



De juiste zorg voor de juiste patiënt op het juiste moment

Het Next Generation ImmunoDermatology (NGID) project

L.T.H. Godding¹, R. Rissmann^{2,3,4}, E.M.G.J. de Jong¹, T.H.A. Ederveen⁵, R.J. Vreeken⁶, S. van Beugen⁷, A.I.M. van Laarhoven⁷, M.B.A. van Doorn^{3,8}, B.P.F. Lelieveldt⁹, A. El Ghalbzouri⁴, E.H. van den Bogaard¹, V. Exadaktylos³, E. van der Pool¹⁰, H. Niehues¹, J.M.P.A. van den Reek¹, M.M.B. Seyger¹, namens het NGID consortium

Het Next Generation ImmunoDermatology (NGID) is een *flagship*-project, uitgevoerd door een landelijk consortium waarin alle dermatologische academische centra participeren. We presenteren in vogelvlucht de inhoud van het project. Bovendien willen we dermatologen vanaf het begin bij dit project betrekken, laten meedenken en hun medewerking vragen voor het bereiken van het uiteindelijke doel: Het realiseren van “de juiste zorg voor de juiste patiënt op het juiste moment” in de spreekkamer van de dermatoloog. De input en betrokkenheid van dermatologen is voor ons dan ook van groot belang.

INTRODUCTIE

Meer dan 1.2 miljoen Nederlanders hebben een chronische inflammatoire dermatose, die vaak een grote impact heeft op de kwaliteit van leven. Onze kennis over de pathologische mechanismen die ten grondslag liggen aan deze dermatosen groeit nog altijd en doelgerichte therapieën, waaronder de biologics en small molecule inhibitors, zijn nog steeds in opkomst. Hoewel deze doelgerichte therapieën in klinische trials veelbelovende resultaten laten zien, zijn ze in de dagelijkse praktijk nog altijd niet voor iedere patiënt toereikend. [1,2] De behandeling en het ziektebeloop kunnen namelijk ook worden beïnvloed door persoonsgebonden, interne en externe factoren, zoals genetische achtergrond of leefstijlfactoren. [3,4] Het voorschrijven van medicatie gaat in de praktijk dan ook vaak via een *trial-and-error* proces voordat verbeteringen in de individuele gezondheid binnen bereik komen. Patiëntgerichte zorg met gepersonaliseerde behandelingen, gebaseerd op individuele kenmerken zoals celbiologische kenmerken, immunologische of psychologische factoren, ziet men in het algemeen als een veelbelovende benadering om de effectiviteit van behandelingen te verbeteren en de *one-size-fits-all*-aanpak te vervangen.

Next Generation ImmunoDermatology (NGID), een uniek landelijk dermatologieconsortium, heeft als visie deze *one-size-fits-*



NGID

Pioneering in immunodermatology

all-aanpak om te zetten in de juiste zorg, voor de juiste patiënt, op het juiste moment. Het project richt zich op de volgende dermatosen: psoriasis, atopisch eczeem, chronische urticaria, hidradenitis suppurativa, cutane lupus erythematosus evenals mycosis fungoides. NGID is een unieke samenwerking tussen dermatologen uit alle academische ziekenhuizen, biologen, bio-informatici, statistici, natuur- en scheikundigen, gedragswetenschappers, psychologen, technologen, communicatiewetenschappers en patiënten, in het bijzonder de vertegenwoordigers van de patiëntenverenigingen van de zes bovengenoemde huidaandoeningen. Deze samenwerking maakt het mogelijk om expertises van verschillende gebieden te combineren om zo meer inzicht te krijgen in de achtergrond en behandeling van deze dermatosen. Met een NWO-subsidie van 11.5 miljoen euro

¹ Afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen
² Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR), Universiteit Leiden, Leiden
³ Centre for Human Drug Research (CHDR), Leiden
⁴ Afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden
⁵ Afdeling Medical Bioscience, Radboudumc, Nijmegen
⁶ Maastricht Multimodal Molecular Imaging Institute (M4I), Maastricht University, Maastricht

⁷ Instituut Psychologie, sectie Gezondheids-, Medische en Neuropsychologie, Universiteit Leiden, Leiden
⁸ Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam
⁹ Afdeling Radiologie, LUMC, Leiden
¹⁰ Lectoraat Human Communication Development, Hogeschool Arnhem Nijmegen (HAN), Nijmegen

is het doel van NGID om door middel van hightech biomarkeronderzoek een individueel biomarkerprofiel te creëren als basis voor doelgerichte en gepersonaliseerde zorg.

OPBOUW NGID-PROJECT

Het NGID-project is opgebouwd uit 8 werkpakketten (WPs), elk met unieke doelen (figuur 1): van het opzetten van de data-infrastructuur tot het uitvoeren van klinische trials, het identificeren van potentiële biomarkers, het betrekken van belangrijke *stakeholders* en de implementatie van biomarkers in de dagelijkse praktijk. Hieronder geven we een eenvoudig overzicht van deze WPs die samen de kern vormen van het NGID-project.

WP 1.1 – Data-infrastructuur: De bijdrage van dit WP aan NGID is het ondersteunen van haar onderzoekers bij het FAIR maken van hun data. De richtlijnen daarvoor zijn geformuleerd in de FAIR principes: een Engels acroniem dat dicteert dat data vindbaar moet zijn (*Findable*), toegankelijk (*Accessible*), gekoppeld aan andere FAIR data en systemen (*Interoperable*), met tevens als doel het hergebruik van data te faciliteren (*Reusable*).

Het doel hiervan is om alle data te verenigen in één zogenaamd datamodel, ongeacht wat voor type data en door wie dit wordt gegenereerd. Dit bevordert het proces van data-analyse en biedt mogelijkheden om een geïntegreerd biomarkerprofiel per ziekte en per patiënt-fenotype te ontwikkelen.

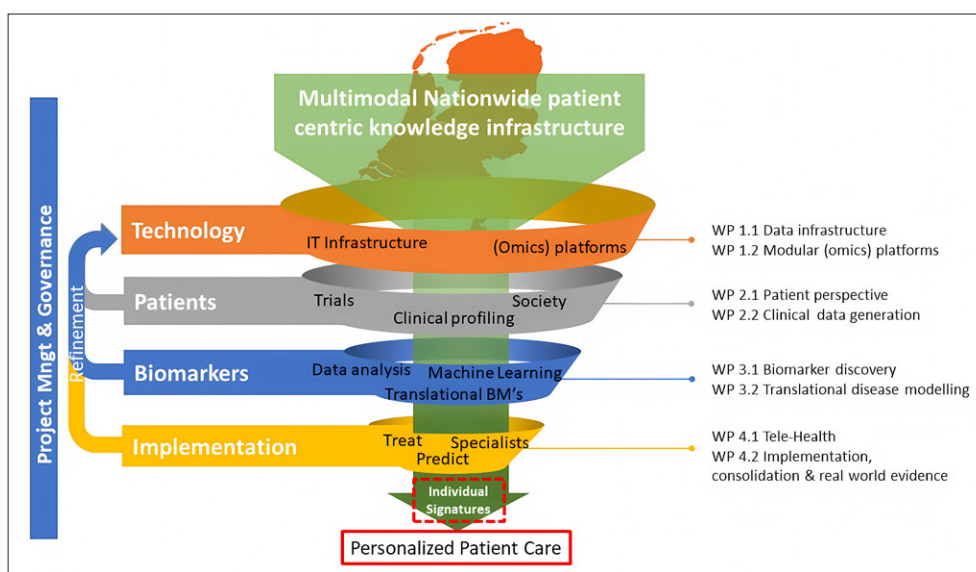
WP1.2 – Modulair (omics) platform: Binnen dit WP worden, invasieve en non-invasieve, *State-of-the-Art*-meetmethoden ontwikkeld en toegepast, waarbij men tot op moleculaire schaal, verschillen en overeenkomsten tussen de zes ziektebeelden vastlegt. Deze data worden verkregen aan de hand van standaardprotocollen waarin kwaliteitsborging cruciaal is, zodat de data met elkaar te vergelijken zijn (zie FAIR data hierboven). De te gebruiken technieken omvatten o.a. confo-

cale optische coherentietomografie (OCT), trans-epidermaal waterverlies, huiddoorbloedingsmetingen en *tape strips*, alsook meer invasieve methoden, zoals bloedafname en huidbiopten.

Deze laatste technieken worden gebruikt in combinatie met een 'moleculaire' weegschaal (massaspectrometer) waarmee we individuele moleculen kunnen identificeren en kwantificeren. Alle methodieken tezamen leveren een gedetailleerde moleculaire *fingerprint* van elk monster. Deze *fingerprint* zal dan gebruikt worden voor het aantonen van verschillen tussen de diverse ziektebeelden, lesionale en niet-lesionale huid en als behandelindicator.

WP2.1 – Patiëntperspectieven en psychologische markers: Dit WP kent twee hoofddoelen. Allereerst streven we naar een diepgaander inzicht in de invloed van psychologische factoren op behandeluitkomsten bij huidpatiënten. We weten dat bijvoorbeeld stress, negatieve verwachtingen en stigmatisering invloed kunnen hebben op het ziektebeeld, maar het onderzoek hiernaar is nog relatief beperkt. Meer inzicht hierin maakt het mogelijk om op cruciale psychologische markers te screenen en waar nodig de behandeling van de individuele patiënt gericht aan te passen. Daarnaast willen we ervoor zorgen dat het NGID-project zo goed mogelijk aansluit bij de wensen, behoeften en ervaringen van *stakeholders*, waaronder dermatologen en in het bijzonder patiënten. De centrale rol van het patiëntperspectief binnen het onderzoek bevordert de kwaliteit en waarborgt de maatschappelijke relevantie van het onderzoek.

WP2.2 – Genereren van klinische data: Een belangrijk deel van het NGID-project is een grote, prospectieve trial genaamd SKINERGY (SKIN disease profiling by an Exploratory, pProspective, biomarker study in dermatology practice). In deze studie zullen per ziektebeeld 120 patiënten geïncludeerd worden die met een nieuwe behandeling gaan starten. Bij deze



Figuur 1. Trechter van het NGID-project.

patiënten zullen vóór de start van de behandeling én na 3, 6 en 12 maanden verschillende biomarkers gemeten/afgenomen worden, via o.a. bloedmonsters, *tape-strips*, huidbiopten en huidswabs (voor analyse van het microbioom). Deze monsters worden in het multi-omics platform (WP 1.2) verwerkt. Daarnaast worden er ook non-invasieve metingen gedaan (o.a. vragenlijsten en verschillende imaging-technieken).

WP3.1 – Machine learning in de zoektocht naar biomarkers:

WP3.1 analyseert de enorme hoeveelheid data die binnen NGID worden gegenereerd, die iets zeggen over de patiënt als geheel, maar ook over biochemische processen in de huid en het immuunsysteem. De uitdaging in dit WP ligt in het samenvoegen van alle puzzelstukjes, van losse cel tot weefsel tot patiënt als geheel. Hierbij zullen we uitgaan van de meest recente inzichten in data-analyse technieken, daarbij gebruikmakend van *Artificial Intelligence*, zodat een completer beeld verschijnt van de ziekte.

WP3.2 – Translationele ziekte-modellen: WP3.2 richt zich op de ontwikkeling van humane preklinische huidmodellen als belangrijke alternatieven voor het traditionele proefdieronderzoek. Deze modellen zijn gebaseerd op in het laboratorium gekweekt huidweefsel, verrijkt met immunologische cellen of mediators relevant voor specifieke ziekten binnen NGID. Deze huidmodellen zijn cruciaal voor het onderzoek naar pathogenese, ziektemechanismen en preklinische geneesmiddelenontwikkeling. De biomarkeranalyses uit de andere WPs helpen om deze complexe huidmodellen te ontwikkelen, en de interactie en causale verbanden tussen huid- en immuuncellen te kunnen onderzoeken. Door het integreren van patiëntendata, biomarkerprofielen en de huidmodellen, willen we specifieke ziektekenmerken (bijv. progressie) verbinden met ontstekingsprocessen, celtypen en genetische achtergrond om zo nieuwe behandeldoelen te identificeren.

WP4.1 – Tele-health: Binnen WP4.1 zullen klinische onderzoeken rechtstreeks bij patiënten thuis uitgevoerd worden. Dit bestaat grofweg uit twee onderdelen: 1) actieve monitoring, waarbij patiënten hun eigen gegevens verstrekken door bijvoorbeeld het invullen van symptomen in een vragenlijst, en 2) passieve monitoring, waarbij gegevens automatisch worden verzameld, zoals het slaappgedrag met behulp van een smartwatch of smart-matras. Belangrijke parameters hierbij zijn slaapkwaliteit, jeuk, pijn en krabgedrag wat na feedback van patiënten wordt uitgebreid of aangepast. Fotografie vormt een belangrijk speerpunt hierbij, zodat de ziekte-ernst frequent en objectief kan worden vastgelegd. De patiëntvriendelijkheid en maatschappelijke impact van tele-health-metingen zullen na de onderzoeken worden geëvalueerd. Heel nadrukkelijk wordt het doel nagestreefd om onderzoek toegankelijker te maken, bezoeken in het ziekenhuis te verminderen en klinisch onderzoek in het algemeen effectiever te maken.

WP4.2 – Implementatie, consolidatie en real-world evidence:

In WP4.2 is één van de hoofddoelen betrokkenheid van alle *stakeholders*, met speciale aandacht voor de dermatoloog en de patiënt. Deze betrokkenheid gaat hand in hand met het

bereiken van de andere twee hoofddoelen binnen dit WP: 1) de nationale implementatie van gevonden biomarkers in de dagelijkse praktijk en 2) het opzetten van een *real-world evidence* register waarin data van behandelingen in de dagelijkse klinische praktijk worden vastgelegd. Het betreft hier data van behandelingen na implementatie van de gevonden biomarkerprofielen. Aangezien dermatologen de eindgebruikers zullen zijn van de gevonden biomarkers alsmede het *real-world evidence* register, is dermatologische betrokkenheid hierbij van essentieel belang.

BIOMARKER VRAGENLIJST

Een biomarker kan voor verschillende doelen ontwikkeld worden, bijvoorbeeld het voorspellen van respons op geneesmiddelen, de ontwikkeling van comorbiditeiten of het ziektebeloop. Welke doelen een ideale biomarker zou moeten hebben, kan per ziektebeeld en per patiënt verschillen. Omdat we binnen het NGID-project streven naar de ontwikkeling van een biomarkerprofiel dat ook in de dagelijkse klinische praktijk nuttig en toepasbaar is, vragen wij dermatologen naar hun mening in dit vroege stadium van het project. Via bijgevoegde vragenlijst (zie box) willen we uitvragen waar een biomarker volgens een dermatoloog aan zou moeten voldoen, opdat we die wensen kunnen meenemen in de uitvoering van het NGID-project.

U KUNT NU AL UW STEENTJE BIJDAGEN AAN HET NGID-PROJECT!

Als dermatoloog bent u cruciaal in het vormgeven van de zoektocht naar biomarkers. Immers, u zult betrokken zijn bij het gebruiken en afnemen van een dergelijke biomarker, interpretatie ervan en terugkoppeling naar de patiënt. Middels een vragenlijst zouden wij graag uw input verkrijgen over de kenmerken waaraan een biomarker volgens u zou moeten voldoen om gebruikt te gaan worden in de dagelijkse praktijk.

Scan de QR code voor de vragenlijst of ga naar: <https://bit.ly/3ye370z>



COMMUNICATIE BINNEN EN BUITEN HET NGID-PROJECT

Naast het inhoudelijke proces om het einddoel van het NGID-project te bereiken, vraagt zo'n unieke samenwerking ook om goede communicatie, zowel intern als extern. Het Lectoraat Human Communication Development van de Hogeschool van Arnhem en Nijmegen (HAN University of Applied Sciences) vervult hierin een centrale rol. Zij bestuderen en adviseren over de inzet van duidelijke communicatie met *stakeholders*, in het bijzonder patiënten (onderdeel WP 2.1). Ze onderzoeken wat dermatologen én patiënten belangrijk vinden in het contact met elkaar. Daarnaast dragen ze bij aan *project branding*



Figuur 2. Kick off bijeenkomst te Leiden, juli 2023.

en kennisdisseminatie (onderdeel WP 4.2). HAN-studenten hebben hiertoe de merkbeleving en positionering van het project onderzocht en het NGID-logo en de huisstijl ontworpen. In de eindfase van het project zal de HAN (interactieve) vormen van kennisdisseminatie zoals workshops helpen ontwerpen. Intern zal de HAN de samenwerking in het omvangrijke en complexe consortium monitoren, om - waar nodig - tijd bij te sturen en om met elkaar te leren voor toekomstige projecten. Het NGID-project wordt tevens in goede banen geleid door een interne projectmanager en de Strategic Utilization Manager (SUM), die vooral zorgt voor strategische en gezamenlijke activiteiten, regelmatige outreach, en een levendig dialoog tussen alle *stakeholders* en consortiumleden. Aangezien de SUM ook deelneemt aan onderzoeksactiviteiten met betrekking tot *stakeholder* betrokkenheid en inclusieve communicatie (WP2.1, WP4.2), zullen relevante inzichten die voortkomen uit deze WPs direct door de SUM toegepast kunnen worden bij de ontwikkeling van strategische activiteiten.

De officiële aftrap van NGID vond plaats in juli 2023 tijdens een bijeenkomst in Leiden, waar o.a. dermatologen, patiënten, onderzoekers en studenten samen kwamen om elkaar te leren kennen en ideeën uit te wisselen (figuur 2). Gedurende 6 jaar zullen zij en vele anderen samenwerken met als uiteindelijk doel een significante bijdrage te leveren aan de dermatologische zorg. Wij houden u in de toekomst graag op de hoogte van de ontwikkelingen en bevindingen van het NGID-project, en kijken uit naar uw antwoorden op onze vragenlijst. Mocht u vragen hebben over het project of wilt u omwille van andere redenen contact opnemen, dan bent u bij de SUM aan het juiste adres! U kunt ons bereiken via de mail:

hanna.niehues@radboudumc.nl. Voor meer informatie kunt u ook een kijkje nemen op onze website: www.ng-id.nl.

Deze publicatie maakt deel uit van het project Next Generation Immunodermatology (NGID) met projectnummer NWA.1389.20.182 van het onderzoeksprogramma Onderzoek op Routes door Consortia (NWA-ORC) dat (mede) is gefinancierd door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).

LITERATUUR

1. Van Muijen ME, Thomas SE, Groenewoud HMM, Otero ME, Ossenkoppele PM, Njoo MD, et al. Direct comparison of real-world effectiveness of biologics for psoriasis using absolute and relative psoriasis area and severity index scores in a prospective multicentre cohort. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00712.
2. Seneschal J, Lacour JP, Bewley A, Faurby M, Paul C, Pellacani G, et al. A multinational, prospective, observational study to estimate complete skin clearance in patients with moderate-to-severe plaque PSoriasis treated with BIologics in a REAL world setting (PSO-BIO-REAL). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):2566-73.
3. Evers AWM, van Beugen S. How stress affects the skin: from designs to mechanisms. *Br J Dermatol.* 2021;185(1):12-3.
4. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker J. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301-15.

CORRESPONDENTIEADRES

Hanna Niehues

E-mail: hanna.niehues@radboudumc.nl