives: To investigate into detail the expression pattern of NAT1 in human skin.

Methods: Cryosections obtained from normal human skin were stained with a monoclonal antihuman NAT1 antibody and a fluorescein isothiocyanate-labeled secondary antibody. Staining patterns were observed using immunofluorescent microscopy. Immunofluorescence double stainings with antibodies against lysosomes, endosomes, Golgi apparatus, mitochondria and corneodesmosomes were performed to obtain information on the location of NAT1 in keratinocytes.

Results: Immunofluorescence microscopy showed a speckled, granular staining of NAT1 in the stratum granulosum and in the lower epidermis as well. Local differences in NAT1 expression pattern were observed. The speckled staining pattern suggested NAT1 to be present in organelles. Therefore double stainings with selected organelles were performed. No co-localization with either lysosomes, endosomes, Golgi apparatus, mitochondria or corneodesmosomes was found.

Conclusions: NAT1 is expressed in the stratum granulosum and in the lower epidermis as well with local differences in expression pattern. The speckled or granular pattern suggest that NAT1 can be found in organelles. However, no co-localization was observed in the selected organelles and further studies should be performed to investigate the function and expression of NAT1 in human epidermis.

P26. PERSONAL TREATMENT GOALS IN PSORIATIC PATIENTS WITH A STABLE LOW DISEASE ACTIVITY

M.E. van Muijen, S. Atalay, J.M.P.A. van den Reek,

E.M.G.J. de Jong

Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen

Background: Contrary to patients with severe psoriatic disease, little data is available on the needs of patients with a low, stable disease activity.

Objective: To get insight in unmet patient needs of psoriatic patients on biologic therapy with a stable, low disease activity.

Method: Treatment goals were explored by using the Patient Needs Questionnaire (PNQ) in patients treated with adalimumab, etanercept or ustekinumab. All patients had a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≤ 5 and stable psoriasis for at least 6 months at inclusion. Data was analysed per PNQ subscale, type of biologic, gender, and age group (<50 years vs

> 50 years old) using descriptive statistics, independent sample T-tests or Mann-Whitney U-tests.

Results: Most patients rated 'be free of itching', 'be healed of all skin defects' and 'have confidence in the therapy' as quite/very important (78.5%). Of the 5 PNQ subscales, most importance was assigned to building confidence into therapy (mean PNQ score 2.85 ± 1.26). Reducing social impairments were of least importance (mean PNQ score 1.97 ± 1.36). Compared to male patients, female patients reported higher importance scores in most treatment goals, with significant differences for 'feel less depressed' (Mean PNQ score 2.43 vs 1.57) and 'be comfortable showing yourself more in public' (Mean PNQ score 3.10 vs 2.11). Younger patients reported higher mean importance scores in 23 out of 25 treatment goals compared to patients > 50 years old.

Conclusion: Patients with stable disease and low psoriatic disease activity still have substantial personal unmet treatment goals.

P27. THE SCOPE-ITSCC METASTASES STUDY

E. de Jong, R.E. Genders, J.N. Bouwes Bavinck

Department of Dermatology, LUMC, Leiden

Background: Organ transplant recipients (OTR) have a highly increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) compared to the general population and many OTR develop multiple cSCC. Metastases of cSCC can lead to the death of the patient. So far no good prospective cohort studies are available to estimate the cumulative incidence of cSCC metastases in OTR. The SCOPE-ITSCC Metastases study is a multicenter prospective observational study which was initiated in 2013.

Objective: The first objective is to estimate the cumulative incidence of metastases of a single cSCC in OTR during a 2-year follow-up period. The second objective is to assess possible clinical and histological risk factors for metastases.

Methods: Data from all patients were collected in an Access database and analyzed using SPSS 25. Cumulative incidence of metastases was calculated by Kaplan Meier analyses. Multivariable Cox proportional hazard analyses were used for determining risk factors for metastases.

Results: In total, 505 OTR with a histologically proven cSCC were included in 19 centers. 34 OTR developed metastases (7.9%), 18 (4.2%) from the included cSCC. Older age at transplantation stands out as an important risk factor for metastasis. Differentiation grade, Breslow thickness, perineural invasion and invasion in deep structures were important histological risk factors.

Conclusion: Despite the fact that OTR develop more cSCC than immunocompetent patients, our results showed an incidence rate of metastases that is in line with the immunocompetent population. This study provides better insight in risk factors for metastases in OTR.



Standpunt voorschrijven dupilumab bij adolescenten (12-17 jaar) met constitutioneel eczeem

Domeingroep Allergie en eczeem en domeingroep Kinderdermatologie

ACHTERGROND

Dupilumab, een IL4 en IL13-receptorantagonist, is de eerste biologic die beschikbaar is gekomen voor de behandeling van constitutioneel eczeem (CE). [1] Dupilumab wordt sinds januari 2018 vergoed voor de behandeling van volwassen CE-patiënten die onvoldoende reageren op lokale therapie en therapiefalen hebben op ten minste één oraal immunosuppressivum (gebruik minimaal 4 maanden). [2] Sinds september 2019 is dupilumab ook beschikbaar voor de behandeling van adolescenten met ernstig eczeem (12-17 jaar).

Dit standpunt is tot stand gekomen uit de samenwerking van de domeingroep Allergie en eczeem en de domeingroep Kinderdermatologie en bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van dupilumab aan adolescenten met CE.

AANBEVELINGEN

• Indicatiestelling

Dupilumab is geïndiceerd voor kinderen met CE van 12-17 jaar, die onvoldoende respons hebben op intensieve lokale therapie die gepaard is gegaan met goede instructie en begeleiding, of wanneer het niet mogelijk is de lokale therapie af te bouwen naar een veilig onderhoudsschema conform de Leidraad Dermatocorticosteroiden. Dit is de populatie adolescenten die behandeld wordt of in aanmerking komt voor systemische immunosuppressieve/immuno-modulerende therapie. [3]

• Start behandeling in expertisecentra

De domeingroepen Allergie en eczeem en Kinderdermatologie adviseren indicatiestelling en start van dupilumab bij adolescenten te beperken tot gespecialiseerde centra voor de behandeling van constitutioneel eczeem bij kinderen, te weten de afdeling dermatologie van het UMC Amsterdam (locatie AMC), UMC Utrecht (WKZ), Erasmus MC, UMC Groningen en Radboudumc Nijmegen.

• Registratie in landelijk register

De domeingroepen Allergie en eczeem en Kinderdermatologie adviseren om de kinderen, die starten met dupilumab op te nemen in één van de landelijke registers, te weten BioDay (www.bioday.nl) of TREAT NL (www.treatregister.nl).

• Follow up

De vervolgbehandeling vindt, mede in verband met het opbouwen van ervaring in het afbouwen van de dosering, bij voorkeur plaats in een van de bovengenoemde CE-centra, om middels goede registratie in één van de landelijke registers

meer ervaring op te doen (ook met het afbouwen van de dosering) en meer data te verzamelen over de behandeling van adolescenten met dupilumab.

De behandeling kan ook na de periode van een jaar door de initieel verwijzende dermatoloog worden overgenomen, mits hij/zij dezelfde gegevens blijft aanleveren voor de landelijke registratie. Gelijktijdige behandeling perifeer en academisch is DBC- en budget-technisch gezien niet mogelijk.

• Monitoring

Aangezien er nog weinig langetermijneffectiviteitsdata en veiligheidsdata zijn voor deze jonge groep patiënten is het advies eenvoudige laboratoriummonitoring uit te voeren en de kinderen intensief te monitoren met betrekking tot klinische scores, symptomen, kwaliteit van leven en bijwerkingen (cave oogklachten [4] en eosinofilie) conform de richtlijn Constitutioneel Eczeem voor volwassenen van de NVDV en de twee bovengenoemde landelijke registers.

• Geen toetsing

Door indicatiestelling en starten van de behandeling te centraliseren in de gespecialiseerde centra zijn de leden van de beide domeingroepen van mening dat de indicatie voor starten van dupilumab niet hoeft af te wijken van het label en dat er geen toetsing hoeft plaats te vinden. Het voorschrijven van dupilumab bij volwassenen is niet beperkt tot de gespecialiseerde centra CE. Om die reden zijn er een aantal centrum- en patiëntcriteria opgesteld voor het starten met dupilumab bij volwassenen. Door indicatiestelling en start van dupilumab bij kinderen te beperken tot de gespecialiseerde centra achten de domeingroepen deze toetsing niet noodzakelijk voor de start van dupilumab bij adolescenten.

ONDERBOUWING

Constitutioneel eczeem in de leeftijdsgroep 12-17 jaar is bij het merendeel van de patiënten goed te behandelen met lokale therapie, mits er voldoende tijd en energie geïnvesteerd wordt in voorlichting en begeleiding. [5] Er is een kleine groep kinderen die in aanmerking komt voor systemische immunosuppressieve/immunomodulerende behandeling. [5] Verreweg het grootste deel van deze kinderen wordt momenteel behandeld in een gespecialiseerd centrum waar voldoende ervaring is met het gebruik van orale immunosuppressiva of biologics bij kinderen en die deelnemen aan één van de eerdere genoemde landelijke registers. Deze expertise is ons inziens noodzakelijk voor het stellen van de indicatie voor dupilumab en het opstarten van deze behandeling. Mede gezien het feit

dat de oogheelkundige bijwerkingen ook gerapporteerd zijn in de studies met dupilumab bij adolescenten met CE [6] is het raadzaam de behandeling ook in de gespecialiseerde centra te laten plaatsvinden. Door het opnemen van de kinderen, die behandeld worden met dupilumab, in één van de landelijke registers (BioDay of TREAT NL) zullen de komende jaren belangrijke effectiviteit- en veiligheidsdata beschikbaar komen.

Datum vaststelling: 18 december 2019.

LITERATUUR

1. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):130-9.
2. Ariëns LFM, Bakker DS, van der Schaft J, et al. Dupilumab in atopic dermatitis: rationale, latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018 May 11;9(9):159-70.
3. Simpson EL, de Bruin-Weller M, Flohr C, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;77(4):623-33.
4. Wollenberg A, Ariens L, Thureau S, et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep - Oct;6(5):1778-80.e1.
5. Irvine AD, Jones AP, Beattie P, et al. A randomized controlled trial protocol assessing the effectiveness, safety and cost-effectiveness of methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic eczema in children: the TREATment of severe Atopic eczema Trial (TREAT). *Br J Dermatol*. 2018 Dec;179(6):1297-1306.
6. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2019 Nov 6.

CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



© KWF Kankerbestrijding.

Lampionnenactie belicht kanker

29 december 2019 zijn in het Olympisch Stadion meer dan 23 duizend lampionnen in de vorm van een hart ontbrandt tijdens de actie Nederland geeft licht. Op iedere lampion staat de handgeschreven naam van iemand die geraakt is door kanker. Met de opbrengst van de lampionnenactie financiert KWF Kankerbestrijding vooruitgang om de kans op kanker te verkleinen, de kans op genezing te vergroten en de kwaliteit van leven te verbeteren van mensen met of na kanker. Achter elke lampion schuilt een ander verhaal: voor een dierbare die kanker heeft of heeft gehad, of iemand die aan de ziekte is overleden.

De verlichting van het hart werd uitgezonden op SBS 6. In de uitzending stond KWF samen met bekende artiesten, patiënten en hun naasten stil bij alle ontroerende verhalen achter de duizenden lampionnen.

KWF Kankerbestrijding organiseerde de lampionnenactie voor de vierde keer. Eerder werden de Afsluitdijk, het Middelpunt van Nederland (Lunteren) en Paleis Soestdijk verlicht door duizenden lampionnen.



Cosmetische zorg 2.0

K-P de Roos¹, R.E. Genders²

Met de totstandkoming van de profielerkenning cosmetisch arts en het kwaliteitskader cosmetische zorg is er een gelijkwaardig speelveld ontstaan.

INLEIDING

Het begon allemaal met toenemende aandacht voor cosmetische ingrepen in diverse televisieprogramma's. *'Naast de televisieprogramma's die laten zien wat allemaal mogelijk is om je uiterlijk te verfraaien en vooral succesverhalen belichten, was er de afgelopen tijd ook aandacht op televisie voor misstanden in de cosmetische sector. Van brandwonden op de huid opgelopen tijdens een laserbehandeling tot de schadelijke gevolgen van het gebruik van sommige typen fillers bij bilvergrotingen.'* Dit schrijft de toenmalige minister van VWS, Edith Schippers, in een brief aan de Tweede Kamer in 2015. Er kwamen steeds meer meldingen binnen van complicaties na gebruik van injectables en vooral zogenaamde permanente fillers. Daarbij bleek dat wanneer er klachten optraden het voor de klant niet altijd duidelijk was tot wie men zich moest wenden. Ook was niet altijd helder welke kwalificaties de zorgverleners al dan niet konden aantonen. Naast gespecialiseerde klinieken waren er immers ook artsen van velerlei pluimage zoals basisartsen, huisartsen, verzekeringsartsen die met een koffer onder de arm naar schoonheidssalons afreisden om klanten te behandelen. Daarop aangesproken, wilde de minister orde op zaken stellen in de cosmetische sector.

NVCG

In eerste instantie liet de minister het aan 'het veld' over om te komen tot kwaliteits- en opleidingseisen. Daartoe verleende de minister in december 2014 een subsidie aan de Nederlandse Vereniging voor Cosmetische Geneeskunde (NVCG) voor de ontwikkeling van scholingsmodules voor cosmetische ingrepen, wat uiteindelijk leidde tot de opleiding cosmetisch arts KNMG.

PROFIELARTS KNMG

Separaat van het traject te komen tot een kwaliteitskader voor de cosmetische zorg liep er een aanvraag voor een profielerkenning cosmetische geneeskunde. [1] Een 'profiel' is gedefinieerd als 'een deelgebied van de geneeskunde, een verdieping van het deskundigheidsniveau van de arts (nog) niet leidend tot het deskundigheidsniveau van een specialisme.' Sinds 1 juli 2019 is het profiel cosmetische geneeskunde erkend binnen de KNMG, uitgaande van een 2-jarige erkende opleiding. Dat betekent overigens niet dat de publiekrechtelijke bescherming

hetzelfde is als die van arts of dermatoloog. Om profieltitels enige bescherming te kunnen bieden, worden deze als privaatrechtelijke titel beschermd. Daarvoor dient het profiel bij het Merkenbureau BeNeLux te worden gedeponeerd als woordmerk van de KNMG. De titel wordt dan 'cosmetische arts KNMG'. Het onrecht voeren van deze titel is daarmee niet strafbaar, maar men kan wel door de beroepsgroep voor de rechter worden gedaagd.

NSEG

Ook stelde VWS een subsidie beschikbaar voor de ontwikkeling van een kwaliteitskader, multidisciplinaire richtlijnen en reclamenormen voor de cosmetische geneeskunde. Deze subsidie ging naar de Nederlandse Stichting Esthetische Geneeskunde (NSEG), die in 2014 bestond uit verschillende verenigingen (NVDV, KVKNO, NOG, NVMKA, NVPC, NVCG, NVVCC), alle actief binnen het werkveld van de cosmetische geneeskunde. In de NSEG is de basis gelegd voor de totstandkoming van het multidisciplinaire Kwaliteitskader Cosmetische Geneeskunde.

KWALITEITSKADER COSMETISCHE ZORG

Nadat de NSEG tevergeefs een aantal jaren poogde te komen tot een kwaliteitskader Cosmetische Zorg nam het Zorginstituut in mei 2017 de coördinerende rol op zich en bundelden de wetenschappelijke verenigingen binnen de FMS en de NVMKA hun krachten. Vervolgens is door partijen gewerkt aan het kader en leek het erop dat eind 2018 overeenstemming haalbaar was. Helaas trok de NVCG een dag na de laatste vergadering alsnog de stekker uit deze overeenkomst. Dit leidde ertoe dat het Zorginstituut haar doorzettingsmacht ging gebruiken om het kwaliteitskader in de uiteindelijke vorm afgelopen november te publiceren. Daarmee zijn er kaders geformuleerd binnen welke de cosmetische zorg in Nederland dient te worden uitgevoerd. Kaders niet alleen wat betreft de eisen te stellen aan zorgverleners maar, zeker zo belangrijk, de eisen die men aan instellingen stelt. Die eisen komen overeen met de eisen voor ZBC's. Het valt te verwachten dat de IGJ actief hierop zal toezien.

Er is echter nog een heet hangijzer. Het lukte in dit gehele traject maar niet om een gezamenlijk standpunt in te nemen

¹ Dermatoloog, Dermapark Uden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC en Roosevelt Kliniek, Leiden



Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Kijk uit. Jezelf mooier maken kan lelijk uitpakken.

Een geslaagde ingreep begint bij een goede arts.

Als je een cosmetische ingreep wilt ondergaan ben je zelf verantwoordelijk voor het afwegen van de risico's. Waar kun je op letten?

- Verdiep je in de vaardigheid van jouw arts voor de specifieke behandeling die je wenst te ondergaan. Heeft jouw arts zich daartoe voldoende bijgeschoold? Verricht de zorgverlener de ingreep met regelmaat? Vraag ook naar patiënttevredenheid en complicaties.
- Zorgverleners moeten jou met een vraag over een cosmetische ingreep informeren en wijzen op de risico's en alternatieven van een cosmetische ingreep.

Meer informatie over dit onderwerp?
www.jezelfmooiermaken.nl



Kijk uit. Jezelf mooier maken kan lelijk uitpakken.
Een geslaagde ingreep begint bij een goede arts.



ten aanzien van een aantal bekwaamheidseisen. Dat komt deels omdat het wettelijk niet mogelijk is bepaalde vaardigheden voor te behouden aan alleen medisch specialisten. Het Zorginstituut heeft dit onderdeel wel op de meerjarenagenda geplaatst.

RECLAME CODE

De door de NSEG ontwikkelde Code medische Cosmetische Behandelingen door Artsen (CCBA) is per 15 oktober 2018 in de Nederlandse Reclame Code opgenomen. Deze code geldt voor alle artsen, medisch cosmetische praktijken en klinieken, die reclame maken voor medische cosmetische behandelingen. Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de slogan (met bijbehorend beeldmerk) laten ontwikkelen: "Kijk uit. Jezelf mooier maken kan lelijk uitpakken. Een geslaagde ingreep begint bij een geschikte arts". Slogan en beeldmerk zijn onderdeel van de CCBA en terug te vinden op de NVDV website.

Met de totstandkoming van de profilerkenning cosmetisch arts en het kwaliteitskader cosmetische zorg is er een gelijkwaardig speelveld ontstaan. Het zal voor artsen lastig zijn om een keer per maand en op iedere hoek van de straat injectables toe te passen. Daarbij is vooral de patiënt maar toch ook de cosmetisch geïnteresseerde dermatoloog gebaat.

LITERATUUR

1. <https://www.knmg.nl/opleiding-herregistratie-carriere/cgs/regelgeving/cosmetische-geneeskunde.htm>

CORRESPONDENTIEADRES

Kees-Peter de Roos

E-mail: kpdr@dermapark.nl



Commissie Praktijkvoering presenteert werkinstructies

Bureau NVDV | Fotografie: Shutterstock

Het afgelopen jaar inventariseerde de commissie Praktijkvoering via een enquête of er behoefte is aan voorbeelden voor gestandaardiseerde protocollen/werkwijzen vanuit de NVDV. Die behoefte bleek er te zijn (103 dermatologen van de 116 respondenten reageerden hierop positief). Vervolgens ging de commissie aan de slag.

De commissie selecteerde op basis van bestaand materiaal werkinstructies voor een zestal onderwerpen. Alle werkinstructies zijn opgesteld volgens een vast stramien. Deze eerste selectie werkinstructies zijn eind 2019 geplaatst op de beschermde website voor leden (bij het forum). Tijdens de ALV op 22 november introduceerde commissievoorzitter K-P de Roos de plannen en de werkwijze. De commissie bestaat daarnaast uit Menno Gaastra, Caroline Haenen, Bert Oosting en Ingrid Zonneveld. De ondersteuning vanuit het bureau komt van Kim Geelen en Jannes van Everdingen. De redactie vroeg Ingrid Zonneveld, dermatoloog in Tergooi, naar haar motieven om zitting te nemen in deze commissie. “Toen de vraag voor interesse in deze commissie voorbijkwam, was ik meteen geïnteresseerd. Dat komt omdat wij in onze maatschap dermatologie in Tergooi veel bezig zijn geweest met het maken van werkafspraken dan wel protocollen, en ik weet dus uit ervaring hoe veel tijd dat in beslag kan nemen. Het is eigenlijk gekkenwerk dat elke praktijk steeds opnieuw zelf weer het wiel moet uitvinden, terwijl we elkaar zo goed kunnen helpen door het gezamenlijk te doen. Kennis delen is een groot goed.”

DOELSTELLING

Op de vraag “Wat hoopt de commissie te bereiken?” antwoordt Zonneveld drieledig. “Allereerst dermatologen faciliteren bij het maken van werkinstructies, analoog aan de succesvolle structuur die de huisartsen al jaren gebruiken. Daarnaast hopen wij bij te dragen aan meer uniformiteit in de manier van werken binnen de NVDV, op basis van de NVDV-richtlijnen. Ook denken wij houvast te bieden bij onderwerpen waar-

over onduidelijkheid/discussie bestaat over de beste manier van werken.”

Zij vervolgt: “Door het streven van de NVDV en deze commissie naar meer uniforme werkwijzen op hoofdlijnen zal de uitstraling van het specialisme dermatologie professioneler worden. Als men overal in het land op dezelfde wijze werkt, geeft dat vertrouwen en laat dat zien dat dermatologen binnen de beroepsgroep veel samenwerken. Dat geldt voor onze cliënten maar ook voor onze positie in de richting van andere medisch specialismen. Uiteraard zonder dat de *couleur locale* per se moet verdwijnen, want het moet nu ook weer niet overal verworden tot een strakke eenheidsworst. Daarom proberen we in deze commissie in de werkinstructies voldoende ruimte te laten voor lokale interpretatie.”

Vormen de werkinstructies een hulpmiddel of zijn het voorschriften?

“Deze werkinstructies vormen niet meer dan een blauwdruk. De commissie hoopt dat elke praktijk/maatschap hier kritisch naar kijkt, eigen aanpassingen maakt en ze daarna doorvoert in de eigen praktijk. De commissie nodigt daarom dermatologen nadrukkelijk uit verbeterpunten, nieuwe onderwerpen en zelf werkinstructies aan te dragen. Juist deze interactie tussen de leden en de commissie levert naar we hopen, steeds betere documenten op die we aan alle leden beschikbaar kunnen stellen.”

CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



Het zorgsysteem lijkt soms wel een doolhof. Goede en praktische werkinstructies kunnen een leidraad vormen om de weg te vinden.



Consultkaarten binnen de dermatologie

Ph. Spuls

Samen beslissen, oftewel Shared Decision Making (SDM), wordt met toenemende mate geïmplementeerd binnen de gezondheidszorg. De essentie van SDM is patiënten voorzien van evidence-based informatie en hun persoonlijke voorkeuren te betrekken in de gezamenlijke besluitvorming. Op deze manier zijn patiënten beter geïnformeerd en kunnen arts en patiënt samen een weloverwogen keuze maken voor de best passende behandeling.

Om artsen binnen de dermatologie te ondersteunen tijdens het proces van SDM zijn er verschillende hulpmiddelen ontwikkeld waaronder consultkaarten voor atopisch eczeem en psoriasis. Atopisch eczeem en psoriasis zijn twee huidaandoeningen met een grote verscheidenheid aan behandelmogelijkheden. Dit kan leiden tot uitgebreide consultvoering en verwarring bij patiënten over wat de beste keuze is. Hierdoor zijn deze twee huidziekten expliciet geschikt voor SDM.

OVERZICHT BEHANDELINGEN

De consultkaarten zijn gericht op de verschillende behandelingen van atopisch eczeem en psoriasis. Ze zijn zo vormgegeven dat patiënten een helder overzicht hebben van de behandelkeuzes inclusief de voor- en nadelen. Voor atopisch eczeem is er een consultkaart die alle topische behandelingen, lichttherapieën en systemische behandelingen als groep bespreekt en een tweede consultkaart die de verschillende systemische behandelingen bespreekt (ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycophenolaat en prednison). Het doel voor in de toekomst is om de consultkaart systemische behandelingen voor atopisch eczeem te updaten in verband met de inmiddels ontstane mogelijkheid van het voorschrijven van dupilumab. Voor psoriasis is er een eerste consultkaart ontwikkeld specifiek gericht op de eerste biologics (adalimumab, etanercept, secukinumab, ustekinumab en infliximab) en apremilast. Een tweede consultkaart is nu bijna gereed voor de verschillende systemische behandelingen (acitretine, ciclosporine, methotrexaat en fumarzuur). Daarnaast zouden wij graag consultkaarten willen ontwikkelen voor psoriasis gericht op topische-, licht- en systemische therapieën en een tweede deel van de nu ook beschikbaar gekomen biologics inclusief small molecules. Alle consultkaarten zijn bedoeld voor gebruik door volwassen patiënten. Op de consultkaarten staat per behandeling aangegeven hoe het middel te gebruiken is, hoe snel en wat voor effect het op de klachten heeft, wat de meest voorkomende bijwerkingen zijn en wanneer ze niet gebruikt mogen worden (bijvoorbeeld bij zwangerschap). Deze vragen zijn opgesteld naar aanleiding van focusgroepen met patiënten en vragenlijsten binnen patiëntverenigingen. De consultkaarten zijn online op www.consultkaart.nl te vinden en kan men zelf printen. Op deze manier kunnen dermatologen ze tijdens het consult bespreken of aan de patiënt meegeven naar huis.

Ons doel is niet het ontwikkelen van de consultkaarten sec; consultkaarten zijn overzichtelijke hulpmiddelen voor de dagelijkse praktijk. De consultkaarten sluiten nauw aan bij de NVDV-richtlijnen alsook bij de patiëntenfolders van de NVDV. Richtlijn, folder en consultkaart versterken elkaar. Zo ontstaat samenhang binnen het kwaliteitsbeleid van de NVDV.

TEST CONSULTKAARTEN IN DE PRAKTIJK!

In dit nummer van het NTvDV sluiten we de drie tot op heden ontwikkelde consultkaarten bij. Gebruik ze vooral in de dagelijkse praktijk van de spreekkamer. En laat ons uw ervaringen weten alsook suggesties ter verbetering (via secretariaat@nvdv.nl).

INITIATIEF EN ONTWIKKELING

Het initiatief voor Nederlandse consultkaarten komt vanuit de FMS en Patiëntenfederatie Nederland.

De *consultkaarten atopisch eczeem* zijn ontwikkeld namens de NVDV en Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE). De projectgroep bestond uit dr. R. Tupker, drs. F.M. Vermeulen, drs. D. v.d. Veen, F. Das, H. Blaauwbroek, R. Kranenbrug MSc, J. v.d. Kraan MSc, S. Snoeijs MSc en T. Geltink MSc o.l.v. prof. dr. Ph. Spuls. De consultkaarten eczeem zijn gebaseerd op de Nederlandse richtlijn Eczeem 2014. [1] De *consultkaart psoriasis* is ontwikkeld namens de NVDV en Huidpatiënten Nederland. De projectgroep bestond uit drs. G. v.d. Kraaij, F. Das, H. Blaauwbroek, R. Kranenbrug MSc, J. v.d. Kraan MSc, S. Snoeijs MSc en dr. A. Bijlsma-Rutte o.l.v. prof. dr. Ph. Spuls. De consultkaart psoriasis is gebaseerd op de huidige Nederlandse Richtlijn Psoriasis 2017. [2] De consultkaarten zullen regelmatig een update moeten krijgen als zich nieuwe inzichten voordoen.

LITERATUUR

1. NVDV Richtlijn Constitutioneel Eczeem 2014. NVDV: Utrecht.
2. van der Kraaij GE, Balak DMW, Busard CI, van Cranenburgh OD, Chung Y, Driessen RJB, et al. Highlights of the updated Dutch evidence- and consensus-based guideline on psoriasis 2017. *Br J Dermatol.* 2019;180(1):31-42.

CORRESPONDENTIEADRES

Phyllis Spuls

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Dermatoloog en hoogleraar Evidence-based dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC; namens de projectgroep consultkaarten



Keuzehulp Psoriasis Systemische Medicatie

Ph. Spuls

Samen beslissen, oftewel Shared Decision Making (SDM), wordt met toenemende mate geïmplementeerd binnen de gezondheidszorg. De essentie van SDM is patiënten voorzien van evidence-based informatie en hun persoonlijke voorkeuren te betrekken in de gezamenlijke besluitvorming. Op deze manier zijn patiënten beter geïnformeerd en kan men samen een weloverwogen keuze maken voor de best passende diagnostische test of behandeling. Om artsen binnen de dermatologie te ondersteunen tijdens het proces van SDM zijn er verschillende hulpmiddelen ontwikkeld. Daartoe behoort een *Keuzehulp Psoriasis*.

De Keuzehulp Psoriasis is een online website die patiënten met psoriasis gaat ondersteunen in het maken van een keuze voor systemische medicatie. Patiënten hebben aangegeven dat dit het keuzemoment is waarbij zij de meeste behoefte hebben aan gezamenlijke besluitvorming. Uit onderzoek blijkt dat keuzehulpen leiden tot een verbetering van kennis van patiënten, er minder sprake is van beslissingsambivalentie (decisional conflict) en men een betere inschatting maken van de consequenties van een behandeling. [1]

ONDERDELEN EN VOORKEUREN

De Keuzehulp Psoriasis bestaat uit de volgende onderdelen:

- Algemene informatie over de inhoud en de voordelen van de keuzehulp.
- Informatie over de ziekte psoriasis met additionele beschrijvende plaatjes.
- Korte informatie over de verschillende behandelopties waaronder de keuze voor niet-behandelen, gezonde leefstijl, huidverzorging en topische en lichttherapie.
- Sociodemografische vragenlijst en behandel voorgeschiedenis.
- Uitgebreide informatie omtrent de verschillende systemische behandelingen (methotrexaat, fumaraten, ciclosporine, acitretine, apremilast en biologics) inclusief de eigenschappen en voor- en nadelen.

Daarnaast is er de mogelijkheid voor patiënten de behandelingen te rangschikken naar eigen persoonlijke voorkeur. Dit overzicht kan de patiënt printen en meenemen naar het besluitvormingsconsult.

Patiënten kunnen de Keuzehulp Psoriasis voorafgaand aan het consult thuis doorlopen door middel van eigen inlogcodes. Artsen nemen voor het besluitvormingsconsult de ingevulde keuzehulp door en krijgen zo meer inzicht in de persoonlijke voorkeuren van de patiënt.

De Keuzehulp Psoriasis is ontwikkeld namens de NVDV en tot stand gekomen in samenwerking met drs. G.E. van der Kraaij (arts-onderzoeker), dr. E.M. Baerveldt (dermatoloog), drs. P. Smeets (arts-assistent dermatologie), Psoriasispatiënten Nederland bestaande uit I. van Ee en G. Tafuni en PATIENT+ bestaande uit dr. M.C.S. Boshuizen, dr. D. Determann en dr. T. Teunis o.l.v. prof. dr. Ph. Spuls. PATIENT+ is een organisatie die gespecialiseerd is in de ontwikkeling van keuzehulpen.

De Keuzehulp Psoriasis is gebaseerd op de Nederlandse Richtlijn Psoriasis 2017 en zal regelmatig een update moeten krijgen als zich nieuwe inzichten voordoen. [2]

LITERATUUR

1. Stacey D, Legare F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD001431.
2. van der Kraaij GE, Balak DMW, Busard CI, van Cranenburgh OD, Chung Y, Driessen RJB, et al. Highlights of the updated Dutch evidence- and consensus-based guideline on psoriasis 2017. *Br J Dermatol.* 2019;180(1):31-42.

CORRESPONDENTIEADRES

Phyllis Spuls

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Dermatoloog en hoogleraar Evidence-based dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC; namens de projectgroep keuzehulpen



Bert Oosting

Fotografie: Suzanne van de Kerk

Hij was een monument binnen het bestuur: geen van de huidige bestuursleden zat zo lang in het bestuur als secretaris Bert Oosting. 'Zeg maar' een kennismaking met de man die in november 2019 aftrad, waarbij de woorden 'zeg maar' bewust zijn gekozen, omdat het bekende stopwoordjes van hem zijn.

Hoe kijkt u terug op uw bestuursperiode?

"Ik nam de functie van secretaris destijds over van Colette van Hees, onze huidige voorzitter. Daarmee is voor mij gevoelsmatig de cirkel rond. Het was ook prettig samen te werken met de verschillende bestuursleden en te proeven van de voorzittersstijl van de diverse voorzitters."

"De rol van het bestuur is en blijft belangrijk. Een voorbeeld is het stopzetten van de subsidiegelden voor de visitaties, waarna het bestuur samen met de leden zijn uitgekomen op het huidige vergoedingsmodel. Het bijzondere van onze vereniging is dat we er altijd samen weten uit te komen." Hij memoreert ook "de grote inzet van de domeingroepen, de tomeloze energie van de directie, en de servicebereidheid en inzet van het bureau, met voorop Lies Rijkse als de grote organisator en bewaker van deadlines en agenda's."

Wat zijn de eigenschappen van een goede secretaris?

"Mijns inziens vooral van een niet al te volle persoonlijke agenda en goed benaderbaar zijn. Eigenlijk ben je als secretaris een manusje van alles, iemand die als vliegende keepl inspringt waar dat nodig is." Een pragmatische eis: "Het helpt een typediploma te hebben om met tien vingers te kunnen typen!"

Wat is uw advies aan dermatologen die een bijdrage willen leveren aan de vereniging?

"Als beginnend dermatoloog had ik veel profijt van de verschillende documenten van de NVDV, zoals het normenrapport, en later van de richtlijnen en standpunten. Met de standpunten van de vereniging sta je als maatschap nu eenmaal sterker. Door deel te nemen aan het bestuur, domeingroepen of commissies heb je de informatie uit de eerste hand en kun je van daaruit handelen. Ik kan iedereen aanraden een tijdlang mee te draaien in een werkgroep of commissie. Het verrijkt je horizon."

Wat zijn de kernwaarden van een goede dermatoloog?

"Eerst en vooral het goed kunnen coachen van de patiënten omdat het veelal om chronische aandoeningen gaat. Een luisterend oor hebben en weten wanneer iemand er doorheen zit en extra therapie en begeleiding nodig heeft. Zoals bijvoorbeeld de inzet van lichttherapie bij een exacerbatie van eczeemklachten."

OPLEIDINGSHART

"De samenwerking met doktersassistenten en huidtherapeuten is zeer belangrijk. Een dermatoloog kan niet alles alleen doen. Het doorschuiven van werkzaamheden naar doktersassistenten, zoals de afname van biopten, helpt enorm. Door hen hierin op te leiden, worden zij bekwaam en bevoegd om de handelingen te mogen uitvoeren. Die uitbreiding van werkzaamheden met eigen verantwoordelijkheid zorgt ervoor dat de doktersassistenten met veel plezier werken op de poli dermatologie. Ook huidtherapeuten kunnen van dienst zijn, via bijvoorbeeld



"Eigenlijk ben je als secretaris een manusje van alles."

chemische peelings bij acne. Belangrijk in het onderwijs aan huidtherapeuten is wel dat dermatologen duidelijke kaders aangeven over wanneer zij moeten doorverwijzen." "Het onderwijs aan doktersassistenten alsook aan schoonheidsspecialisten vindt eenmaal per jaar op Curaçao plaats, in samenwerking met Carla Uppelschoten. De locatie is prachtig, al is het lastig dat het zonnige weer blijft lonken vanuit de opleidingszaal."

"Het onderwijs aan doktersassistenten gebeurt daarnaast het hele jaar door in de ziekenhuizen."

"In de spaarzame vrije tijd lees ik graag science-fiction, zwem ik regelmatig met een vriendenclub in het *De Mirandabad* en, als het lukt, dan duik ik op Curaçao." Het aantal pk in zijn leven schreefde Oosting terug: "Mijn motor staat alweer een tijdje in de garage. Naar mijn werk rijd ik zoveel mogelijk met mijn speedpedelec. Dat ritje van dertig kilometer zorgt ervoor dat ik als Groninger toch weer eens wat koeien en paarden in de weilanden zie staan en kan uitwaaien na een drukke poli." Zijn guilty pleasure: "Na afloop van de vergadering van de Raad Kwaliteit als beloning een frikandel speciaal oppeuzelen in de cafetaria in Reigersbos."

Waar mogen ze u voor wakker maken?

"Een nachtdruk in de Waddenzee met lichtgevende zeevonk. Prachtig om de lantaarn uit te doen en onder water de zeevonk te zien oplichten." "Mijn partner komt uit Brazilië. Van hem leerde ik dat niet alle afspraken op een exact tijdstip hoeven te gebeuren. Anderzijds leerde hij dat sommige afspraken wel op een afgesproken moment moeten plaatsvinden. Onze gemeenschappelijke taal is een mengelmoesje van Nederlands, Engels en Portugees dat bij vrienden kan leiden tot een bijkans Babylonische spraakverwarring. De Portugezen en Brazilianen in mijn polikliniek zijn echter blij dat ze klachten in hun eigen taal kunnen uitleggen."

Wat doet u als vrienden of bekenden en raar plekje willen tonen?

"Als dermatoloog ontkom je daar niet aan. Voordat ik kan roepen: 'Ga maar naar de huisarts' zijn de armen, benen en billen al ontbloot en dan is het toch de beroepsdeformatie dat ik al wat mogelijke diagnoses oplepel voordat ik er zelf erg in heb." Hij weet hoe het leven is met een huidaandoening: "Sinds een aantal jaren heb ik vitiligo, waar ik na aanvankelijke therapie weinig meer aan doe, omdat de huidafwijkingen binnen een paar maanden weer uitgebreider terugkwamen. Het helpt echter als ik patiënten tijdens het spreekuur kan laten zien dat het bij sommige huidaandoeningen nuttig kan zijn de aandoening te accepteren. 'Niets doen' is bij sommige huidziekten dus ook een keuze."

DERMATOLOGENDAGEN

19-20 MAART 2020, DILIGENTIA, DEN HAAG



PROGRAMMA

DONDERDAG 19 MAART 2020

08.45 **Ontvangst en registratie**

09.25 **Welkom**

Prof. Dr. Tamar Nijsten, Erasmus MC, Rotterdam

Oncologie

Voorzitters: Klara Mosterd / Remco van Doorn

- 09.30 Adjuvante therapie bij stadium 2 melanoom
Dr. A. (Astrid) van der Veldt, Erasmus MC, Rotterdam
- 09.50 Veiligheid zonnebrandmiddelen
Dr. N. (Nicole) Kukutsch, LUMC, Leiden
- 10.10 Complexe basaalcelcarcinomen: het belang van genetisch onderzoek voor de behandeling
Dr. K. (Klara) Mosterd, MUMC+, Maastricht
- 10.30 Huidkankerzorg in de eerste lijn
Dr. M. (Marlies) Wakkee, Erasmus MC, Rotterdam en Dr. J.A.H. (Just) Eekhof, LUMC, Leiden

11.00 Koffiepauze

Venereologie

Voorzitters: Maureen Jonker / Errol Prens

- 11.30 Biomedische interventies ter voorkoming van HIV
Prof. Dr. H.J.C. (Henry) de Vries, Amsterdam UMC
- 11.50 Condylomata van binnen en van buiten, to treat or not to treat
Prof. Dr. E.P. (Errol) Prens, Erasmus MC, Rotterdam
- 12.10 HPV vaccinatie: toelichting op de nieuwe richtlijn van de Gezondheidsraad
Prof. Dr. G. (Gemma) Kenter, Amsterdam UMC
- 12.30 Genitale ulcera in Nederland en de rest van de wereld
Dr. A.A. (Arjan) Hogewoning, Medical University of Bahir Dar, Ethiopië

13.00 Lunchpauze

Beestjes

Voorzitters: Irma Wisgerhof / Patrick Zeeuwen

- 14.00 Microbioom van de huid
Prof. dr. H. (Hauke) Smidt, Universiteit Wageningen
- 14.20 Het microbioom als target voor behandeling
Drs. J. (Jill) de Wit, Erasmus MC, Rotterdam
- 14.35 What's new in Scabies
Prof. Dr. O. (Olivier) Chosidow, Hôpital Henri-Mondor, Creteil (Parijs), Frankrijk
- 15.05 What's new from the NVED in 25 minutes
Dr. A.H. (Antoni) Gostynski, MUMC+, Maastricht

15.30 Theepauze

16.00 **ALV NVDV**

17.00 **Borrel**

VRIJDAG 20 MAART 2020

08.30 **Ontvangst en registratie**

Inflammatoire dermatosen

Voorzitters: Deepak Balak / DirkJan Hijnen

- 09.00 Update Eczeem
Dr. M.L. (Marie-Louise) Schuttelaar, UMCG, Groningen
- 09.20 Kliniek en histopathologie van lichen planopilaris
Drs. M.V. (Markus) Starink, Amsterdam UMC
- 09.45 What's new in lupus
Drs. C.J.G. (Koos) Sanders, UMC Utrecht
- 10.05 Nieuwe ontwikkelingen in psoriasis
Prof. Dr. E.M.G.J. (Elke) de Jong, Radboudumc, Nijmegen

10.30 Koffiepauze

Cosmetiek

Voorzitters: Loek Habbema / Tjinta Brinkhuizen

- 11.00 The genetics of skin ageing (NVED)
Dr. D. (David) Gunn, Unilever, UK
- 11.30 Facial rejuvenation
Dr. J.A. (Jonathan) Kadouch, Mohsklinieken, Amsterdam
- 11.50 Tips & tricks van lipofilling
Dr. L. (Loek) Habbema, Medisch Centrum 't Gooi, Hilversum
- 12.10 Complicaties bij fillers
Drs. P. (Peter) Velthuis, Erasmus MC, Rotterdam

12.30 Lunchpauze

Afsluitend blok

Voorzitters: Tamar Nijsten / Marieke Bolling

- 13.30 What's new from the NVDV
Dr. M. (Marieke) Bolling, UMCG, Groningen
- 14.00 Breaking news NVED 1
- 14.15 Breaking news NVED 2
- 14.30 Keynote: Kritische reflectie op toekomst van gezondheidszorg
C.J.G. (Chris) Oomen

15.00 Afsluiting

TOT 2 FEBRUARI 2020 INSCHRIJVEN MET 50% KORTING!

Voor verdere informatie en inschrijving: www.congresscare.com