



# Vroege fase geneesmiddelenonderzoek met de DermaToolbox

T. Niemeyer – van der Kolk

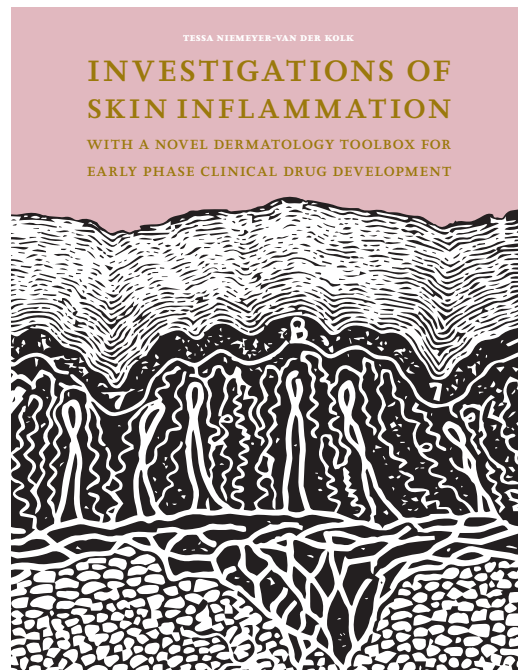
Op 16 maart 2021 verdedigde Tessa Niemeyer – van der Kolk haar proefschrift met de titel *Investigations of skin inflammation with a novel dermatology toolbox for early phase clinical drug development*. Haar promotor was prof. dr. Koos Burggraaf (Centre for Human Drug Research, Leiden) en haar copromotoren waren dr. Martijn van Doorn (afdeling Dermatologie, Erasmus MC) en prof. dr. Robert Rissmann (Centre for Human Drug Research & Leiden Academic Center for Drug Research, Universiteit Leiden).

In de algemene introductie wordt besproken dat er een grote behoefte is aan nieuwe geneesmiddelen voor chronische immuun-gemedieerde inflammatoire huidziekten. De slaagingspercentages van ontwikkelingstrajecten voor nieuwe geneesmiddelen voor auto-immuun ziekten zijn erg laag (6,3%). Dit komt voornamelijk door de afwezigheid van voldoende klinische informatie over het geneesmiddel in de vroege fase van ontwikkeling. Het is bijvoorbeeld onbekend wat de actieve dosis is, onduidelijk wat het regime moet zijn en onzeker wat de farmacologische activiteit van het middel is. Gezien de sterke toename van het aantal potentiële nieuwe geneesmiddelen zijn nieuwe strategieën nodig om het proces van ontwikkeling te optimaliseren. Dit wordt 'rationele ontwikkeling van geneesmiddelen' genoemd. Recentelijk hebben wij een voorstel gedaan voor rationale vroege fase geneesmiddelenstudies binnen de dermatologie. Dit omvat de volgende vijf hoekstenen: i) het onderzoeken van farmacokinetische eigenschappen van het geneesmiddel in de huid en systemisch ('wat doet het lichaam met het geneesmiddel'), ii) het onderzoeken van de farmacodynamische eigenschappen ('wat doet het geneesmiddel met het lichaam') inclusief dosis-respons van het geneesmiddel, iii) het gebruik van gevoelige en objectieve eindpunten in onderzoek, iv) het profileren van de ziekte en de reactie van de ziekte op het geneesmiddel door middel van een multimodale aanpak en v) multidisciplinaire samenwerking voor uitvoer van het onderzoek. Dit proefschrift is op deze hoekstenen gebaseerd.

## RATIONELE GENEESMIDDELENONTWIKKELING

### *Huidinflammatiemodellen als 'tool' voor bewijs*

Onderzoek naar de farmacodynamiek van anti-inflammatoire geneesmiddelen in gezonde vrijwilligers die niet lijden aan een inflammatoire huidziekte is lastig. In dit geval kan een farmacologisch 'challenge' model gebruikt worden dat, in ieder geval de belangrijkste, oorzakelijke kenmerken van de inflammatoire huidziekte nabootst. Zo'n model kan inzicht geven in de wisselwerking van een geneesmiddel met het



beoogde doel-eiwit ('target engagement') en dosis-respons relaties. Binnen de dermatologie zijn er veel geneesmiddelen in ontwikkeling met een immunomodulatoir werkingsmechanisme. Preklinische diermodellen worden vaak gebruikt om de farmacodynamische eigenschappen in vivo (in het leven) te onderzoeken, bijvoorbeeld in muismodellen met imiquimod en lipopolysacharide. Deze modellen geven een idee van het effect maar de voorspellende waarde voor activiteit in de daadwerkelijke doelpopulatie in de mens blijft echter laag. Daarom zijn modellen in de mens die huidinflammatie nabootsen noodzakelijk om belangrijke vragen te kunnen beantwoorden omtrent de toekomstige ontwikkeling van een geneesmiddel. Bijvoorbeeld vragen over geneesmiddelprofilering, dosis of doseerschema en het vinden van een goede

Senior Clinical Scientist bij het Centre for Human Drug Research, Leiden

doelpopulatie voor het geneesmiddel. De antwoorden op deze vragen beïnvloeden direct de volgende stappen in het ontwikkelingstraject van het geneesmiddel.

In hoofdstuk 2 worden twee modellen onderzocht die een lokale inflammatoire respons van de huid opwekken door het activeren van het aangeboren immuunsysteem, namelijk: 1) imiquimod aanbrengen onder occlusie (afdekking van de huid) en 2) tapestrippen (het verwijderen van een deel van de bovenste laag van de huid met speciaal plakband) van de huid voor aanbrengen van imiquimod onder occlusie. [1] De inflammatoire respons van de huid in deze modellen werd gemeten met een 'toolbox' vol nieuwe meetapparatuur en biomarkers om de inflammatoire respons vanuit verschillende perspectieven in kaart te brengen, namelijk: klinisch (scoren van erytheem door arts), beeldvorming (erytheem (roodheid) van de huid door middel van 2D foto-analyse), biofysisch (perfusie [doorbloeding] van de huid door middel van Laser Speckle Contrast Imaging), moleculair (gen-expressie van verschillende biomarkers in huidbiopten), cellulair (immunohistochemische kleuringen van huidbiopten) en patiënt gerapporteerde uitkomsten (jeuk en pijn). Beide modellen wekten een lokale, tijdelijke inflammatoire respons zoals wij hadden verwacht, die bij de tapestripping sneller en sterker opkwam. De opgewekte inflammatoire respons was volledig omkeerbaar na het stoppen van de behandeling.

Om de toepasbaarheid van het ontwikkelde imiquimodmodel te testen werd een interactiestudie uitgevoerd van het imiquimodmodel met omiganan, een antimicrobieel peptide (AMP) in gel-vorm voor lokale aanbrenging met immunomodulaire eigenschappen. Dit is terug te lezen in hoofdstuk 3. [2] Extra behandeling met omiganan versterkte de antivirale inflammatoire respons van imiquimod. De resultaten zijn in lijn met de eerder uitgevoerde mechanistische *in vitro* studies, en deze studie ondersteunt daarom een studie waarbij de combinatie van imiquimod/omiganan onderzocht wordt in patiënten met een virale huidziekte, bijvoorbeeld externe genitale wratten.

### Objectieve klinische eindpunten

Klinische scores spelen nog steeds een zeer grote rol in alle fasen van geneesmiddelenonderzoek bij inflammatoire huidziekten. Deze scores uitgevoerd door de arts geven een algemene gestandaardiseerde schatting van ziekte-ernst en zijn verplicht gesteld door de regelgevende organisaties. Echter, klinische scores hebben ook verschillende nadelen, zoals een beperkte objectiviteit door de afhankelijkheid van de arts die het onderzoek uitvoert, en de beperkte gevoeligheid om kleine effecten van potentiële geneesmiddelen op te sporen, wat juist heel belangrijk is in vroege fase geneesmiddelenonderzoek. Tegenwoordig zijn er veel nieuwe technieken beschikbaar, wat een objectievere beoordeling van een geneesmiddel mogelijk maakt in klinische onderzoeken binnen de dermatologie.

Hoofdstuk 4 beschrijft de ontwikkeling en toepassing van een elektronisch dagboek (e-dagboek) zoals een telefoonapp met herinneringsfunctie om therapietrouw en patiënt-gerapporteerde uitkomsten te vervolgen in een klinische studie.



Tessa van der Kolk met haar copromotoren Robert Rissman (links) en Martijn van Doorn.

[3] Het is bekend dat de therapietrouw bij plaatselijk aangebrachte geneesmiddelen in de praktijk zeer laag is, met 25% als dieptepunt. In klinische studies binnen de dermatologie zijn de meeste geneesmiddelen in deze vorm, en zullen vaak thuis aangebracht moeten worden op de huid. Om uitspraken te kunnen doen over de veiligheid en effectiviteit van een geneesmiddel is het essentieel om betrouwbare data te verkrijgen over therapietrouwheid. Om dit op te volgen worden vaak papieren vragenlijsten gebruikt, die een lage betrouwbaarheid hebben. Deze vragenlijsten worden ook gebruikt voor het verzamelen van patiënt-gerapporteerde uitkomsten, bijvoorbeeld over pijn en jeuk. De therapietrouw (aantal daadwerkelijke toedieningen gedeeld door het aantal verwachte toedieningen) voor het e-dagboek was uitstekend, namelijk 98%. Daarnaast werden ook patiënt-gerapporteerde uitkomsten toegevoegd aan het e-dagboek om jeuk en pijn te monitoren. Dit had ook een uitstekende therapietrouw (89% voor jeuk en 94% voor pijn).

Een andere potentiële nieuwe biomarker voor meerdere huidziekten is de huidmicrobiota (de specifieke micro-organismen die aanwezig zijn op de huid). Om uit te zoeken of analyse van de huidmicrobiota interessant zou zijn als biomarker in onze multimodale aanpak werd een systematische literatuur review uitgevoerd, waarin we de potentie van de huidmicrobiota als biomarker onderzochten in zes verschillende huidziekten met een inflammatoire component: atopisch eczeem, acne vulgaris, psoriasis vulgaris, hidradenitis suppurativa, seborroïsch eczeem/hoofdroos en ulcus cruris. Hoofdstuk 5 laat zien dat er in het algemeen een hoge variabiliteit was in onderzoekszopzet en manier van materiaalafname tussen de studies, wat een vergelijking lastig maakte. Een standaard onderzoekszopzet (met standaard manier voor materiaalafname, verwerking en analyse) voor huidmicrobiota studies is gewenst voor toekomstige studies. [4] Voor twee indicaties, namelijk atopisch eczeem en acne vulgaris, zijn er meerdere studies gevonden die de toevoeging van de huidmicrobiota

als ziekte- of geneesmiddel-specifieke biomarker ondersteunen, omdat er een duidelijke relatie tussen verandering in de huid microbiota en ziekte-activiteit is.

In hoofdstuk 6 is de huidmicrobiota van lesionale en niet-lesionale huid van patiënten met atopisch eczeem over tijd gekarakteriseerd. [5] De mate van variatie van de microbiële diversiteit tussen en binnen patiënten was groot. De grote inter-patient en intra-patiënt variabiliteit voor lesionale huidmicrobiota werd bevestigd door huidmicrobiota data van een extra set materiaal van patiënten met atopisch eczeem. Daarom is een hoge frequentie van materiaalafname, bijvoorbeeld een keer per week, nodig om betrouwbaar inzicht te krijgen in de huidmicrobiota in klinische studies.

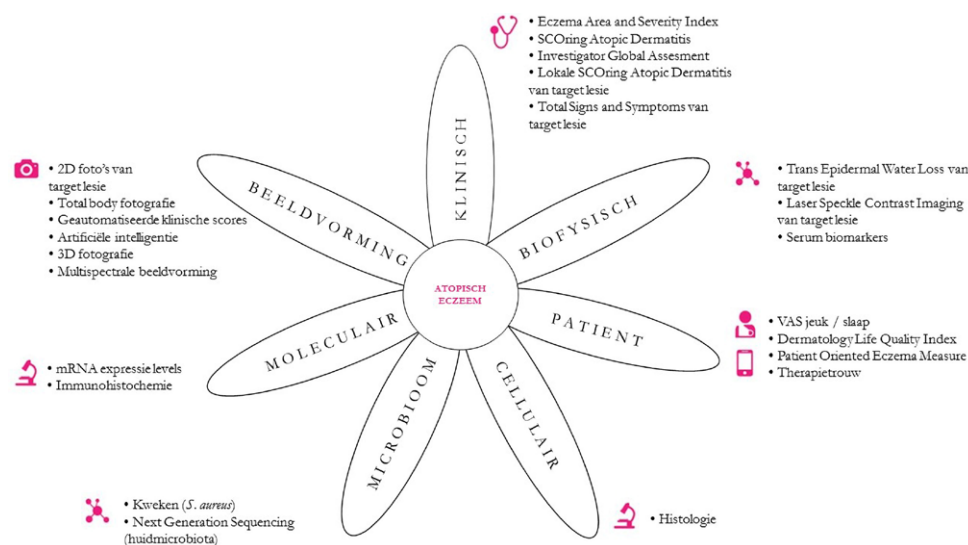
### Multimodale profilering

Door het toenemende aantal beschikbare meetinstrumenten bestaat de mogelijkheid om een geneesmiddeleffect uitvoerig te bestuderen op verschillende domeinen (multimodale profilering, figuur 1) in plaats van te focussen op één (meestal klinisch) eindpunt. Deze verschillende domeinen omvatten klinische uitkomsten, beeldvorming, biofysische uitkomsten, cellulaire en moleculaire biomarkers met hierbij ook door de patiënt gerapporteerde uitkomsten. Het samenvoegen van de resultaten van alle domeinen kan een zeer gedetailleerd en mechanistisch profiel vormen van de effecten van een geneesmiddel.

In hoofdstuk 7 worden de farmacodynamiek, effectiviteit en veiligheid van omiganan (een nieuw synthetisch antimicrobieel peptide) in twee verschillende concentraties (1% en 2,5%) op één eczeemplek bij 36 patiënten met atopisch eczeem onderzocht. [6] Deze onderzoeksplek werd zeer uitgebreid geëvalueerd op verschillende domeinen inclusief de huidmicrobiota (figuur 1). In de omiganan 2,5% groep werden significante verbeteringen gevonden op de oSCORAD van de onder-

zoeksplek en ochtendjeuk ten opzichte van de placebogroep. Daarnaast vond er een verschuiving plaats van lesionaal microbiotaprofiel naar niet-lesionaal microbiotaprofiel op de onderzoeksplek, door een afname van *Staphylococcus* en toename van microbiële diversiteit in de omiganan-groepen ten opzichte van placebo. In deze kleine studie waarbij het middel voor het eerst toegediend werd aan mensen konden wij met multimodale metingen op één onderzoeksplek bewijs van farmacodynamische activiteit van omiganan verkrijgen. Verrassend genoeg correleerde de verbetering van de oSCORAD van de onderzoeksplek niet met de verbetering in de huidmicrobiota, terwijl dit in eerdere studies wel gezien werd bij behandeling met lokale corticosteroiden en emolliens.

In hoofdstuk 8 wordt de farmacodynamiek, effectiviteit en veiligheid van omiganan gel tweemaal daags in drie concentraties (1%, 1,75% en 2,5%) op alle eczeemplekken in 80 patiënten met atopisch eczeem geëvalueerd. [7] In deze studie werden grotendeels dezelfde uitkomstmaten gebruikt als in hoofdstuk 7, met enkele toevoegingen zoals het kweken van *S. aureus* en *S. aureus* analyse. Alle drie omiganan-concentraties herstelden de dysbiose van lesionale huid door een verschuiving van lesionaal naar niet-lesionaal huidmicrobiota-profiel. Dit werd voornamelijk veroorzaakt door een afname van *S. aureus* in zowel de kweken als op basis van de microbiota-analyse. De klinische eczeemscores en patiënt-gerapporteerde uitkomsten bleven stabiel of verslechterden tijdens de behandelperiode. Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat dysbiose naar alle waarschijnlijkheid een secundair effect is in de ontstaanswijze van atopisch eczeem. De huid wordt gevoeliger voor *S. aureus* kolonisatie door een defecte huidbarrière, veroorzaakt door een verstoring van het immuunsysteem van de huid (primaïr effect). Deze hypothese wordt verder ondersteund door het feit dat behandeling met lokale corticosteroiden en teerbehandeling dysbiose in atopisch eczeem kan normaliseren zonder dat deze producten antimicrobiële eigenschappen hebben. Door



Figuur 1. Multimodale patiënt profilering van atopisch eczeem. Door metingen uit te voeren vanuit verschillende perspectieven kan een uitgebreid profiel gemaakt worden van de ziekte.

het onderdrukken van de inflammatoire reactie van de huid kan de huidbarrière helen, wat leidt tot een lagere gevoeligheid voor *S. aureus* kolonisatie en dus voor normalisatie van de huidmicrobiota. Gezien het afwezige klinische effect van omiganan bij atopisch eczeem zullen toekomstige studies zich richten op indicaties waarbij *S. aureus* een bewezen centrale rol speelt, bijvoorbeeld bij geïnfecteerd atopisch eczeem of de behandeling van dragers van multiresistente *S. aureus*. Totté et al. lieten eerder de werkzaamheid van een topisch endolysine zien in een 'case series' studie van drie patiënten met aan *S. aureus* gerelateerde huidafwijkingen. Bacteriële resistentie van omiganan is nog niet eerder beschreven *in vitro* en *in vivo*. Daarom zou omiganan mogelijk ook een vervanger kunnen zijn voor lokale antibiotica waarbij resistentie een groot probleem is.

## CONCLUSIES

In dit proefschrift wordt een nieuwe aanpak voor rationele geneesmiddelontwikkeling voor inflammatoire huidziekten beschreven met focus op drie belangrijke hoekstenen: 1. De ontwikkeling van huidinflammatiemodellen voor vroege fase geneesmiddelenstudies, waarbij bewijs van farmacodynamische activiteit centraal staat; 2. De toevoeging van objectieve klinische eindpunten in een klinische studie; en 3. Het profileren van een ziekte op een multimodale manier om geneesmiddeleffecten zeer grondig te kunnen onderzoeken. De resultaten van dit proefschrift laten zien dat de toevoeging van deze aanpak in een ontwikkeltraject van een geneesmiddel direct de volgende stappen in het traject kunnen beïnvloeden. Natuurlijk heeft elk geneesmiddel een op maat gemaakte aanpak nodig, echter dienen de bovengenoemde drie hoekstenen overwogen te worden bij het ontwerpen van het ontwikkeltraject. Dit zal uiteindelijk leiden tot een meer rationele, efficiënte en duurzamere manier van geneesmiddelontwikkeling.

### Het volledige proefschrift is te downloaden:

<https://chdr.nl/library/investigation-of-skin-inflammation-with-a-novel-dermatology-toolbox-for-early-phase-clinical-drug-development/download>

## LITERATUUR

1. van der Kolk T, Assil S, Rijnveld R, Klaassen ES, Feiss G, Florencia E, et al. *Comprehensive, multimodal characterization of an imiquimod-induced human skin inflammation model for drug development*. *Clin Transl Sci*. 2018 Nov;11(6): 607-615. doi: 10.1111/cts.12563
2. Niemeyer-van der Kolk T, Assil S, Buters TP, Rijsbergen M, Klaassen ES, Feiss G, et al. *Omiganan enhances imiquimod-Induced inflammatory responses in skin of healthy volunteers*. *Clin Transl Sci*. 2020 May;13(3):573-579. doi: 10.1111/cts.12741. Epub 2020 Feb 13.
3. Rijsbergen M, Niemeyer-van der Kolk T, Rijnveld R, Pinckaers JHFM, Meshcheriakov I, Bowes Bavinck JN et al. *Mobile e-diary application facilitates the monitoring of patient-reported outcomes and a high treatment adherence for clinical trials in dermatology*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Aug;33(8):1506-1512. doi: 10.1111/jdv.15474. Epub 2019 Mar 12.
4. Niemeyer-van der Kolk T, van der Wall HEC, Balmforth C, Van Doorn MBA, Rissmann R. *A systematic literature review of the human skin microbiome as biomarker for dermatological drug development*. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;84(10):2178-2193. doi: 10.1111/bcp.13662. Epub 2018 Jul 19.
5. Niemeyer-van der Kolk T, van den Munckhof E, van der Wall H, van Alewijk D, van Doorn MBA, Burggraaf J et al. *Inter- and Intra-patient variability over time of lesional skin microbiota in adult patients with atopic dermatitis*. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jan 7;100(1):adv00018. doi: 10.2340/00015555-3373.
6. Niemeyer-van der Kolk T, van H, der W, Hogendoorn GK, Rijnveld R, et al. *Pharmacodynamic effects of topical omiganan in patients with mild to moderate atopic dermatitis in a randomized placebo-controlled phase II trial*. *Clin Transl Sci*. 2020 Sep;13(5):994-1003. doi: 10.1111/cts.12792. Epub 2020 May 1.
7. Niemeyer-van der Kolk T, van der Wall HEC, Buters T, Krouwels L, Boltjes J, de Kam ML, et al. *Topical anti-microbial peptide omiganan recovers cutaneous dysbiosis but does not improve clinical symptoms in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis in a phase 2 randomized controlled trial*. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep 30;So190-9622(20)32659-1. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.132

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Tessa Niemeyer – van der Kolk

E-mail: tvdkolk@chdr.nl