



Dupilumab bij een kind met ernstig constitutioneel eczeem: effectiviteit versus veiligheid

F.M. Rosenberg¹, J.M. Oldhoff², M. Poelhekken¹, G.L.E Romeijn³, R.H.J. Wijdh⁴, I.F.A Bocca-Tjeertes⁵, M.L.A. Schuttelaar²

Dupilumab is de eerste en enige biological die sinds eind 2020 is goedgekeurd voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar met ernstig constitutioneel eczeem (CE) dat onvoldoende onder controle is met adequate topicale therapie. Wij presenteren onze ervaring met dupilumab bij een kind met ernstig CE en co-morbiditeiten, waarbij het dilemma tussen goede effectiviteit en de ontwikkeling van ernstige bijwerkingen wordt uitgelicht.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 11-jarige jongen met ernstig CE en atopische co-morbiditeiten was sinds 2011 onder multidisciplinaire behandeling van een dermatoloog, kinderallergoloog, kinderlongarts en diëtist in het UMCG. Zijn CE was onvoldoende onder controle ondanks adequate topicale therapie met verpleegkundige begeleiding. Hij ervoer veel jeuk, een verstoorde nachtrust en een groot verlies van zijn kwaliteit van leven.

Hij ontwikkelde CE vanaf de leeftijd van drie maanden wat gecompliceerd werd door recidiverend impetiginisatie en eczema herpeticum met gegeneraliseerde lymfadenopathie. Eerdere behandelingen bestonden uit topicale corticosteroiden klasse I - IV, calcineurineremmers, koolteerzalven, dermatologische opname, zes keer per jaar antibiotica, drie keer per jaar valaciclovir en ciclosporine wat na een dag gestopt werd vanwege gegeneraliseerde urticaria.

Daarnaast had de patiënt ernstig allergisch astma waarvoor jaarlijks prednisolon behandelingen, allergische rhinoconjunctivitis en multipole primaire voedselallergieën. Een aantal keer zijn ernstige anafylactische reacties op koemelk en pinda opgetreden. Verder vond uitgebreide analyse plaats bij zijn disproportionele kleine lengtegroei (-2.8 standaarddeviatie (SD) lengte-leeftijd), geduid bij ernstige chronische atopie.

Bij dermatologisch onderzoek werd over het gehele lichaam ernstig xerosis cutis en actief eczeem gezien, met uitgebreide geëxcorieerde papels en lichenificaties op de extremiteiten

inclusief de handen en voeten. De eczema area severity index (EASI)-score fluctueerde binnen twee maanden tussen 28 en 59. Gewicht: 26.2 kg, lengte: 130 cm (-2.5 SD lengte-leeftijd, 0 SD gewicht-lengte).

Laboratoriumonderzoek toonde een totaal IgE >5000 kU/L (N=0-115), verhoogde inhalatieallergenen, thymus activati-on-regulated chemokine (TARC) 9856 pg/mL en eosinofielen $0.21 \times 10^9/L$ (N=0.03 - 0.52) na recent prednisongebruik. Concluderend was er sprake van moeilijk behandelbaar CE met ernstige atopische constitutie en indicatie voor systemische therapie.

Behandeling werd gestart met dupilumab in een oplaaddosering van 300 mg subcutaan op de eerste dag en na twee weken, gevolgd door 300 mg elke vier weken. Na vier weken was het eczeem nagenoeg in remissie met een EASI-score 0.5, numeric rating scale (NRS) jeuk-score gedaald van vier naar twee (gemiddelde van afgelopen zeven dagen) en de longfunctie verbeterd ten opzichte van start dupilumab (zie tabel 1). Een week later ontwikkelde patiënt milde conjunctivitis beiderzijds met rode jeukende ogen en daarnaast hoofdpijn, dyspnoe, stekende pijn op de borst en stijgende eosinofilie $2.66 \times 10^9/L$. De longfunctie liet verbetering zien in het geforceerde expiratoire volume in 1 seconde (FEV₁), zonder obstructieve curve, met 9% reversibiliteit. Gezien de klachten en stijgende eosinofilie werd het dupilumab interval verlengd met twee weken. Het vierwekelijkse interval werd hervat bij afname van eosinofilie, verdwijnen van pulmonale klachten

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁴ Oogarts, afdeling Oogheelkunde, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁵ Kinderarts en Kinderallergoloog in opleiding, afdeling Kinderlongziekten en kinderallergologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Tabel 1. Verloop dupilumab behandeling bij een 11-jarige jongen met ernstig constitutioneel eczeem en astma met diverse scores

Screening dupilumab	Baseline dupilumab	Dupilumab week 2	Dupilumab week 4	Dupilumab week 6	Dupilumab week 8	Dupilumab week 12	Dupilumab week 16	Dupilumab week 20
<ul style="list-style-type: none"> •EASI 47.5 •IGA severe •FEV1 pre voorspeld 93% •FEV1 post voorspeld 111% •Reversibiliteit 16% 	<ul style="list-style-type: none"> •EASI 28 •IGA severe •NRS jeuk 4 •NRS pijn 5 •POEM 15 •CDLQI 16 	<ul style="list-style-type: none"> •EASI 4.9 •IGA mild 	<ul style="list-style-type: none"> •EASI 0.5 •IGA almost clear •NRS jeuk 2 •NRS pijn 0 •POEM 6 •CDLQI 3 •FEV1 pre voorspeld 110% •FEV1 post voorspeld 116% •Reversibiliteit 5% 	<ul style="list-style-type: none"> •Rode ogen waarvoor kunststranen 	<ul style="list-style-type: none"> •Dyspnoe en steken borst •FEV1 pre voorspeld 108% •FEV1 post voorspeld 118% •Reversibiliteit 9% •Conjunctivitis waarvoor start dexamethason druppels 	<ul style="list-style-type: none"> •EASI 2.8 •IGA mild •NRS jeuk 3.5 •NRS pijn 0 	<ul style="list-style-type: none"> •EASI 2.2 •IGA mild •NRS jeuk 3 •NRS pijn 0 •POEM 1 •CDLQI 1 	<ul style="list-style-type: none"> •EASI 6.9 •IGA mild •NRS jeuk 6 •NRS pijn 0 •Ernstige conjunctivitis met limbitis waarvoor stop dupilumab

EASI = Eczema Area Severity Index (0-72), IGA= Investigator Global Assessment, Numeric Rating Scale = NRS (0-10), Patient Oriented Eczema Measure = POEM (0-28), Children's Dermatology Life Quality Index= CDLQI (0-30), Forced Expiratory Volume in 1 second= FEV1 (%)

en lichte toename van eczeem. De dupilumab gerelateerde conjunctivitis werd door de corneaspecialist behandeld met dexamethason druppels. Na 16 weken was er vrijwel geen eczeem met een EASI-score 2.2 (zie figuur 1), NRS jeuk-score drie en goede verbetering van kwaliteit van leven. De eosinofilie nam weer toe tot $2.92 \times 10^9/L$ en de conjunctivitis was nog aanwezig. Na 20 weken bleek er sprake van ernstige palpebrale en bulbaire conjunctivitis met limbitis in beide ogen zonder limbale stamceldeficiëntie. Het eczeem was in het gelaat verergerd met een EASI-score 6.9. Gezien de ernst van de oogklachten werd dupilumab gestaakt.

BESPREKING

Bij kinderen van 6-11 jaar met ernstig eczeem en onvoldoende controle met adequate topicale therapie, kan men dupilumab geven in gespecialiseerde centra. Het goede effect van dupilumab op het eczeem bij patiënt is in overeenstemming

met de resultaten van klinische studies. [1,2] Bij patiënten met ernstige atopie verbeterd niet alleen de huid, maar ook type 2 inflammatoire co-morbiditeit. [2] Onze patiënt had een dubbel voordeel van dupilumab gezien de verbetering van zijn allergisch astma.

De veiligheid van dupilumab bij kinderen van 6-11 jaar is in overeenstemming met het gunstige veiligheidsprofiel bij adolescenten en volwassenen. [1-3] De patiënt ontwikkelde tijdens dupilumab gebruik evidente eosinofilie en milde pulmonale klachten, niet passend bij een astma exacerbatie. Uit het BioDay-register blijkt dat het aantal volwassen CE-patiënten met perifere eosinofilie toeneemt van 33% tijdens screening naar 57% na 16 weken dupilumab gebruik, zonder geassocieerde symptomen. [4] Dit voorbijgaande fenomeen wordt ook gezien bij dupilumab voor astma en chronische sinusitis. [4,5] De hypothese is dat dupilumab de IL-4 en IL-13 geïnduceerde



Figuur 1. Effectiviteit van dupilumab bij een 11-jarige jongen met ernstig constitutioneel eczeem (CE)
A. CE voor start dupilumab. B. CE na 16 weken dupilumab gebruik

migratie van eosinofielen vanuit het bloed naar weefsel blokkeert, maar de aanmaak van eosinofielen vanuit het beenmerg nog continueert. [4,6] Een eosinofiele pneumonie zou een gevolg kunnen zijn van ernstige eosinofilie dat infiltreert in organen. [5]

Daarnaast ontwikkelde de patiënt ernstige conjunctivitis. Dit is samen met een huidreactie op de injectieplaats de meest voorkomende bijwerking en meestal mild. [2,4] Patiënten met ernstiger CE voor dupilumab gebruik en/of een al bestaande allergische conjunctivitis hebben een hoger risico op de ontwikkeling van dupilumab gerelateerde conjunctivitis. [7] Ernstige oogklachten, zoals limbale betrokkenheid, zijn in tegenstelling tot volwassenen nog niet eerder bij kinderen van

6-11 jaar beschreven. [1,2] Het vroegtijdig herkennen van een conjunctivitis met limbitis (gekenmerkt door limbale zwelling en vascularisatie) is essentieel, omdat het kan leiden tot limbale stamceldeficiëntie. Limbale stamceldeficiëntie kan leiden tot complicaties die permanente visuele schade geven. [7]

Concluderend had dupilumab goed effect op het CE en allergisch astma van onze patiënt. De bijwerkingen wogen echter niet op tegen de effectiviteit. Wees bedacht bij dupilumab en stijgende perifere eosinofilie op mogelijk infiltratie van organen. Bovendien is het van belang om een conjunctivitis met limbale betrokkenheid vroegtijdig te herkennen om visuele permanente schade te voorkomen.

SAMENVATTING

Een 11-jarige jongen met moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem (CE) ondanks adequate topicale therapie en ernstige co-morbiditeiten, werd behandeld met dupilumab met goed effect op CE en astma. Hij ontwikkelde pulmonale klachten en stijgende eosinofilie, die na interval verlenging afnamen. Bovendien ontwikkelde hij ernstige conjunctivitis met limbitis. De bijwerkingen wogen bij onze patiënt niet op tegen de effectiviteit, waardoor dupilumab na 20 weken werd gestaakt. Het vroegtijdig herkennen van een conjunctivitis met limbale betrokkenheid is van belang om visuele permanente schade te voorkomen.

TREFWOORDEN

dupilumab - constitutioneel eczeem - kinderen - conjunctivitis - eosinofilie

SUMMARY

A 11-year-old boy with difficult to treat atopic dermatitis (AD) despite adequate topical therapy and severe

comorbidities, was treated with dupilumab with good effect on AD and asthma. He developed pulmonary symptoms and rising eosinophilia, which decreased after prolongation of the dupilumab interval. Moreover, the patient developed severe conjunctivitis with limbitis. The side effects did not outweigh the effects of dupilumab. Therefore, dupilumab was discontinued at 20 weeks. Early recognition of a conjunctivitis with limb involvement is important to prevent permanent visual damage.

KEYWORDS

dupilumab - atopic dermatitis - children - conjunctivitis - eosinophilia

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

M.L.A. Schuttelaar ontving sponsoring voor de Bioday registry en honoraria voor deelname aan adviesraden en het geven van presentaties van Sanofi en Regeneron Pharmaceuticals.

LITERATUUR

1. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol.* 2020;1-14.
2. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1282-93.
3. Igelman S, Kurta AO, Sheikh U, McWilliams A, Armbrrecht E, Jackson Cullison SR, et al. Off-label use of dupilumab for pediatric patients with atopic dermatitis: A multicenter retrospective review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):407-11.
4. Ariëns LFM, van der Schaft J, Bakker DS, Balak D, Romeijn MLE, Kouwenhoven T, et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;
5. Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, Olivero F, Votto M, Ciprandi G, et al. Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents. *Pediatr Drugs.* 2020;22(3):295-310.
6. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, Simpson EL, Chen Z, Chen Q, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1120-35.
7. Balak DMW, Ariëns LFM, Bakker DS, Thijs JL, van der Schaft J, Schuttelaar MLA, et al. Conjunctivitis als bijwerking van dupilumab bij constitutioneel eczeem. *Ned Tijdschr voor Dermatologie en Venereol.* 2018;28(8):14-8.

CORRESPONDENTIEADRES

Fieke Rosenberg

E-mail: f.m.rosenberg@umcg.nl