



Universiteit
Leiden

The Netherlands

**Het gouden uur van de huid: Multimodale, interdisciplinaire
genesmiddelenontwikkeling voor huidaandoeningen**

Rissmann, R.

Citation

Rissmann, R. (2022). *Het gouden uur van de huid: Multimodale, interdisciplinaire genesmiddelenontwikkeling voor huidaandoeningen*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3564474>

Version: Publisher's Version
License: [Leiden University Non-exclusive license](#)
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3564474>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. Robert Rißmann

Het gouden uur van de huid

*Multimodale, interdisciplinaire geneesmiddelenontwikkeling
voor huidaandoeningen*



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Het gouden uur van de huid
*Multimodale, interdisciplinaire geneesmiddelenontwikkeling
voor huidaandoeningen*

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Robert Rißmann

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar
translationele dermatologie
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 8 juli 2022



Universiteit
Leiden

Mevrouw de rector magnificus,

Geacht faculteitsbestuur,

Leden van het Bestuur van het Centre for Human Drug Research,

Leden van het curatorium van de bijzondere leerstoel Translatie Dermatologie,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Inleidende opdracht: geneesmiddelontwikkeling voor de huid

Wij zijn hier in de oudste universiteit van Nederland. U zit op houten banken dicht bij elkaar. Deze setting leent zich uitstekend voor een inleidende opdracht: Ik zou u willen vragen om uw linker- en uw rechterbuurman of -buurvrouw 5 seconden aan te kijken.

Nu zou ik u willen vragen uw linker- en rechterbuurman of -buurvrouw 10 seconden aan te kijken en dan expliciet te letten op *de huid* in de verschillende onderdelen van het gezicht. En let u ook op andere lichaamsdelen, bijvoorbeeld de handen of armen.

Wat heeft u gezien? Waar heeft u op gelet? Rimpels? Vlekjes? Huidskleur? Haartjes? De kans is groot dat u grote verschillen ziet. Uw observaties kunnen veel vertellen over uw buurman of -vrouw, zoals leeftijd, geslacht, afkomst, verzorging, beroep, of zelfs het seizoen.

Zo weten wij dat groeven, rimpels, pigmentvlekken en hangwangen passen bij een visser die langdurig aan de elementen is blootgesteld. In het algemeen waarderen wij dit verschil als diversiteit – wij zijn allemaal een beetje anders. Voor de onderzoeker levert dit echter veel vragen en problemen op: de verschillen zijn al groot bij een gezonde huid, maar als er sprake is van een huidziekte zoals eczeem, of plaque psoriasis, dan kunnen de verschillen nog veel groter zijn.

En dan heb ik nu een tweede opdracht! Dit hier is een tube met een nieuwe zalf voor plaque psoriasis. Plaque psoriasis is een huidziekte die voorkomt bij 1 à 2 procent van de Nederlanders. Het is een chronische ontstekingsziekte die gepaard gaat met een ontregeld immuunsysteem, waarbij rode, schilferende, dikke plaques op de huid worden gevormd. De actieve stof in deze zalf hiertegen heeft een heel nieuw werkingsmechanisme (ofwel: het is een *farmacologisch* interessant mechanisme). De zalf is al met succes getest op verschillende soorten proefdieren, waarbij het psoriasis-achtige beeld heel duidelijk verbeterde. Kortom: het middel lijkt veilig en effectief bij proefdieren, en we willen nu de eerste klinische studie doen, een zogenaamde *first-in-human* onderzoek.

Mijn vraag is deze: wat denkt u? Hoe groot is de kans dat dit experimentele middel het ontwikkeltraject succesvol doorloopt, en op de markt komt voor patiënten? Denkt u dat het 80 procent is? Of 40 procent? Wie denkt er 6 procent?

Helaas is het laatste getal het juiste. De succeskans voor deze zalf is 6,3 procent [1]. Met andere woorden: de kans is heel groot, namelijk 94 procent, dat het middel nooit in de apotheek terecht komt.

Ik vraag me af: waarom redden zoveel geneesmiddelen het niet in dit ontwikkeltraject? Waarom is het zo moeilijk om geneesmiddelen te ontwikkelen? Kunnen wij geneesmiddelen voor huidziekten niet veel effectiever ontwikkelen? Deze vragen wil ik tijdens mijn intrede *Het gouden uur van de huid* bespreken en proberen te beantwoorden.

Relevantie van de huid

Maar eerst deze vraag: waar heeft u zojuist eigenlijk precies naar gekeken?

De huid is een belangrijk orgaan met cruciale functies. Het is primair de buitengrens van ons lichaam, en heeft een belangrijke beschermings- en barrièrefunctie. De barrière geldt voor

bedreigingen van buitenaf, zoals giftige stoffen en bacteriën, maar ook voor het binnenhouden van belangrijke stoffen zoals water. De huid zorgt voor de aanmaak van vitamine D, en bevat een belangrijk zintuig; de tastzin. Bovendien speelt de huid een hoofdrol in sociale interacties: van onze medemensen zien we vooral de huid. De huid geeft ons dus identiteit en integriteit.

De huid is verder een belangrijk onderdeel van ons immuunsysteem. Vaak kunnen we het al aan de buitenkant zien als iemand een infectie heeft. Er treden dan namelijk huidverschijnselen op. Een voorbeeld hiervan zijn virale kinderziektes die huidreacties geven of apenpokken – recent nog in het nieuws.

De huid is daarnaast ons grootste orgaan : ongeveer 2 vierkante meter aan oppervlak. Hij is opgebouwd uit meerdere lagen, die een orgaan van zo'n 2 millimeter dikte vormen, als je het onderhuidse vet niet meerekent.

Er zijn verschillende huidlagen: van buitenaf naar binnen zijn dat de opperhuid (epidermis), de lederhuid (dermis), en het onderhuids weefsel (hypodermis). De epidermis kunnen wij met het blote oog zien, dus bij deze het antwoord op mijn eerdere vraag wat we nu eigenlijk zien.

Als wij nog verder inzoomen, zien wij dat de huidlagen uit celverbanden bestaan. In totaal hebben wij met 2 biljoen, dus 2 maal tien tot de twaalfde cellen, te maken, ongeveer 10 procent van alle lichaamscellen [2]. In het gezicht van uw buurman of vrouw heeft u net naar zo 'n 225 miljoen zichtbare epidermale cellen gekeken.

De kans dat u tijdens uw leven met een huidandoening in aanraking komt, is heel hoog. Acne, eczeem, wratten, een huidinfectie door een bacterie of een schimmel, een tekenbeet, een brandwondje, iedereen heeft wel eens met één van die aandoeningen te maken. Er zijn meer dan 3000 verschillende huidandoeningen. Vaak gaan die gepaard met een grote

impact voor de patiënt. Patiënten met eczeem hebben bijvoorbeeld soms zo veel last van jeuk en krabben, dat het leidt tot slapeloosheid. Patiënten met plaque psoriasis wisselen soms elke dag hun beddengoed door de huidschilfers die zich in bed ophopen. Sommige patiënten durven niet naar het zwembad, of zelfs nauwelijks naar buiten te gaan door hun huidziekte. De lasten die de patiënten moeten dragen zijn hoog, met als gevolg een lage levenskwaliteit en ook hoge maatschappelijke kosten door ziekteverzuim of frequente ziekenhuisbezoeken en langdurige behandeling.

Historisch perspectief van de farmacotherapie van de huid

Aan het einde van deze inleiding neem ik u graag mee naar de oorsprong van de dermatologie. Sinds het begin van de geschiedenis worden kwalen behandeld. Naast toverspreuken waren ook medicijnen gangbaar: vaak natuurproducten zoals planten, plantenextracten of dierproducten.

Gelukkig werden deze behandelingen ook gedocumenteerd! Bijvoorbeeld op verschillende papyri in Egypte. De papyrus van Georg Ebers van 1550 voor Christus laat dit mooi zien [3]. Het is eigenlijk een verzameling van recepten, met een nauwkeurige beschrijving van de receptuur, inclusief hoeveelheden. Zo werden verbrandingen behandeld met goede wondverzorging, verbanden en *honing*. De honing werd opgebracht in een mengsel van bier, vet, oliën in een soort pap.

Fast forward naar het jaar 2022 en naar de nu geldende richtlijn Wondmateriaal voor een geïnfecteerde wond van de Federatie Medisch Specialisten [4]:

‘Aanbeveling: De werkgroep is van mening dat een lokaal geïnfecteerde wond met jodium of *honing* kan worden behandeld, na adequate reiniging. Omdat er geen antisepticum uitmunt, is de werkgroep van mening om of jodium of honing te kiezen, op basis van de beschikbaarheid van het product, kennis over het product en het verschil in eigenschappen tussen beide antiseptica.’

We kunnen dus al minstens 3500 jaar op honing vertrouwen [5]! Sommige geneesmiddelen hebben een gouden aura, letterlijk en figuurlijk- en honing is er zeker één van! De toverspreuken die in de papyrus opgesomd worden, zijn inmiddels vervangen door een goed gesprek met de patiënt. Dit is net zo cruciaal bij de behandeling en dus ook goud waard!

Uitdagingen voor geneesmiddelontwikkeling voor de huid

Maar laten we terugkomen op onze nieuwe zalf die een potentieel geneesmiddel is. Ik wil graag in het kort beschrijven hoe het ontwikkelingstraject eruitziet. Grofweg kennen we de preklinische fase en de klinische fase. In de preklinische fase onderzoeken we de veiligheid en de farmacologische effecten in dieren. Ook de geschikte toedieningsvorm wordt hier onderzocht. Kan het middel via de huid toegediend worden? Kan het dus als zalf? Of moet het als tablet of als injectie toegediend worden?

In de klinische fase wordt het geneesmiddel vervolgens getest, eerst op gezonde proefpersonen. Dit noemen we fase-I-onderzoek, maar voor een zalf kunnen wij meteen naar kleine patiëntengroepen van rond 20 tot 50 patiënten om de effectiviteit en lokale tolereerbaarheid op de psoriasis plaque te onderzoeken. Wij kunnen dus de klassieke fase I- en fase II-onderzoeken combineren. We kijken naar de opname van het geneesmiddel in de huid, maar ook in het lichaam. Het eerste is belangrijk voor de werkzaamheid: het geneesmiddel moet natuurlijk door de huidbarrière heen komen! Maar het tweede ook: veel bijwerkingen worden veroorzaakt doordat er te veel geneesmiddel in het lichaam terecht komt. Voor een voorbeeld verwijs ik naar een recent uitgevoerde studie voor een experimenteel, lokaal middel bij wratten [6]. Uiteindelijk moeten de resultaten van veiligheid en werkzaamheid bevestigd worden in grotere patiëntengroepen, dit zijn fase-III-onderzoeken. Daar gaat het dan om meerdere honderden tot duizenden patiënten [7].

Als wij nu kijken waarom geneesmiddelen falen tijdens het klinische ontwikkeltraject, dan zijn er twee hoofdredenen: i) onvoldoende werkzaamheid (40 tot 50 procent van de geval-

len) en ii) veiligheidsproblemen, ofwel schadelijke bijwerkingen (circa 30 procent) [8,9]. Bij een kleinere fractie van 10 tot 15 procent zijn de farmaceutische eigenschappen zoals lipofiliteit, (on)oplosbaarheid of opname in het lichaam te nadelig, waardoor het geneesmiddel faalt.

Dit komt voornamelijk door de complexiteit van de biologie en de ziekte. Laat mij er een voorbeeld bij pakken. Bij atopisch eczeem, een chronische ontstekingsziekte met jeukende huidplekken, weten we dat we te maken hebben met een aangedane huidbarrière, een veranderde samenstelling van de huidflora, en een ontwricht immuunsysteem.

Het is daarbij belangrijk om te weten dat het niet alleen om de huid gaat, maar om het hele lichaam. Zo zien we dat eczeempatiënten ook vaak last krijgen van astma of allergieën. Het is dus een complexe immunologische ziekte, die per patiënt sterk kan verschillen in ziektelast, seizoensgebonden opvlammingen, in de presentatie van huidlaesies en in de co-morbiditeiten: andere ziekten die bij één patiënt tegelijk voorkomen. De huid staat dus niet op zichzelf, maar het eczeem is deel van een complexe biologische puzzel. Het is dus belangrijk om de huidziekte als een systeemziekte te beschouwen. Hier kom ik straks nog uitgebreid op terug.

De andere reden waarom het moeilijk is om geneesmiddelen te ontwikkelen, is farmacologisch van aard. Soms werkt het geneesmiddel blijkbaar anders in de mens dan in de voorafgaande dierstudies en in de reageerbuis. Daar zien wij vaak dat het veilig is, en dat het lijkt te werken. Maar vervolgens werkt het bij patiënten in 50 procent van de gevallen niet of onvoldoende. Er is dus een grote discrepantie tussen laboratoriumbevindingen en de resultaten in patiënten.

Hoe prachtig zou het niet zijn om dit gat tussen laboratorium en praktijk te dichten. En dit is iets waaraan ik ga werken- met de *bijzondere* leer- en onderzoeksopdracht *translationele dermatologie*.

Translatieel. Als ik deze term uitspreek zie ik meteen bij enkelen van u nieuwe rimpels op de huid ontstaan. U zou kunnen denken dat dit te maken heeft met taal: een Duitser met Franse echtgenote en die een Engelse verhandeling in het Nederlands moet voorlezen.

Maar ik heb het net uitgelegd: translationeel betekent dat de resultaten uit het laboratorium vertaald moeten worden naar de kliniek en de patiënt. Met andere woorden: ik mag de resultaten van fundamenteel onderzoek koppelen aan de klinische praktijk. In het Engels spreekt men van *From lab bench to bedside*.

Heel praktisch betekent dit voor mij dat ik een laboratoriumtafel heb bij het Leiden Academic Centre for Drug Research van de Universiteit Leiden. Daar hebben wij een high-tech onderzoekslaboratorium voor de analyse, met allerlei technieken die ik straks ga toelichten.

Maar vijfhonderd meter daarvandaan staat het Centre for Human Drug Research (CHDR), mijn werkgever en de kennisinstelling die deze bijzondere leerstoel heeft ingesteld. In dit onderzoeksinstituut doen wij klinische studies, zogeheten first-in-human studies, vaak bij gezonde vrijwilligers. Daarna geven wij de geneesmiddelen voor het eerst aan patiënten. Dit alles in onze volledig daarop ingerichte onderzoeksomgeving. Ik mag met trots vertellen dat het CHDR het internationaal toonaangevende onderzoeksinstituut is op het gebied van vroege fase klinische studies, zogenaamde klinische farmacologiestudies.

De klinieken waar de patiënten behandeld worden zijn ook niet ver weg: het Leids Universitair Medisch Centrum (ook 500 meter) en Erasmus Medisch Centrum (zo'n 35 kilometer verder op). Bij beide ziekenhuizen werk ik nauw samen met de dermatologische behandelaren en onderzoekers. Zoals u kunt horen, zijn de bedden niet ver weg van de laboratoriumtafels, dus u zult begrijpen dat ik de ambitie heb dat wij de huidige praktijk van *lost in translation* kunnen ombuigen. Met de talen Duits, Frans, Engels en Nederlands lukt het al heel goed.

Tijd om de oplossingen iets gedetailleerder te bespreken. Omdat de problemen samenhangen, kunnen ze ook samen opgelost worden. De belangrijkste oplossing voor betere geneesmiddelontwikkeling is het nauwkeurig meten van *ziekte* aan de ene kant en van het *effect van het geneesmiddel* aan de andere kant. Dit doen wij door middel van zogenaamde *biomarkers*. Een biomarker is een meting van een ziekteproces die heel nauwkeurig en objectief kwantificeerbaar is [7]. Heel vaak is dit een meting van stoffen in het bloed, bijvoorbeeld het glucosegehalte bij diabetes mellitus.

Bij huidandoeningen worden biopten genomen: we nemen kleine huid stukjes af, om in het weefsel moleculen en cellen aan te tonen die iets zeggen over het beloop van de ziekte of het effect van het geneesmiddel. Het concept van biomarkers is belangrijk, want bij gebruik van goede biomarkers daalt de faalpercentage van een potentieel geneesmiddel van de eerdergenoemde 94 procent naar 88 procent, wijst een studie uit 2019 uit [1]. Ofwel: de slagingskans stijgt van 6 naar 12 procent: een verdubbeling dankzij biomarkers!

De volgende vraag is dus: als er nog geen geschikte biomarkers bestaan [10], zoals bij veel huidandoeningen, hoe kun je ze dan ontwikkelen?

Opmeten van de huid – van beschouwend en grove maten naar sensitiever en objectiever

Ik heb u tijdens de inleidende opdracht laten zien dat kijken naar de huid veel informatie oplevert. U weet nu precies hoe de huid van uw buurman of -vrouw eruitziet. Als wij nu onze zelf willen testen bij psoriasispatiënten, zijn de relevante klinische scores in principe gemakkelijk te in te schatten.

In de praktijk bepaalt een getrainde arts of de huidandoening een beetje, matig of heel erg rood is. Dit klinkt eenvoudig, maar kan heel lastig zijn, bijvoorbeeld bij een grotere plaque op de elleboog. De vorm is ingewikkeld, er zijn veel witte schilfers en de huid is vaak ook verdikt. Hoe bepaal je waar de grens

tussen 'een beetje rood' en 'matig rood' ligt? En hoe wordt de grootte van de plaques gemeten?

Interessant genoeg schat de onderzoeker of behandelend arts de uitgebreidheid in aan de hand van de handpalm van de patiënt. Eén handpalm komt overeen met 1 procent lichaamsoppervlakte. Een elleboog is daarmee wel nog in te schatten, maar als de plaques over het hele lichaam verspreid zitten, wordt de inschatting ook weer lastig.

En dan is er de reproduceerbaarheid. Twee maanden later komt deze patiënt terug. Alleen ben ik dan met vakantie, dus een nieuwe collega moet de beoordeling doen. De kans dat er niet exact dezelfde oordeel uitkomt, is heel groot. De vraag is alleen of dit aan de nieuwe beoordelaar lag, of aan het geneesmiddel? Daarom willen wij graag een meetinstrument dat heel kleine veranderingen kan oppikken, en waarvan de resultaten ook heel reproduceerbaar zijn. Daarvoor kunnen we een oplossing bedenken: digitale fotografie [11].

Dat levert ons een foto-bibliotheek op, met alle foto's van alle patiënten uit een klinisch onderzoek, en dus heel nauwkeurige documentatie. Dit lijkt vanzelfsprekend, maar helaas is dit nog geen standaardpraktijk voor klinische studies in de dermatologie.

Vervolgens kunnen we met behulp van intelligente software de ernst en de uitgebreidheid van de huidandoening beter kwantificeren. Zo hebben wij bij het CHDR inmiddels een camera-systeem dat heel nauwkeurig foto's maakt in hoge resolutie, en van het hele lichaam. De bijhorende software berekent de digitale psoriasis-score, ofwel de uitgebreidheid van de plaques, en hoe ernstig ze zijn.

De eerste resultaten zijn veelbelovend: de computer en geoevende artsen doen het even goed, maar de oordelen van de computer hebben wel een hogere reproduceerbaarheid. Die is dus consistentere dan de arts [12]. Kijken via een arts en via een

fotolens is dus cruciaal voor de beoordeling van ziektelast en de beoordeling van het effect van geneesmiddelen.

Maar er is meer. We kunnen ook andere imaging-technieken gebruiken. Neem bijvoorbeeld wratten. Dit zijn goedaardige huidlaesies, en om ze goed vast te kunnen leggen en de grootte te kwantificeren, maken we gebruik van 3D-fotografie. De patiënten smeerden zes weken lang een gel met het geneesmiddel *digoxine* op hun huid. Wij hadden dubbel resultaat. Eén: de behandeling leidde tot duidelijk kleinere wratten. De diameter nam gemiddeld een derde af ten opzichte van wratten die met een *placebo* behandeld waren [13]. En twee: 3D-fotografie bleek betrouwbaar te zijn, en goed inzetbaar als biomarker [14].

We gebruiken 3D-fotografie steeds vaker, bijvoorbeeld voor het monitoren van huidwonden. Eerst bij gezonde vrijwilligers, waar wij kleine huidwondjes volgden die ontstaan waren na afname van huidbiopten van 3 millimeter. En daarna ook in het ziekenhuis, bij patiënten met voetwonden door diabetes. Zo kunnen imagingmethodes ook zinvol ingezet worden bij het CHDR en in ziekenhuizen.

Intermezzo

Voordat ik verder ga, wil ik met het noemen van het geneesmiddel *digoxine* graag een zijstap maken naar mijn wortels in de farmacie. Mijn vader was apotheker, en hield erg van zijn tuin, die bijna op een botanische tuin leek. Toen ik klein was, had hij het vaak over zaken als vingerhoedskruid (*Digitalis purpurea*) en andere giftige planten.

Ik herinner me dat hij soms op mysterieuze wijze verdween. Eens in de 19 avonden en nachten was hij spoorloos. Toen ik ernaar vroeg kwam ik erachter dat hij dan nachtdienst had in de apotheek. Dat was de Paracelsus Apotheke in de Schönhauser Allee in Oost-Berlin, waar hij zijn diensten moeiteloos en met grote passie uitvoerde. Deze volledige toewijding ten dienste van anderen blijft tot vandaag een grote inspiratie voor mij.

Woorden als *digoxine* en de naam *Paracelsus* maakten grote indruk op mij als jongetje. Digoxine is een van de actieve stoffen van vingerhoedskruid. Paracelsus was een Zwitser uit de 16 eeuw, zijn eigenlijke naam was Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541). Hij was arts, filosoof en theoloog, en hield zich bezig met de alchemie en astrologie [15]. In de toxicologie en farmacologie werd hij beroemd met zijn uitspraak:

Alle Ding' sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist.

Alle dingen zijn vergif en niets is zonder gif. Alleen de hoeveelheid maakt dat iets niet giftig is

Nochmal auf Deutsch: Die Menge macht das Gift.

8 Dit was in Paracelsus' tijd een baanbrekend concept, dat ook geldt voor het vingerhoedskruid in onze Berlijnse tuin. Mijn vader legde mij uit dat het voor kinderen giftig was om de mooie vingerhoedsbloem te eten, maar bij patiënten met hartproblemen kan het in een lage dosering van microgrammen wel goed helpen om de hartspielen sterker laten samentrekken.

Vandaag ben ik als apotheker, klinisch farmacoloog en onderzoeker altijd op zoek naar de juiste dosis - de *therapeutische dosis*, met het beoogde effect. Daarbij weet je altijd dat er ook een toxische dosis is, waarbij er bijwerkingen zijn. Altijd. Alles is hier een kwestie van de dosis. En nu weten wij dus ook dat digoxinegel tegen wratten werkt, maar ook dat het door de huid heen dringt. Dus ook in dit geval moeten wij werkzame dosis, met minimale bijwerkingen, weer goed uitzoeken.

Na dit zijstapje komen we terug op het nauwkeurige meten. Eerder vertelde ik u over de grote impact van huidziekten op de levenskwaliteit van patiënten. Zij hebben last van gebrek aan slaap, permanente jeuk, sociaal stigma en psychische klachten.

Sinds de eeuwwisseling zijn daarom *patient-reported outcomes* een centralere rol gaan spelen in de beoordeling van ziektebelasting. De patiënt wordt ondervraagd, met vragen als: Hoe erg was uw jeuk gemiddeld de afgelopen 24 uur op een schaal van 0 tot 10? In welke mate heeft uw huid een nadelige invloed gehad op uw sociale activiteiten?

Terwijl deze vragen subjectief zijn, en dus van patiënt tot patiënt sterk kunnen verschillen door individuele verschillen in perceptie, kunnen wij met de huidige technologische mogelijkheden de uitkomsten objectiveren: dat wil zeggen dat we ze in verband kunnen brengen met objectieve maatstaven.

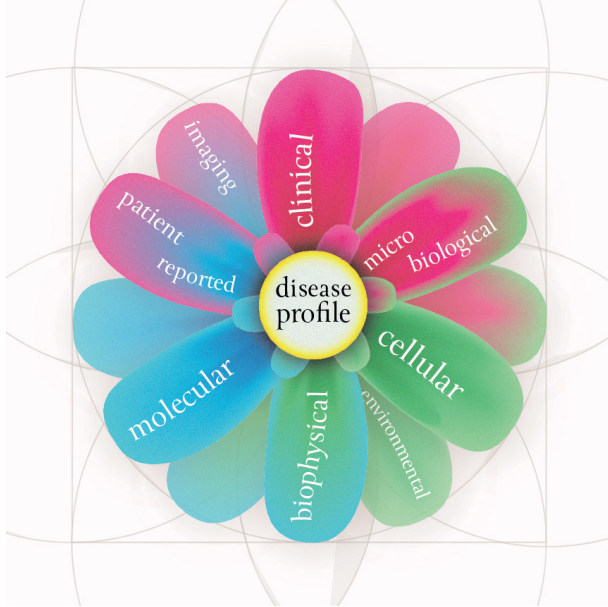
Met behulp van sensoren in *smart watches* kunnen wij bijvoorbeeld krabgedrag onderzoeken. Slaap-matrassen kunnen de slaapkwaliteit van patiënten scoren door bewegingen, slaapduur en onderbrekingen bij te houden. En met behulp van mobiele telefoons en apps kunnen wij antwoorden op vragenlijsten eenvoudig in de thuissetting verzamelen [16].

Multimodaal meten – de dermatologische bloem

Dames en heren, we hebben nu al drie verschillende invalshoeken van ziektekaracterisatie besproken. Het patiëntenperspectief, het perspectief van de arts, en fotografie ofwel imaging biomarkers.

Maar er zijn ook andere ontwikkelingen op het gebied van biomarkers, waarbij wij stoffen in het weefsel meten. Wij meten bijvoorbeeld mRNA, eiwitten en stofwisselingsproducten met verschillende -omics technieken. De nieuwste daarvan zijn de zogenaamde spatial omics. Daarbij brengen we met ongekende resolutie de ruimtelijke positie van de verschillende cellen en moleculen in kaart.

Met dit arsenaal aan biomarkers kunnen we steeds beter één diagnose stellen en de huidandoening karakteriseren.



Het geheel, dus alle perspectieven en alle metingen bij elkaar, wordt afgebeeld in deze figuur, de *dermatologische bloem*. Alle bloembladen, de losse perspectieven, worden geïntegreerd om een volledig beeld te krijgen van de patiënt en zijn huidaan- doening. Wij willen de huidaan- doening niet los zien, maar als een systeemziekte [17]. Door al deze metingen te combineren krijg je iets dat ik ‘systeemdermatologie’ noem.

Dit staat nu nog in de kinderschoenen maar is wel veelbelo- vend. Wij krijgen veel informatie over hoe de patiëntengroep is opgebouwd, en welke mechanismen potentieel belangrijk zijn in een ziekte. Elke subgroep heeft weer een kenmerkend patroon van *biomarkers*. Dit kunnen imaging biomarkers zijn, maar ook andere biomarkers zoals biofysische eigenschappen in het weefsel zelf.

Zo kunnen we de ernst van eczeem bepalen door het meten van de waterdoorlaatbaarheid van de huidbarrière. Deze

nauwkeurige karakterisering kan ook weer belangrijk zijn voor de doelgerichte behandeling in de kliniek, en niet alleen voor psoriasis of eczeem, maar voor veel meer dermatologische en zelf gynaecologische aandoeningen.

Toepassing van geneesmiddelenonderzoek tot klinische praktijk

Dit slaat een mooie brug van het onderzoek naar de patiënten- zorg. Het concept van de dermatologische bloem is ontwikkeld voor fundamentele onderzoeken. De vraag is dus of wij het concept überhaupt kunnen vertalen naar een toepassing aan het patiëntenbed? Het korte antwoord is ‘ja’.

Daarvoor wil ik eerst heel kort uitleggen waarom onze aanpak voor de zorg relevant is. Voor patiënten met ernstige plaque psoriasis bestaan er inmiddels 12 doelgerichte geneesmiddelen, zogenoemde biologics. Dit zijn sterk werkzame geneesmidde- len, maar de effecten zijn niet voor iedereen hetzelfde. Voordat een patiënt met een behandeling begint, zouden wij idealiter willen weten welk biologic het beste werkt bij deze individuele patiënt.

Om dit uit te zoeken hebben wij een groot consortium opge- richt, bestaande uit alle zeven Nederlandse academische zie- kenhuizen, vier universiteiten, diverse kennisinstituten, tech- nologiebedrijven en drie farmaceuten, waarmee we samen een grote aanvraag hebben ingediend. Onder het motto: “De juiste behandeling, van de juiste patiënt op het juiste moment.”

En er is heel goed nieuws! Heel recent heeft dit onderzoeks- project van zes jaar een onderzoekssubsidie ontvangen van in totaal 11,7 miljoen euro [18]. Dit is een van de grootste subsi- dies in de Nederlandse dermatologie. Ook de subsidieverstrek- ker NWO heeft erkend dat vandaag een uitgelezen moment is, je zou bijna zeggen *‘één gouden moment’*, om te investeren in de onvervulde behoeften van chronische patiënten met ontstekingsziekten. We kunnen relatief eenvoudig nieuwe technologieën toepassen, en we kunnen relatief eenvoudig het onderzoek centraliseren en uniformeren.

En wat gaan wij precies doen? Binnen dit consortium gaan we een landelijke infrastructuur opbouwen voor het systematisch en nauwkeurig meten van zes chronische huidaandoeningen, waaronder ook eczeem en psoriasis. Het gaat om het toepassen van de dermatologische bloem, om die vervolgens op te schalen.

Alle resultaten van het onderzoek worden in een centrale databank geregistreerd. En door de hoge mate van standaardisering zal de data ook op geavanceerde manieren geanalyseerd kunnen worden, bijvoorbeeld met behulp van kunstmatige intelligentie. De droom is dat je met bijvoorbeeld een foto of een pleister die huidmoleculen en -cellen kan opnemen, precies weet om welke huidaandoening en welk subtype het gaat, en welke behandeling het effectiefst is voor de individuele patiënt.

10 U kunt het vergelijken met gezichtsherkenningsoftware op uw mobiele telefoon, of facebook. Hoe fantastisch zou het zijn als je met een foto in combinatie met moleculaire of andere biomarkers heel nauwkeurig het subtype van de huidaandoening kunt bepalen?

Of, om de vergelijking met talen weer aan te halen, de droom is een automatische vertaler van de huid. Met Google Translate zweeft u met uw mobiel over een Franse tekst, en de vertaling naar Nederlands is instantaan leesbaar. Alles in real-time en in begrijpelijke taal. Heel indrukwekkend en, voor een vertaler in het huid-landschap zoals ik.

Uw telefoon herkent uw gezicht nu al, en in de toekomst dus hopelijk ook uw huidaandoening. Dit zijn verre vooruitzichten, maar wel heel mooie. Doelgerichte personalized medicine komt steeds dichterbij, dankzij translationele onderzoeksprojecten zoals dit project. En bij deze *precision medicine* kunnen we ook rekening houden met de verschillen die wij in het begin opmerkten bij uw burens. Wij komen dus steeds dichterbij therapieën op maat.

Team science

Dames en heren, ik heb tot nu toe uitgelegd waarom geneesmiddelen voor huidziektes nodig zijn en *wat* wij willen doen in de komende jaren. Ik wil nu focussen op *wij hoe* wij dit willen bewerkstelligen.

Het antwoord is kort: samenwerken. Ik zou het graag vergelijken met wetenschappelijke missies die gebruikelijk zijn in de ruimtevaart, waar grote teams van specialisten van heel verschillende expertises samenwerken aan een gemeenschappelijk doel: bijvoorbeeld het exploreren van de kosmos.

U hoort het goed: we vergelijken hier dermatologie met *rocket science*. Want deze multidimensionale en multidisciplinaire aanpak en ambitieuze instelling is wel nodig. De dermatologiebloem heeft namelijk een randvoorwaarde: grenzeloze samenwerking.

De hoog-specialistische technieken die per domein worden ingezet vergen inbreng van heel verschillende experts: microbiologen, artsen, farmacologen, dermatologen, farmaceuten, biologen, natuurkundigen, analytisch chemici, analisten en ook de patiënt zelf.

Specialismen aller landen, verenigt u.

Het klinkt stellig, maar ik zal me hiervoor inzetten, want vanuit de regio Leiden, mijn thuisbasis CHDR-LACDR-LUMC-EMC, kan ik een katalyserende rol spelen, zoals al is aangetoond bij de recente landelijke dermatologie-subsidie. Deze hadden wij niet zonder mijn neutrale rol als farmacoloog in een primair dermatologisch ziekenhuislandschap kunnen krijgen. Het resultaat is een landelijk, multidisciplinair consortium. Daardoor kunnen wij in Nederland echt een wereldwijde voorloper worden in multimodale klinische studies.

Waarde studenten, heel graag wil ik het woord ook nog aan u richten. Dit is heel belangrijk, want er is nóg een oplossing

voor het verbeteren van het traject voor de ontwikkeling van geneesmiddelen, en hoe ze voorgeschreven moeten worden. Dit is het onderwijs. Concepten zoals rationele ontwikkeling van geneesmiddelen, farmacologie en farmacotherapie moeten goed worden uitgelegd aan studenten geneeskunde. En ook aan de patiënt! Hoe werkt het farmacologisch? Welke bijwerkingen kan ik aan de hand van het mechanisme verwachten?

Met trots kan ik zeggen dat ik al sinds mijn eerste Leidse dagen bij het onderwijs betrokken ben geweest, en tussendoor negen jaar lang *fulltime*. Helaas is goed onderwijs niet altijd vanzelfsprekend, maar de laatste jaren heeft gelukkig veel vernieuwing plaatsgevonden, al waren de online lessen vooral een bijwerking van de pandemie. Ook voor ons Teaching Resource Center, een interactief en digitaal farmacologie- en farmacotherapieboek, blijven het gouden tijden. Vele honderdduizenden gebruikers en een mooie nieuwe interface maken het heel aantrekkelijk voor de gebruikers, met name de studenten.

Verdere professionalisering en innovatie moeten een groot en belangrijk aandachtspunt blijven. Verder hebben wij het geluk in dat we in Leiden, Rotterdam en Delft verschillende opleidingen aanbieden in de bio-farmaceutische wetenschappen, biomedische wetenschappen, farmacie, geneeskunde en technische geneeskunde.

Voor deze multidisciplinariteit biedt fantastische mogelijkheden: de genoemde opleidingen zijn complementair, dus bij sommige vakken die wij geven, zoals farmacotherapie of klinische farmacologie, vullen de studenten elkaar uitstekend aan. En naast het basale farmacologische werk is ook de kennis die wij opdoen met onze farmacologie en huidonderzoeken cruciaal om over te dragen.

Ik heb u vandaag geen plaatjes van huidandoeningen getoond. Wel kunt u zich zeker voorstellen dat foto's van de huid en van biopten de basis vormen in de dermatologie. Het blijft een beschouwend vak, zag u ook tijdens de inleidende

opdracht. Hoe dan ook zullen wij de foto's en nieuwe gegevens van ons landelijk onderzoek ook voor het onderwijs gebruiken. Dit is net zo belangrijk als het onderzoek zelf.

Besluit

Tot slot: ik heb u meegenomen in de reis van de translationele, farmacologische huidonderzoeker op zoek naar effectiever en efficiënter geneesmiddelonderzoek, naar objectieve en gevoelige biomarkers, en de systeembenadering van de dermatologie.

Ik heb u verteld dat er in dit veld veel mogelijkheden zijn om fundamentele en toegepaste wetenschappen translationeel uit te oefenen. Gezien de veelbelovende situatie en het reeds toegekende vertrouwen van vooral NWO en de farmaceutische industrie, verklaar ik hierbij tot *het gouden uur van de huid* voor geopend.

Natuurlijk hebben wij nog een pakkende naam nodig voor ons onderzoek. Na kort onderzoek blijkt dat de NASA al de GOLD missie kent: het staat voor Global-Scale Observation of the Limb and Disk, waar de aard-atmosfeer nauwkeurig wordt geobserveerd [19].

Voor onze huidsamenwerking met 32 partners in Nederland zal de missie dus net iets anders moeten heten: u zult begrijpen dat het gouden randje van vandaag terug moest komen in de naam. De werktitel wordt: nGOLD. Dit staat voor next Generation Observational and Longitudinal immuno-Dermatology studies.

Packen wir es an!

Dankwoord

Mevrouw de Rector Magnificus, geacht faculteitsbestuur, Raad van Bestuur van Stichting CHDR en geachte leden van het curatorium van deze bijzondere leerstoel, geachte aanwezigen. Ik wil u en allen danken die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen.

Klinisch onderzoek doe je nooit alleen, maar is altijd *team-work*. Het is vooral dankzij de vele collega's en vrienden dat het voor elkaar komt. Laat me beginnen bij het CHDR, een bijzondere organisatie waar wij vaak in teams van meer dan twintig personen aan de oplossing van een onderzoeksvraag werken. Dus alle recruiters, clinical trial assistants, analisten, promovendi, projectleiders & SPLs, RD's, artsen, statistici, receptionisten, verpleegkundigen, coördinatoren, secretaresses, meetassistenten, stagiaires en studenten: wat gaat het jullie goed af, en wat is het toch een plezier om het met jullie samen te doen. Dankzij dit mooie instituut en jullie als collega's ben ik *Happy in Translation*. Merci beaucoup!

Bijna op de dag af 18 jaar geleden liep ik voor het eerst in de wandelgangen van het LUMC, LACDR en het Erasmus MC, en er zijn te veel mensen die ik dankbaar ben om hier allemaal los te kunnen noemen. Zonder jullie wetenschappelijke drive, fascinatie, steun en kritische houding, zou ik niet staan waar ik nu sta.

Toch een paar namen dan: hooggeleerde Bouwstra, hooggeleerde Vermeer, hooggeleerde Hennink, hooggeleerde Guchelaar, hooggeleerde Irth, hooggeleerde Kuipers, hooggeleerde Nijsten, jullie hebben mij begeleid, kritisch ondervraagd en zo opgeleid, waarvoor dank.

Hooggeleerde Cohen, beste Adam, je bent mijn mentor en inspirator en je hebt mij geleerd om dermatologie niet te oppervlakkig te beschouwen, maar je hebt me juist de stimulans gegeven om niet alleen onderzoek te doen naar de werking van geneesmiddelen, maar ook naar de vraag of het helpt voor de patiënt.

Dankzij jou overbruggen wij nu de first-in-human studies, gecombineerd met huidinflammatiemodellen tot aan de patiënt. Dank voor al je steun, het prikkelen en de vrijheid die je mij gaf (je weet dat *vrijheid* voor een Oost-Duitsler altijd helemaal bovenaan staat op het lijstje).

Hooggeleerde Groeneveld, hooggeleerde Burggraaf, hooggeleerde van Gerven, beste Geert Jan, Koos en Joop. Als CHDR-bestuur en mijn mentoren zijn jullie essentieel geweest om het geplante zaadje van de dermatologie-bloem water te geven, onkruid te wieden en wat er groeide verder te voeden. Dank voor het continue inspireren, al jullie toewijding, het vertrouwen en de collegiale, constructieve en faciliterende rol. Met het begin van de zomer begint ook CHDeRma te bloeien, en uiteraard wil ik graag samen met jullie de vruchten plukken.

Zeer geleerde van Doorn, Moerland, van Poelgeest, Niemeyer-van der Kolk, beste Martijn, Matthijs, Mariëtte en Tessa - jullie zijn het derma-immuno-gynaecologie-kernteam voor *clinical, operations, methods* and *immunology*. Ik ben ontzettend dankbaar voor jullie onvoorwaardelijke input en steun. Met jullie hebben wij al vele prachtige onderzoeken gedaan. En natuurlijk komt er veel meer aan. Laat ons van dit gouden uur en paar gouden decennia van de immuno-dermatologie maken. En natuurlijk mag ik hier ook de cruciale bijdrage van de immuno-derma-gyn-groep noemen. Mijn dank aan jullie is heel groot.

Chère famille et amis de la France. Dans mon discours du professeur dermatologique et de recherche translationnelle vous avez entendus quelques petits mots de Français. En effet ma situation est le résultat d'une histoire européenne. Les relations intenses avec vous m'ont aidé à créer des liens très fort entre trois nations : l'Allemagne, la France et les Pays-Bas. Quand je suis né en Allemagne de l'Est il m'était impossible d'imaginer ma vie actuelle, ici, au milieu de vous. Ma famille, mes amis sont Européens, nos enfants et les générations prochaines vont profiter de cette formidable chance trans-européenne. Merci à tous ! Merci d'être là!

Liebe deutschen Wegbegleiter, liebe Freunde & Familie. Danke für eure Anwesenheit – nach Leiden zu kommen klingt nicht immer so einladend. Und dann noch alles auf Niederländisch. Wie schön, dass ihr trotzdem alle da seid! Auch jeder von Euch hat diesen Tag ermöglicht. Ganz besonders will ich mich

bei den alten Freunden der Schule und der *Unizeit* bedanken
– wer hätte gedacht dass ich hier ‘mal als Klinischer Pharmakologe so einen Vortrag halten darf- sieht man mal wieder wie weit Theorie und Praxis auseinander liegen.

Liebe Rißmänner, liebe Mutti, lieber Jan, lieber Hagen. Ohne eure Unterstützung, Hilfe und Kraft ginge gar nichts. Als Nesthäkchen aufzuwachsen hat so seine Vorteile – man lernt schnell alle um den Finger zu wickeln und das hat auch bei der Professur irgendwie wieder funktioniert.

Liebe Léna, lieber Tristan, lieber Arthur. Ihr seid meine Inspiration, mein Ausgleich und mein Alles. Danke, dass ihr immer dabei seid.

Chère Sylvia, en mutualisant par notre couple nos efforts et en veillant l'un sur l'autre nous avons fondé une famille et aussi un espace de recherche translationnelle , d'intime collaboration et de transfert de nos connaissances scientifiques,. Merci pour ton aide, ton soutien moral et surtout ton amour.

Een laatste mededeling dan nog in het Nederlands die ik u niet wilde onthouden. Volgende week begint er namelijk weer een onderzoek op het CHDR, de studie CHDR2041 met een nieuw geneesmiddel voor psoriasis, met net zo'n tube.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*. 2019;20(2):273-286.
2. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, Vitale L, Pelleri MC, Tassani S, Piva F, Perez-Amodio S, Strippoli P, Canaider A. An estimation of the number of cells in the human body, 2013 *Annals of Human Biology*, 40:6, 463-471, DOI.10.3109/03014460.2013.807878
3. Papyrus Ebers, website available from <https://papyrusebers.de/en/> ; accessed 19-Jun-2022
4. Richtlijn Wondmateriaal voor een geïnfecteerde wond, Beoordeeld: 01-10-2013, Federatie Medische Specialisten;
5. Wallner C, Moormann E, Lulof P, Drysch M, Lehnhardt M, Behr B. Burn Care in the Greek and Roman Antiquity. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Nov 28;56(12):657. doi: 10.3390/medicina56120657.
6. Pagan L, Yfanti C, Rijneveld R, Todd M, Jongste P, Feijen JJ, Klaassen ES, Bouwes Bavinck JN, Struijk L, de Koning MNC, Prestegarden L, Niemeyer-van der Kolk T, van Poelgeest MIE, Rissmann R. Results of a randomized, placebo-controlled, first-in-human trial of topical CY-002 in patients with cutaneous warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jun 14. doi: 10.1111/jdv.18291.
7. Cohen AF, Burggraaf J, van Gerven JMA, Moerland M, Groeneveld GJ. The use of biomarkers in human pharmacology (phase I) studies. *Annu Rev Pharmacol*. 2015;55:55-74.
8. Harrison, R. Phase II and phase III failures: 2013–2015. *Nat Rev Drug Discov* 15, 817–818 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.184>
9. Dowden H and Munro J. Nature Trends in clinical success rates and therapeutic focus *Reviews Drug Discovery* 18, 495-496 (2019) doi: <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00074-z>
10. Kruizinga MD, Stuurman FE, Exadaktylos V, Doll RJ, Stephenson DT, Groeneveld GJ, Driessen GJA, Cohen AF. Development of Novel, Value-Based, Digital Endpoints for Clinical Trials: A Structured Approach Toward Fit-for-Purpose Validation. *Pharmacol Rev*. 2020 Oct;72(4):899-909. doi: 10.1124/pr.120.000028.
11. Balak DM, van Doorn MB, Arbeit RD, et al. IMO-8400, a toll-like receptor 7, 8, and 9 antagonist, demonstrates clinical activity in a phase 2a, randomized, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Clin Immunol*. 2017;174:63-72.
12. Fink C, Fuchs T, Enk A. et al. Design of an Algorithm for Automated, Computer-Guided PASI Measurements by Digital Image Analysis. *J Med Syst* 42, 248 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10916-018-1110-7>
13. Rijsbergen M, Niemeyer-van der Kolk T, Hogendoorn G, Kouwenhoven S, Lemoine C, Klaassen ES, de Koning M, Beck S, Bouwes Bavinck JN, Feiss G, Burggraaf J, Rissmann R. A randomized controlled proof-of-concept trial of digoxin and furosemide in adults with cutaneous warts. *Br J Dermatol*. 2019 May;180(5):1058-1068. doi: 10.1111/bjd.17583. Epub 2019 Mar 7.
14. Rijsbergen M, Pagan L, Niemeyer-van der Kolk T, Rijneveld R, Hogendoorn G, Lemoine C, Meija Miranda Y, Feiss G, Bouwes Bavinck JN, Burggraaf J, van Poelgeest MIE, Rissmann R. Stereophotogrammetric three-dimensional photography is an accurate and precise planimetric method for the clinical visualization and quantification of human papilloma virus-induced skin lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Aug;33(8):1506-1512. doi: 10.1111/jdv.15474. Epub 2019 Mar 12.
15. Nepovimova E, Kuca K. The history of poisoning: from ancient times until modern ERA. *Arch Toxicol*. 2019 Jan;93(1):11-24. doi: 10.1007/s00204-018-2290-0.
16. Rijsbergen M, Niemeyer-van der Kolk T, Rijneveld R, et al. Mobile ed diary application facilitates the monitoring of patient-reported outcomes and a high treatment adheren-

ce for clinical trials in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(3):633-639. <https://doi.org/10.1111/jdv.15872>

17. Rissmann R, Moerland M, van Doorn MBA. Blueprint for mechanistic, data-rich early phase clinical pharmacology studies in dermatology. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Jun;86(6):1011-1014. doi: 10.1111/bcp.14293.
18. Website available from: <https://www.nwo.nl/onderzoeks-programmas/nationale-wetenschapsagenda-nwa/onderzoek-op-routes-door-consortia-orc-2>
19. Website available from: <https://www.nasa.gov/content/goddard/gold-mission-overview>

PROF.DR. ROBERT RIßMANN



Robert Rißmann (1977, Oost-Berlijn) studeerde farmacie aan de Freie Universität Berlin. In 2004 werd hij apotheker en begon vervolgens een promotietraject aan het Leiden Academic Center for Drug Research (Universiteit Leiden) in fundamenteel huidonderzoek. Robert verdedigde zijn proefschrift in 2009. Van 2010 tot 2017 was hij onderwijsdirecteur bij het Centre for Human Drug Research in de gebieden klinische farmacologie en farmacotherapie. In 2015 rondde hij zijn opleiding tot klinisch farmacoloog af. Tot zijn onderzoeksrepertoire behoren immunologische en dermatologische translationele modellen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen in de vroege fase van klinisch onderzoek. In 2015 werd hij benoemd tot Universitair Hoofddocent aan het Leids Universitair Medisch Centrum. Sinds 2017 bekleedt hij de functie van onderzoeksdirecteur dermatologie bij het CHDR. Als klinisch farmacoloog is Robert wetenschappelijk redacteur van het British Journal of Clinical Pharmacology en bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Farmacologie en Biofarmacie. Hij heeft meer dan 75 wetenschappelijke artikelen gepubliceerd. In 2020 werd hij benoemd tot hoogleraar Translationele Dermatologie aan de Universiteit Leiden. Robert is getrouwd met zijn vrouw Sylvia Le Dévédec en ze wonen samen met hun kinderen Tristan, Léna en Arthur in Leiden.



Universiteit
Leiden