



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Rubor, calor, tumor, dolor: objective assessments of inflammation

Voorde, W. ten

Citation

Voorde, W. ten. (2024, December 17). *Rubor, calor, tumor, dolor: objective assessments of inflammation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4172472>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4172472>

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

APPENDICES

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Vroege fase geneesmiddelenontwikkeling op het gebied van dermatologie kent verschillende uitdagingen. De menselijke huid is het grootste orgaan van het lichaam en is betrokken bij het in evenwicht houden van complexe processen zoals ontsteking, reacties van het afweersysteem, wondgenezing en nieuwvorming van vaten. Dit subtiele evenwicht wordt verstoord bij veel inflammatoire huidaandoeningen, en de ontwikkeling van nieuwe dermatologische middelen richt zich voornamelijk op medicijnen die dit evenwicht kunnen herstellen. In vroege fase geneesmiddelenonderzoek worden studies uitgevoerd zonder informatie over het middel na toediening aan de mens. Hierdoor is soms nog onduidelijk wat de juiste (effectieve) dosering is, wat het beste doseringsschema is en wat de precieze farmacologische werking is. Dit draagt bij aan een lage kans op succes, 13,8% van alle geneesmiddelen die ontwikkeld worden halen uiteindelijk marktregistratie. Voor geneesmiddelen in de dermatologie die gericht zijn op immunosuppressie en het remmen van ontsteking ligt deze kans nog lager, op slechts 6,3%.

Om de kans op succes van vroege fase onderzoek tot marktregistratie te vergroten is een alternatief, rationeler ontwikkelmodel voorgesteld, waarin farmacodynamische eigenschappen zoals binding aan de juiste target al in het vroegste klinische stadium van geneesmiddelenontwikkeling kunnen worden geëvalueerd. Deze paradigmaverschuiving roept echter vragen op voor de vroege fase van geneesmiddelenontwikkeling binnen de dermatologie, namelijk: hoe kunnen farmacodynamische eindpunten in vroege klinische dermatologische onderzoeken worden geëvalueerd en welke specifieke farmacodynamische eindpunten moeten hierbij in overweging worden genomen?

Het gebruik van farmacodynamische eindpunten in vroege fase klinisch geneesmiddelenonderzoek is niet nieuw. Door de complexiteit van medicijnen en eerder genoemde lage slagingspercentages wordt nu meer nadruk gelegd op vroeg inzicht in het werkingsmechanisme. In de immuno-oncologie is 74% van de fase I-studies verrijkt met farmacodynamische markers, waarvan 94% van de markers in het bloed zijn te meten. Deze trend zien we ook bij onderzoeken naar immunologische indicaties door de beschikbaarheid van bloedtesten en ervaring uit de oncologie.

Het onderzoeken en evalueren van farmacodynamische eigenschappen van nieuwe dermatologische middelen in vroege klinische onderzoeken bij gezonde vrijwilligers is uitdagend door het ontbreken van de specifieke aandoening die bestudeerd wordt. Om dit probleem te verhelpen, worden *skin challenge* modellen ingezet om ontstekings- en afweerreacties na te bootsen bij gezonde mensen.

Daarnaast zijn er wondgenezingsmodellen, zoals tape-stripping en blaar-inductie, die ook worden gebruikt om immuun- en ontstekingsreacties te bestuderen. Deze modellen zijn waardevol in zowel preklinisch als klinisch onderzoek en helpen bij het begrijpen van de genezingsprocessen. Daarnaast

bieden deze modellen mogelijkheden om de farmacodynamiek beter te doorgronden en inzicht te krijgen in menselijke (patho)fysiologie.

In 2020 presenteerden we een blauwdruk voor het uitvoeren van vroege dermatologische onderzoeken, waarbij vijf pijlers centraal staan (Rissmann *et al.* (2020), 10.1111/bcp.14293). Deze omvatten het verkennen van farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van nieuwe geneesmiddelen, het opnemen van gevoelige en objectieve eindpunten, en het integreren van multidisciplinaire data. Door de principes van deze vijf pijlers te volgen, kan de kans op vroegtijdige identificatie van ongewenste geneesmiddelkenmerken, bijvoorbeeld gerelateerd aan veiligheid, farmacokinetiek of farmacodynamiek, worden vergroot, waardoor het risico op falen in latere klinische fases kan worden verminderd.

Hoewel er in de dermatologie steeds meer nieuwe technieken beschikbaar zijn om de farmacodynamische eigenschappen van dermatologische middelen te beoordelen, klinische scores voor de arts, zoals de *Eczema Area and Severity Index* (EASI) en de *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), de norm in klinische onderzoeken. Deze schalen zijn vaak laag sensitief en erg subjectief wat leidt tot variabiliteit.

Om de farmacodynamische effecten van nieuwe middelen beter te begrijpen, zijn dus objectief-kwantificeerbare meetmethoden nodig. Het monitoren van microcirculatie en het gebruik van biomarkers kunnen waardevolle inzichten in huidziekten en genezingsprocessen bieden. De identificatie van nauwkeurige en meetbare biomarkers blijft echter een uitdaging.

Recente ontwikkelingen in digitale tools en beeldvormende technieken hebben geleid tot verbeterde objectieve meetmethoden. Het 'DermaToolbox'-concept biedt richtlijnen voor het integreren van sensitieve en objectieve eindpunten. Innovaties zoals digitale versies van traditionele schalen en technieken zoals stereofotogrammetrie en *optical coherence tomography* (OCT) verbeteren de evaluatie van dermatologische geneesmiddelen aanzienlijk.

Ondanks de vele vroege onderzoeken die farmacodynamische eindpunten gebruiken, ontbreekt het vaak aan inzicht in hoe deze resultaten effectief kunnen worden gecombineerd en geïntegreerd in dermatologische onderzoeken. Succesverhalen met objectieve farmacodynamische eindpunten in ziekte- en challenge modellen tonen de haalbaarheid aan van integratie in de vroege klinische stadia.

Huidige studies richten zich voornamelijk op gezonde vrijwilligers, waarbij *skin challenge* modellen de voorkeur hebben. Nieuwe trauma-gebaseerde *skin challenge* modellen, zoals gedeeltelijke en volledige wondmodellen, bieden mogelijkheden om de fysiologische processen in de dermatologie beter te begrijpen. Vanwege de beperkingen van klinische scores pleiten we voor een objectievere aanpak door beeldvormende technieken en nauwkeurige biomarkers te gebruiken als farmacodynamische eindpunten in vroege onderzoeken.

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling van farmacologische en trauma-gebaseerde *skin challenge* modellen en de evaluatie van objectieve farmacodynamische eindpunten in vroege fase geneesmiddelenonderzoek binnen de dermatologie. Sectie I behandelt de ontwikkeling van deze trauma-gebaseerde modellen en hun rol in het karakteriseren van immunologische processen. Sectie II bespreekt de evaluatie van farmacodynamische activiteit bij verschillende farmacologische modellen, terwijl sectie III laat zien hoe deze eindpunten kunnen worden geïntegreerd in klassieke fase I-onderzoeken.

SECTIE I: FARMACODYNAMICA VAN TRAUMA-GEBASEERDE DERMA-IMMUNOLOGISCHE CHALLENGES

In hoofdstuk 2 wordt een cutaan wondmodel geïntroduceerd, waarbij drie- en vier-mm punchbiopten van de onderrug van gezonde vrijwilligers worden genomen en zonder interventie worden gelaten om te genezen. Met een multimodale testbatterij, voornamelijk bestaande uit niet-invasieve methoden, is aangetoond dat objectieve monitoring van de verschillende fasen van wondgenezing mogelijk is. De belangrijkste bevindingen waren dat klinische beeldvorming een objectieve meting biedt voor wondgenezing en dat we de verschillende fasen –ontsteking, proliferatie en remodeling– effectief konden onderscheiden door middel van geïntegreerde multidimensionale datavisualisatie.

Hoofdstuk 3 introduceert een blaarmodel om epidermale wondgenezing te karakteriseren. Dit hoofdstuk toont aan dat het blaarmodel effectief is in het monitoren van epidermale wondgenezing over de tijd. We konden blaren succesvol en reproduceerbaar induceren, met een duidelijke scheiding van dermis en epidermis. Het model maakt het mogelijk om de fasen van ontsteking, proliferatie en remodeling te visualiseren met behulp van farmacodynamische biomarkers. De resultaten tonen aan dat de technieken gevoelig genoeg zijn om significante veranderingen in de huidstructuren en genezingsprocessen over tijd te detecteren, wat de toepasbaarheid van dit model in toekomstige studies ondersteunt.

SECTIE II: FARMACODYNAMICA VAN FARMACOLOGISCHE CHALLENGES

Hoofdstuk 4 beschrijft de opzet van een intradermaal challenge model met substance P (SP), een neuropeptide dat *wheal*- en *flare*-reacties induceert. De studie heeft als doel de robuustheid van de SP-reactie te beoordelen door de effecten van verschillende doses SP op *wheal* en *flare* te evalueren. De bevindingen bevestigen dat lagere doses SP dosisafhankelijke reacties oproepen, wat inzicht biedt in de farmacodynamiek van SP en de rol van de *Mas-related G-protein coupled receptor member x2* (MRGPRX2) bij het mediëren van mestcel degranulatie.

In hoofdstuk 5 worden de effecten van twee nieuwe, selectieve *interleukin-1 receptor-associated kinase 4* (IRAK4) remmers (BAY1834845 en BAY1830839) besproken, die in vivo zijn getest in modellen van lokale en systemische

ontsteking. De resultaten tonen aan dat deze remmers een snelle en significante ontstekingsremmende werking vertonen in zowel de lokale IMQ-challenge als de systemische LPS-challenge. Dit benadrukt de toegevoegde waarde van deze modellen in het evalueren van de immunomodulerende effecten van geneesmiddelen en accentueert de waarde van de combinatie van verschillende farmacologische modellen voor het begrijpen van de mechanismen van nieuwe therapieën in de vroege stadia van geneesmiddelenontwikkeling.

SECTIE III: FARMACODYNAMICA IN DE VROEGSTE FASE VAN KLINISCHE GENEESMIDDELENONTWIKKELING

Hoofdstuk 6 verkent de impact van herhaalde methotrexaatinjecties via microneaalden bij kinderen met reumatische aandoeningen. De literatuurstudie benadrukt de hoge behandelbelasting en de ontwikkeling van naaldangst, wat de therapietrouwheid op lange termijn kan beïnvloeden. De studie identificeert dat factoren zoals angst voor injecties en de gevolgen van de behandeling bijdragen aan de stress en verminderde kwaliteit van leven bij kinderen. Dit hoofdstuk legt de basis voor het belang van het systematisch onderzoeken van naaldangst, met als doel de toediening van *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD) te optimaliseren.

Hoofdstuk 7 bespreekt een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie die de veiligheid en effectiviteit van intradermale toediening van adalimumab via holle microneaalden evalueert. De bevindingen suggereren dat hoewel de intradermale toediening meer pijn en een lagere acceptatie met zich meebrengt in vergelijking met subcutane injecties, het ook een hogere biologische beschikbaarheid vertoont. Daarnaast werden verschillende beeldvormingstechnieken, zoals optische coherentie tomografie en thermale beeldvorming, toegepast om huidreacties na intradermale injecties te beoordelen. Dit hoofdstuk concludeert dat intradermale toediening via holle microneaalden een veelbelovende alternatieve toedieningswijze biedt, met potentieel voor verbeterde farmacokinetiek en vergelijkbare farmacodynamische effecten, wat de weg vrijmaakt voor verdere studies en toepassingen in de klinische praktijk.

CHALLENGE MODELLEN IN DE VROEGSTE FASE VAN ONTWIKKELING VAN DERMATOLOGISCHE GENEESMIDDELEN

Challenge modellen zijn belangrijke hulpmiddelen voor geneesmiddelenontwikkelaars, omdat ze fysiologische en pathofysiologische processen die gepaard gaan met inflammatoire huidaandoeningen kunnen repliceren in gezonde mensen. Dit proefschrift richt zich op twee klinische onderzoeken met trauma-gebaseerde challenge modellen: een cutaan wondmodel voor het testen van nieuwe wondgenezingstherapieën en een model gebaseerd op het principe van blaarwonden. De bevindingen in hoofdstukken 2 en 3 benadrukken dat een grote

uitdaging bij trauma-gebaseerde huidmodellen de onzekerheid over de tijdsduur van de evaluaties is. Het balanceren van een uitgebreid beoordelingsschema met de belasting voor deelnemers is cruciaal. Huidige informatie over de timing van beoordelingen is vaak afhankelijk van preklinische studies, maar er is weinig literatuur over de tijdsaspecten van vroege fase-studies met deze modellen.

De discrepanties in de hoeveelheid van groeifactoren zoals TGF- β 1 en TGF- β 3, en onverwachte uitkomsten zoals nulwaarden van IL-6 in normale wondgenezing, compliceren de interpretatie. Het begrijpen van het tijdsverloop van fysiologische processen is fundamenteel voor verder onderzoek, zoals het vergelijken van zieke en gezonde huid of volledige dikte versus krab en snijwonden.

Bij het gebruik van een challenge model rijst de vraag in hoeverre het model relevant en representatief is voor de echte ziekte. De blaren die in hoofdstuk 3 zijn ontstaan, hebben anatomisch dezelfde diepte, maar het is onduidelijk of het genezingsproces vergelijkbaar verloopt met dat van bijvoorbeeld epidermolysis bullosa.

In hoofdstuk 5 hebben we gebruik gemaakt van twee challenge-modellen binnen dezelfde gezonde vrijwilliger. Het combineren van twee farmacologische modellen (IMQ en LPS) is een innovatieve benadering die ons in staat stelt om zowel lokale als systemische effecten te onderscheiden binnen één proefpersoon. Door deze opzet wordt de variabiliteit tussen proefpersonen uitgesloten, wat de gevoeligheid voor het detecteren van geneesmiddeleffecten aanzienlijk vergroot.

Het onderscheid tussen de modellen gaat echter verder dan alleen het verschil tussen lokale en systemische effecten. De downstream uitleesparameters en compensatiemechanismen verschillen sterk tussen beide modellen, en het is van belang om deze verschillen goed te begrijpen voordat een vertaling naar een ziektebeeld kan worden gemaakt.

Samenvattend blijft de keuze van een specifiek farmacologische *skin challenge* model in vroege klinische studies afhankelijk van de onderliggende onderzoeksvraag. Deze challenges maken bewijs van geneesmiddelmechanismen en inzicht in veiligheid en farmacokinetische parameters mogelijk in een vroeg stadium van ontwikkeling. Desondanks zijn er beperkingen aan de modellen, zoals een onbekende tijdsduur van de evaluaties, en de vergelijking met een ziektebeeld, wat het bieden van sluitend bewijs voor klinische werkzaamheid bemoeilijkt.

FARMACODYNAMISCHE EINDPUNTEN IN VROEGE FASE DERMATOLOGISCHE GENEESMIDDELENONTWIKKELING

Dit proefschrift pleit voor een meer objectieve benadering die beeldvormingstechnieken en nauwkeurige biomarkers als farmacodynamische eindpunten in vroege dermatologie studies integreert. Hoewel uitkomsten van klinische scores

waardevolle informatie bieden, is hun toepasbaarheid in vroege fase-studies beperkt. Het proefschrift bundelt vijf gerandomiseerde gecontroleerde proeven waarin de meest geschikte objectieve farmacodynamische uitkomstmaten zijn gekozen.

De uitdaging ligt in het identificeren van nauwkeurige biomarkers voor kritische beslissingen in vroege dermatologie onderzoeken. Verschillende beeldvormingstechnieken zoals stereofotogrammetrie, multispectrale beeldvorming, en optische coherentie tomografie worden genoemd. Hoewel LSCI als betrouwbaar wordt beschouwd, vertoont optische coherentie tomografie beperkingen in diagnostische kracht en specificiteit.

De resultaten suggereren dat sommige technieken momenteel geschikter zijn als objectieve eindpunten dan andere. Ontwikkelingen in beeldvormingstechnieken bieden hoop voor betere resolutie en minder invasieve alternatieven voor biopsieën.

TOEKOMSTIGE RICHTINGEN

Het meten van veranderingen in parameters zonder bijbehorende klinische effecten is minder relevant. Voor een effectieve profilering van de interactie tussen fysiologische processen in de menselijke huid is het essentieel om multimodale parameters te hanteren. Dit proefschrift benadrukt de noodzaak om verschillende benaderingen te combineren om een beter inzicht te krijgen in de pathofysiologie en klinische presentatie van huidaandoeningen. Daarnaast pleit het proefschrift voor het integreren van farmacodynamische eigenschappen in vroege fase klinische proeven om de kans op succes te vergroten. Gezien de behoefte aan vroegtijdige indicatoren van werkzaamheid in de steeds complexere omgeving van geneesmiddelenontwikkeling, kunnen objectieve en kwantitatieve eindpunten waardevolle inzichten opleveren.

ALGEMENE CONCLUSIES

Dit proefschrift onderzoekt verschillende *skin challenge* modellen die immunologische en inflammatoire reacties uitlokken. De bevindingen benadrukken de noodzaak van grondige validatie van biomarkers voordat ze als primaire of secundaire eindpunten worden opgenomen in klinische studies. Door de ziekte en geneesmiddeleffecten te bestuderen met behulp van farmacodynamische beeldvormingstools, worden waardevolle inzichten verkregen. Gezien de complexe pathofysiologie van dermatologische aandoeningen is het combineren van deze farmacodynamische tools van essentieel belang voor een diepgaand begrip van de ziekteprocessen, de zogenoemde multimodale aanpak. Dit vergroot niet alleen ons inzicht in de ziekte, maar draagt bij aan een grotere kans op succes bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.