



# Innovations in psoriasis: focus on noninvasive techniques and personalized management

M.J. Schaap

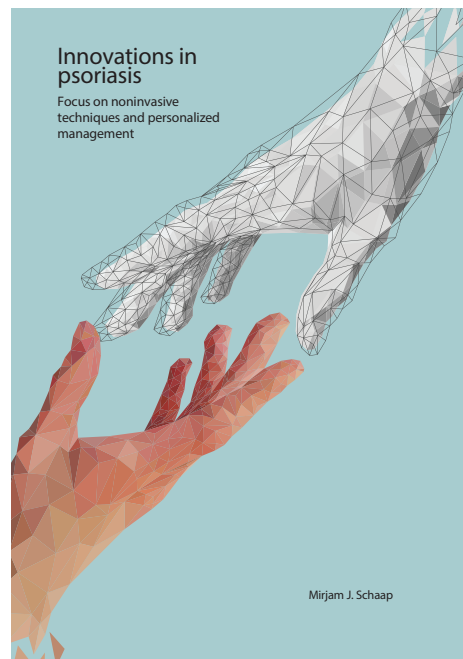
Op 26 oktober 2022 promoveerde Mirjam Schaap aan de Radboud Universiteit Nijmegen op haar proefschrift getiteld: *Innovations in psoriasis: focus on noninvasive techniques and personalized management*. Haar promotoren waren prof. dr. E.M.G.J. de Jong (dermatoloog en afdelingshoofd, Radboudumc) en prof. dr. E.H. van den Bogaard (hoofd laboratorium experimentele dermatologie, Radboudumc). Haar co-promotor was dr. M.M.B. Seyger (dermatoloog, Radboudumc). De belangrijkste inzichten worden beschreven in dit artikel.

Dit proefschrift is erop gericht om middels het gebruik van innovatieve en non-invasieve technieken de behandelstrategie voor patiënten met psoriasis te personaliseren, het ziektebeloop te voorspellen en de ziekteactiviteit objectief te monitoren. Concreet hebben we getracht het ziektebeloop te voorspellen door op niet-invasieve wijze de perfusie in de huid te meten en hebben we potentiële biomarkers gezocht door het non-invasief meten van huidoppervlakte eiwitten. De ziekte ernst van de psoriasis hebben we met een *deep learning* algoritme automatisch bepaald op basis van foto's. Tot slot werd door literatuur- en vragenlijstonderzoek inzicht verkregen in (leeftijdsgelateerde) behandelbehoeften van psoriasispatiënten.

## PERFUSIE BEELDVORMING

Veranderingen van de microvasculatuur en angiogenese zijn belangrijke factoren in de pathogenese van psoriasis plaques. Deze microvasculaire veranderingen, waaronder dilatatie van capillairen in de papillaire dermis, gaan gepaard met een verhoogde perfusie in de huid. Er is aangetoond dat deze microvasculaire veranderingen al optreden voordat een psoriasis plaque zichtbaar is met het blote oog. Non-invasieve perfusie beeldvorming zou daarom informatie kunnen geven over de ziekteactiviteit en zou de toekomstige uitbreiding van psoriasis plaques kunnen voorspellen. In de hieronder beschreven onderzoeken hebben wij de *Handheld Perfusion Imager* (HAPI) gebruikt, een *laser speckle contrast perfusion imager* ontwikkeld door de Biomedical Photonic Imaging group van de Universiteit Twente. Dit apparaat brengt de perfusie van de huid in beeld zonder de huid aan te raken.

Wij gebruikten de HAPI in een exploratieve studie bij volwassen patiënten met instabiele psoriasis. Wij vervolgden alle psoriasisplekken op één extremiteit gedurende 8 weken, waarbij iedere twee weken metingen met de HAPI plaatsvon-



den. De HAPI bleek patiëntvriendelijk en bruikbaar in klinisch onderzoek. Een verhoogde perilesionale doorbloeding en (in mindere mate) een inhomogene doorbloeding van de psoriasis plaque bleken voorspellend voor het optreden van (subtiele) uitbreiding van deze psoriasis plaque na twee weken. Indien zowel verhoogde perilesionale doorbloeding als een inhomogene lesionale doorbloeding aanwezig waren, was de kans 72.8% dat de psoriasisplek in de komende twee weken zou uitbreiden. In een post-hoc analyse bleef de predictieve waarde van verhoogde perilesionale doorbloeding ook aanwezig over een periode van zes weken.

Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie Radboudumc, Nijmegen

In voorgenoemd onderzoek werd de HAPI gebruikt op een statief. *Handheld* metingen zouden echter het gebruiksgemak van de HAPI in de dagelijkse praktijk vergroten. Een belangrijke uitdaging hierbij zijn bewegingsartefacten, die naast vervaging van perfusieafbeeldingen kunnen zorgen voor een artificieel hogere perfusie. In een vervolgstudie hebben we onderzocht of *handheld* metingen vergelijkbaar waren met metingen verricht op een statief. Beide metingen werden vlak na elkaar verricht op dezelfde psoriasis plaque in meerdere patiënten. Door accurate analyse en nabewerking toonden beide perfusieafbeeldingen visueel grote overeenkomsten, bijvoorbeeld ten aanzien van relatief hoger en lager doorbloedde gebieden in de psoriasis plaque. De gemiddelde perfusiewaarden waren echter wel (artificieel) hoger in *handheld* metingen.

Perfusiemetingen hebben de potentie om de uitbreiding van psoriasis plaques te voorspellen, voordat dit zichtbaar wordt met het blote oog. Hoewel deze uitbreiding vaak subtiel is over een relatief korte tijdsperiode van weken, is uitbreiding van een psoriasisplaque een teken van ziekte-instabiliteit. De HAPI zou in de dagelijkse praktijk een plaats kunnen hebben in het detecteren van ziekte-instabiliteit als dit klinisch niet goed te beoordelen is. Een vroege detectie van ziekte-instabiliteit kan tijdige behandeling vereenvoudigen en (dus) een exacerbatie voorkomen. Voorgenoemde resultaten dienen echter eerst in grotere cohorten met patiënten met een wisselende mate van ziekte-stabiliteit bevestigd te worden.

## HUIDOPPERVLAKTE EIWITTEN

*Biomarkers* geven objectieve informatie over ziektekenmerken of de effectiviteit van een behandeling. Huidoppervlakte eiwitten zijn een unieke bron van potentiële *biomarkers*, omdat ze non-invasief kunnen worden gemeten, direct ter plaatse van de huidziekte. De nieuwe *Transdermal Analysis Patch* (TAP) bestaat uit een *multiplex capture antibody microarray* op een kleine pleister. De TAP vergaart oplosbare huidoppervlakte eiwitten van een intact stratum corneum. Deze eiwitten worden vervolgens gekwantificeerd met een *spot-enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

Wij hebben TAP-metingen verricht in de dagelijkse praktijk bij kinderen met psoriasis. Kinderen ervoeren geen tot nauwelijks ongemak bij het plakken of eraf halen van de TAP-pleisters. Er werden significant verschillende concentraties IL-1RA, hBD-2, IL-8, VEGF, CXCL-1/2, IL-23, hBD-1, IL-22, CCL-27, IL-17A en IL-1 $\alpha$  gemeten in lesionale ten opzichte van de niet lesionale huid, ongeacht het gebruik van topische en/of systemische behandeling. Patiënten werden een jaar gevolgd, waaruit bleek dat de eiwitconcentraties binnen één patiënt en tussen patiënten sterk fluctueerden over de tijd. Er konden geen robuuste correlaties worden aangetoond tussen de eiwitconcentraties en de ernst van de psoriasis. Daarnaast werd de detectiecapaciteit van de TAP mogelijk gehinderd door de excessieve desquamatie van psoriasis plaques. Verrassend genoeg werden even hoge of zelfs hogere eiwitconcentraties gemeten in post-lesionale huid ten opzichte van lesionale huid, welke waarden tevens significant hoger waren ten opzichte van metingen in niet lesionale huid. Dit zou hypothetisch kunnen wijzen op de aanwezigheid van een *residual inflammatory scar*. Gezien



Mirjam Schaap ontvangt de bul van Elke de Jong.

het kleine aantal post-lesionale metingen is verder onderzoek hiernaar echter nodig. De detectiecapaciteit van de conventionele methode “tape strippen” bleek mogelijk groter dan de detectiecapaciteit van de TAP in een aanvullende studie bij volwassen psoriasispatiënten.

In de toekomst zouden non-invasieve biomarker metingen in de dagelijkse praktijk informatie kunnen verschaffen over het toekomstig ziektebeloop of de (toekomstige) respons op een behandeling bij psoriasispatiënten. Gezien de afwezigheid van correlatie tussen eiwitconcentraties en de ziekte-ernst en uitdagingen ten aanzien van de detectiecapaciteit, is het gebruik van de TAP in de dagelijkse praktijk bij psoriasispatiënten echter nog een brug te ver.

## GEAUTOMATISEERDE PASI SCORE

De *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) score wordt wereldwijd gebruikt in klinisch onderzoek om de ernst van psoriasis te meten en te monitoren. Op dit moment wordt de PASI score bepaald door inspectie en palpatie van de huid, waardoor de score tijdsintensief en subjectief is. Het automatiseren van de PASI score kan tijdsbesparend zijn en zorgen voor een objectievere score van de ziekte-ernst.

Wij hebben een convolutioneel neuraal netwerk (CNN), ofwel een kunstmatig intelligentie (*Artificial Intelligence*; AI) algoritme, toegepast om de PASI score automatisch te bepalen op basis van overzichtsfoto's van de huid. Deze foto's werden gestandaardiseerd genomen door een medisch fotograaf. Er werd een *single task learning approach* gebruikt, wat inhoudt dat aparte CNNs werden getraind voor elke PASI subscore (erytheem, desquamatie, induratie en aangedaan oppervlakte) in elke anatomische regio (armen, romp, benen). In totaal werden 5844 foto's gebruikt om de algoritmen te trainen en testen (80% training set, 20% test set). De prestatie van de CNNs werd tevens vergeleken met de prestatie van artsen voor het scoren van PASI subscores op basis van foto's. Ondanks dat we, voor AI begrippen, een relatief kleine database gebruikten om de CNNs te trainen, presteerden de CNNs even goed als art-

sen voor het scoren op basis van foto's. Voor de bepaling van het aangedane oppervlakte scoorde het CNN zelfs beter dan artsen. Het is de verwachting dat de prestatie van de CNNs verder toeneemt als de trainingsdata wordt uitgebreid. Deze resultaten laten de potentie zien van geautomatiseerde PASI scores met behulp van AI. In de toekomst zou geautomatiseerde bepaling van de PASI score een objectieve en efficiënte manier kunnen zijn om de ziekte-ernst, ook in de thuissetting, vast te leggen.

### LEEFTIJDGEBONDEN BEHANDELBEHOEFTE

In de afgelopen decennia zijn de behandelmogelijkheden voor psoriasispatiënten drastisch vergroot. Daarbij is de geneeskunde in toenemende mate gericht op persoonsgerichte zorg, waarbij het belangrijk is dat de behandeling aansluit bij de wensen van het individu. De behandeling van oude en jonge psoriasispatiënten heeft daarbij zijn eigen uitdagingen. Het (systemisch) behandelen van ouderen met psoriasis kan uitdagend zijn wegens kwetsbaarheid, polyfarmacie en comorbiditeiten. Gerandomiseerd gecontroleerde studies (*randomized controlled trials*; RCTs) zijn een belangrijke bron van informatie voor behandelrichtlijnen, maar hanteren vaak strenge in- en exclusiecriteria. In een systematisch literatuuronderzoek beschreven wij dat het overgrote deel van de RCTs ten aanzien van de systemische behandeling voor psoriasis ouderen disproportioneel uitsluiten door (in)directe exclusiecriteria. Een derde van de 162 RCTs excludeerde ouderen op basis van een bovenste leeftijdsgrens, variërend van 55 tot 85

jaar. Van de studies die geen bovenste leeftijdsgrens hanteerden, hanteerde de overgrote meerderheid (90,6%) wel exclusiecriteria die ouderen indirect disproportioneel uitsluiten. Hieronder valt bijvoorbeeld exclusie op basis van comorbiditeiten die op oudere leeftijd meer voorkomen. Hierdoor zijn de gegevens in deze RCTs mogelijk niet van toepassing op ouderen in de dagelijkse praktijk. Gezien de vergrijzende wereldpopulatie is er echter een grote noodzaak tot informatie over de veiligheid en effectiviteit van systemische middelen bij oudere psoriasispatiënten. Exclusiecriteria gebaseerd op comorbiditeiten die een contra-indicatie vormen voor behandeling met de medicatie die onderzocht wordt, zijn uiteraard gerechtvaardigd. Wij ontmoedigen echter exclusie op basis van een bovenste leeftijdsgrens.

De jonge psoriasispatiënten (< 30 jaar) en ouders van kinderen met psoriasis vormen een bijzondere populatie, omdat behandelwensen en -behoeften kunnen veranderen gedurende de verschillende fasen van het leven. Uit een online vragenlijstonderzoek naar de behandelbehoeften en -voorkeuren van deze psoriasispatiënten en hun ouders, bleek dat de hele groep er voornamelijk naar streeft om psoriasisplekken en jeuk te voorkomen, te verminderen, of te laten verdwijnen met een veilige en effectieve behandeling. Er werden echter tevens verschillen in behoeften en voorkeuren aangetoond. Kinderen (< 18 jaar) vonden het bijvoorbeeld belangrijker dat er geen bloed geprikt hoeft te worden en dat zalven niet te plakkerig zijn. Daarnaast vond deze groep het erg belangrijk dat een behandeling snel resultaat heeft. Ouders vonden de



Promovendus met (co)promotoren met van links naar recht: Ellen van den Bogaard, Mirjam Schaap, Marieke Seyger en Elke de Jong.

veiligheid van de behandeling op korte- en lange termijn belangrijker dan kinderen. Jongvolwassenen vonden het belangrijker om zich door de behandeling zelfverzekerder te voelen en beter te functioneren op hun werk of school. Deze resultaten laten zien dat behandelbehoeften en -voorkeuren kunnen veranderen over de tijd, wat het belang onderstreept van het regelmatig inventariseren van individuele behoeften en voorkeuren in de spreekkamer.

## IN DE TOEKOMST

In de dermatologie worden we in toenemende mate geconfronteerd met (technische) innovaties, zoals nieuwe beeldvormende technieken, biomarker metingen, eHealth applicaties en door AI ondersteunde systemen of applicaties. Om toepasbaar te zijn in de dagelijkse praktijk, is het belangrijk dat deze innovaties patiëntvriendelijk (non-invasief), tijdsbesparend en het liefst zelfs kostenbesparend zijn. Met de komst van steeds meer (technische) innovaties, is het waarschijnlijk dat de rol van de dermatoloog zal veranderen over de tijd. Het is echter onwaarschijnlijk dat innovaties, zoals AI, de dermatoloog volledig zullen vervangen in de toekomst. Technische innovaties zoals AI hebben wel de potentie om de werkdruk te verminderen, de toegankelijkheid en kwaliteit van de zorg te vergroten en artsen te bevrijden van taken die niet bijdragen aan de directe zorg voor patiënten. In de ideale toekomst, kan progressie van psoriasis gedetecteerd worden met non-invasieve technieken (zoals perfusie imaging of door het meten van huidoppervlakte eiwitten) voordat het met het blote oog waargenomen wordt. Daarbij kan de ernst van de psoriasis objectief gemonitord worden, zelfs in de thuissetting. Als betrouwbare monitoring in de thuissetting mogelijk is, kan een verschuiving van zorg in het ziekenhuis naar meer zorg in de thuissetting plaatsvinden. Door progressie te voorspellen en de ernst objectief te kunnen meten, kan al in een vroeg stadium gehandeld worden. Dit zou resulteren in een proactieve in plaats van reactieve behandelstrategie. Door in deze behandelstrategie de wensen en behoeften van het individu mee te nemen, kan iedere psoriasispatiënt worden behandeld met het middel dat het beste bij diegene aansluit. De ultieme

vorm van gepersonaliseerde behandeling wordt geholpen door technische innovatie, waarbij juist meer ruimte ontstaat voor persoonsgerichte zorg met aandacht voor de behoefte van de patiënt.

## ARTIKELN IN DIT PROEFSCHRIFT

1. Schaap MJ, Chizari A, Knop T, Groenewoud HMM, van Erp PEJ, de Jong EMGJ, Steenbergen W, Seyger MMB. Perfusion measured by laser speckle contrast imaging as a predictor for expansion of psoriasis lesions. *Skin Res Technol.* 2021;28;104-110.
2. Chizari A, Schaap MJ, Knop T, Boink YE, Seyger MMB, Steenbergen W. Handheld versus mounted laser speckle contrast perfusion imaging demonstrated in psoriasis lesions. 2021;11(1);16646.
3. Schaap MJ, Bruins FM, He X, Orro K, Peppelman M, van Erp PEJ, de Jong EMGJ, Koenen HIPM, van den Bogaard EH, Seyger MMB. Skin surface protein detection by transdermal analysis patches in pediatric psoriasis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2021;1-10.
4. Schaap MJ, Bruins FM, van den Brink N, Orro K, Groenewoud HMM, de Jong EMGJ, van den Bogaard EH, Seyger MMB. Challenges in noninvasive skin biomarker measurements in daily practice: a longitudinal study on skin surface protein detection by the Transdermal Analysis Patch in pediatric psoriasis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2022;35(6);319-327.
5. Schaap MJ, Cardozo NJ, Patel A, de Jong EMGJ, van Ginneken B, Seyger MMB. Image-based automated psoriasis area severity index scoring by convolutional neural networks. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;36;68-75.
6. Schaap MJ, van Winden MEC, Seyger MMB, de Jong EGMI, Lubeek SFK. Representation of older adults in randomized controlled trials on systemic treatment in plaque psoriasis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2);412-424.
7. Schaap MJ, Broekhuis SCE, Spillekom-van Koulil S, Groenewoud HMM, de Jong EGMI, Seyger MMB. Treatment goals and preferences of pediatric psoriasis patients, young adults, and parents. *J Dermatolog Treat.* 2021;1-7.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Mirjam Schaap

E-mail: mirjam.schaap@radboudumc.nl