



Bewijs uit registratiestudies voor atopisch eczeem

A.L. Bosma¹, A.M. Hyseni², L.A.A. Gerbens³, M.A. Middelkamp Hup⁴, P.I. Spuls⁵

Door middel van registers kunnen gegevens worden verzameld van patiënten in de dagelijkse praktijk om vragen te beantwoorden met betrekking tot diverse aspecten van verschillende behandelingen, alsook vragen die via RCT's niet goed te onderzoeken zijn. Er is een gebrek aan kennis ten aanzien van de beschikbare behandelingen bij atopisch eczeem. Goed vergelijkend onderzoek, onderzoek naar verschillende subgroepen patiënten en onderzoek naar de langetermijn- (kosten)effectiviteit en veiligheid van systemische therapie en lichttherapie ontbreken.

Momenteel zijn alleen ciclosporine en dupilumab door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) goedgekeurde behandelingen voor volwassen en kinderen ≥ 12 jaar met atopisch eczeem. Dupilumab is de enige behandeling die door zowel de EMA als de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) is goedgekeurd. Daarnaast zijn er verschillende oudere behandelingen beschikbaar (zoals methotrexaat, azathioprine, mycofenolzuur), die off-label worden toegepast. Lichttherapie willen zorgverzekeraars voor atopisch eczeem niet meer vergoeden, omdat er onvoldoende bewijs is. [1]

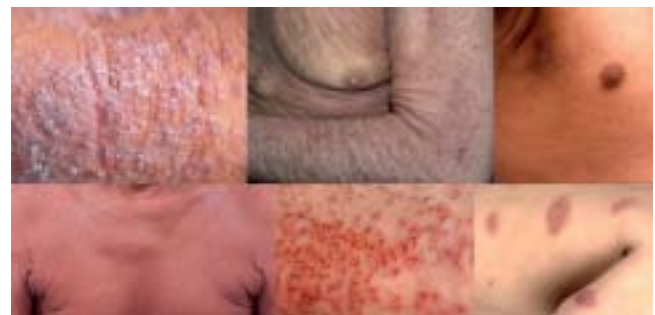
Er is een gebrek aan kennis over veel aspecten van de beschikbare behandelingen. Deze behandelingen zijn in het algemeen enkel onderzocht in kortdurende en placebo-gecontroleerde randomized controlled trials (RCT's). Er zijn en worden geen grote RCT's uitgevoerd die behandelingen direct met elkaar vergelijken of die langetermijneffecten onderzoeken. [2] Om vragen over veiligheid te beantwoorden, zijn echter grote aantallen patiënten met een lange follow-up duur nodig om ook zeldzame adverse events, zoals maligniteiten, te onderzoeken. [3] Ook combinatiebehandelingen zijn weinig onderzocht.

In Europese surveys komt een behandelvariatie naar voren tussen dermatologen en landen wat betreft zowel systemische therapie als lichttherapie. [4] Een reden voor deze praktijkvariatie is dat het niet altijd eenduidig is wanneer en bij welke patiënten behandelingen dienen te worden ingezet. De indicatiestelling voor behandelingen is, behoudens voor dupilumab, niet goed geformuleerd. Dupilumab wordt momenteel in Nederland ingezet bij patiënten die onvoldoende baat, bijwerkingen of contra-indicaties hebben voor andere systemische behandelingen. Wat de overige behandelingen betreft, krijgen patiënten een behandeling voorgeschreven die veelal

afhangt van de ervaring van de voorschrijver, in plaats van specifieke patiëntkarakteristieken.

Relevante subgroepen patiënten worden vaak niet geïncludeerd in RCT's, onder andere vanwege de strikte in- en exclusiecriteria die worden gehanteerd. Bij psoriasis is aangetoond dat ongeveer 30% van de patiënten die deelnemen aan registers niet in aanmerking zouden komen voor deelname aan een RCT. [5] Het gaat doorgaans om blanke mannen die deelnemen aan RCT's. [6] Echter, in de dagelijkse praktijk hebben we te maken met patiënten van allerlei etnische achtergronden en leeftijden, patiënten kunnen comorbiditeiten hebben, een kinderwens hebben en comedatie gebruiken. Subgroepen patiënten zijn eveneens te definiëren op basis van klinische kenmerken (figuur 1).

Wegens het ontbreken van bewijs en eenduidige richtlijnen worden door verschillende initiatieven consensus statements geschreven om handvatten te bieden voor de klinische praktijk. Deze kunnen een leidraad zijn voor in welke gevallen voorschrijven van bepaalde behandelingen verantwoord is.



Figuur 1. Verschillende klinische uitingen van atopisch eczeem.

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

² Onderzoeksverpleegkundige, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

³ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

⁵ Hoogleraar, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

Te denken valt aan de position paper van de European Task Force on Atopic Dermatitis voor de behandeling van atopisch eczeem tijdens zwangerschap en lactatie en het consensus statement voor systemische therapie en systemische corticosteroiden van de International Eczema Council.

Het gebrek aan bewijs was aanleiding voor het opnemen van de onderzoeksvraag ‘Wat is de effectiviteit van verschillende behandelingen bij patiënten met atopisch eczeem?’ in de kennisagenda van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Deze agenda behelst een top 10 hoogst geprioriteerde kennishiaten binnen de dermatologie. [7] In de aanloop naar de prioritering van deze onderzoeksvraag werden het aspect veiligheid en de evaluatie van lichttherapie geschrapt.

Via observationele registers kunnen we onder andere gegevens verzamelen van patiënten in de dagelijkse praktijk om vragen te beantwoorden die te maken hebben met bovengenoemde aspecten van verschillende behandelingen, alsook vragen die via RCT's niet goed te onderzoeken zijn. In de toekomst zullen we op die manier antwoord kunnen krijgen op de vraag wat de beste behandeling is voor welke patiënt, met betrekking tot zowel effectiviteit als veiligheid en op zowel de korte als lange termijn.

In het TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) register worden (langetermijn)gegevens verzameld van patiënten, zowel kinderen als volwassenen, in de dagelijkse praktijk om de (kosten)effectiviteit en veiligheid van de beschikbare systemische therapieën en lichttherapieën te onderzoeken. Het register is onderdeel van een internationaal netwerk van registers binnen Europa die dezelfde gegevens verzamelen met een uniforme dataset (figuur 2). [8] Harmonisatie van gegevensverzameling is belangrijk om grote aantallen patiënten te kunnen onderzoeken. We hebben geleerd van



Figuur 2. TREAT Registry Taskforce overzicht deelnemende landen.

register-initiatieven bij psoriasis, waar bleek dat het moeilijk is om gegevens te poolen als gegevens niet precies op dezelfde manier zijn verzameld. [9]

Een voordeel van onderzoek in het kader van reguliere zorg is dat het observationele karakter maakt dat patiënten doorgaans zeer bereidwillig zijn om deel te nemen. Dit soort onderzoek brengt echter ook nadelen met zich mee. Er zijn beperkingen verbonden aan een observationele onderzoeksopzet, onder andere door het optreden van verschillende vormen van bias: informatiebias (onder andere omdat er geen sprake is van blinding), selectiebias (bijvoorbeeld de indicatiestelling bij dupilumab) en confounding (onder andere omdat er geen sprake is van randomisatie). Tevens hanteert men in de dagelijkse praktijk minder strikte eisen bij het plannen van follow-up bezoeken. Bij statistische analyse moet men er rekening mee houden dat patiënten niet strikt op dezelfde momenten in de tijd zijn gezien, door bijvoorbeeld gebruikmaking van een model.

De eerste analyse met gegevens vanuit het TREAT NL register betrof een onderzoek naar patiënten behandeld met dupilumab. [10] Van de 95 geïncludeerde patiënten gebruikten er 62 op het startmoment met dupilumab nog een andere systemische therapie. Het verzamelen van gegevens in de dagelijkse praktijk brengt met zich mee dat er namelijk geen wash-out periode wordt gehanteerd. We zagen een verbetering van zowel onderzoeker- als patiëntgerapporteerde uitkomstmaten. Registratiestudies uitgevoerd in landen als Frankrijk en Italië laten vergelijkbare resultaten zien. In het kader van adverse events valt op dat 62% van de patiënten oogklachten rapporteert. Dupilumab werkt niet voor iedere patiënt even goed en daarom stopt een deel van de patiënten. In de toekomst hopen we inzicht te krijgen in onder andere langetermijnbehandeling, subgroepen (fenotypen) patiënten, impact op werk, zwangerschap en zwanger raken.

Verschiedende biologicals en small molecules worden momenteel onderzocht in RCT's (tabel 1). [11] Behandeling met de small molecules baricitinib en upadaticinib, beide JAK-remmers, lijkt veelbelovend. [12,13] Deze nieuwe therapieën worden vooralsnog alleen kortdurend onderzocht in gezonde patiënten. Wanneer deze therapieën straks op de markt komen, kunnen gegevens ten aanzien van ook langtermijneffecten en subgroepen in registers worden verzameld en kunnen er vergelijkende studies worden gedaan. Onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van behandelingen die deel uitmaken van bestaande zorg noemt men zorgevaluatie. In het Hoofdlijnenakkoord medisch-specialistische zorg is het streven opgenomen dat zorgevaluatie over 5 jaar integraal onderdeel uitmaakt van het reguliere zorgproces. [14] Zeker met oog op meer dure behandelingen die beschikbaar zullen komen in de toekomst, is het belangrijk bewijs te verzamelen en te implementeren in richtlijnen om de kwaliteit en doelmatigheid van de zorg voor patiënten te garanderen.

Tabel 1. Systemische behandelingen voor atopisch eczeem: in de pijplijn.

BIOLOGICALS		
Target	Behandeling	Fase
TSLP	Tezepelumab	2a →
Ora1	Anti-Ora1	2a →
IL-4	Pitrakinra	2a → ?
IL-13	Tralokinumab	3
IL-13	Lebrikizumab	3
IL-5	Mepolizumab	2a
IgE	QGE031/ligelizumab	2a → ?
IL-12/IL-23	Ustekinumab (Stelara)	2a →
IL-22	Fezakinumab	2a →
IL-17A	Secukinumab (Cosentyx)	2a →
IL-31 receptor A	CIM331/nemolizumab	2b →
IL-31	BMS-981164	1b → ?
SMALL MOLECULES		
Target	Behandeling	Fase
CRTH2	OC000459	2a → STOP
CRTH2	QAW 039	2b → STOP
PDE4	Apremilast (Otezla)	2a → STOP
H4R	ZPL389	2a →
JAK 1/2	Baricitinib	2b →
JAK 1	Pf-04965842	2a →
JAK 1	Upadacitinib (ABT 494)	2a →
NK1R	VLY-686/tradipitant	2a →
NK1R	Serlopitant	2a →

→, in ontwikkeling, fase 3 gepland; →?, ontwikkeling onbekend;

→STOP, ontwikkeling gestopt.

Paller, A.S., K. Kabashima, and T. Bieber, Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol*, 2017. 140(3): p. 633-643.

LITERATUUR

- van Hees C. Lichttherapie bij dermatosen ter discussie. *Ned Tijdschr Dermat Venereol*. 2019 Feb. [cited 2020, 21 February]; Available from: <https://nvdv.nl/storage/app/media/lichttherapie-bij-dermatosen-ter-discussie-c-van-hees-ntvdv-2019-02.pdf>.
- Roekevisch E., Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. 133(2):429-38.
- Bosma AL, Spuls PI, Garcia-Doval I, et al. TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce: protocol for a European safety study of dupilumab and other systemic therapies in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*, 2019.
- Vermeulen FM, Gerbens LAA, Schmitt J, et al. The European TREATment of ATopic eczema Taskforce (TREAT) Survey; prescribing practices in Europe for phototherapy and systemic therapy in moderate-to-severe adult atopic eczema patients. *Br J Dermatol*, 2020 Feb 18. doi: 10.1111/bjd.18959. Online ahead of print.
- Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol*, 2012. 148(4):463-70.
- Alexis AF, Rendon M, Silverberg JJ, et al. Efficacy of Dupilumab in Different Racial Subgroups of Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Three Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol*, 2019. 18(8):804-13.
- Kennisagenda Dermatologie 2019. NVDV, Utrecht, maart 2019. [cited 2020, 21 February]; Available from: <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2019/03/2019-18-03-Kennisagenda-definitief-1.pdf>.
- Vermeulen FM, Gerbens LLA, Bosma AL, et al. TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce: consensus on how and when to measure the core dataset for atopic eczema treatment research registries. *Br J Dermatol*, 2019. 181(3):492-504.
- Ormerod AD, Augustin M, Baker C, et al. Challenges for synthesising data in a network of registries for systemic psoriasis therapies. *Dermatology*. 2012. 224(3):236-43.
- de Wijs LEM, Bosma AL, Erler NS, et al. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data. *Br J Dermatol*. 2020. 182(2):418-26.
- Paller AS, Kabashima K, Bieber T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol*. 2017. 140(3): 633-43.
- Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):877-84.
- Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomised monotherapy phase 3 trials. *Br J Dermatol*. 2020 Aug;183(2):242-55.
- Rapportage kwartiermakersfase Zorgevaluatie en Gepast Gebruik. [cited 2020, 21 February]; Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2019/06/21/rapportage-kwartiermakersfase-zorgevaluatie-en-gepast-gebruik>.

SAMENVATTING

Er is een gebrek aan kennis met betrekking tot vele aspecten van de beschikbare behandelingen bij atopisch eczeem. Tussen dermatologen en tussen landen komt een behandelvariatie naar voren. Goed vergelijkend onderzoek en onderzoek naar diverse subgroepen patiënten en de langetermijn- (kosten)effectiviteit en veiligheid van systemische therapie en lichttherapie ontbreken. Het zal niet haalbaar zijn om (langetermijn-) RCTs op te zetten en uit te voeren om alle vergelijkingen tussen de verschillende behandelingen en subgroepen patiënten te onderzoeken. Via registers worden gegevens verzameld van patiënten in de dagelijkse praktijk. Harmonisatie van dataverzameling, zowel nationaal als internationaal, is van belang om grote aantallen patiënten te kunnen onderzoeken. Zeker met oog op nieuwe dure behandelingen die op de markt zullen komen in de toekomst, is het belangrijk bewijs te verzamelen om de kwaliteit en doelmatigheid van de zorg te kunnen verbeteren.

TREFWOORDEN

register – observationele data – atopisch eczeem

SUMMARY

There is a lack of evidence regarding many aspects of therapies that are available for atopic eczema. Treatment variation exists between dermatologists and between countries. Good comparative research and research on different sub-

groups of patients and the long-term (cost)effectiveness and safety of systemic therapy and phototherapy is lacking. It will not be feasible to perform (long-term) RCTs to investigate all comparisons between treatments and subgroups of patients. In registries data are collected from patients in daily practice. Harmonization of data collection, both on a national and international level, is important to investigate large numbers of patients. More new expensive treatments will become available for atopic eczema in the future. It is important to collect evidence in order to improve quality of care.

KEYWORDS

registry – observational data – atopic eczema – atopic dermatitis

Gemelde belangenverstremgeling

Bosma, Hyseni en Gerbens: geen

Middelkamp Hup: consultancies for Sanofi and Pfizer.

Spuls: consultancies in the past for Sanofi 111017 and

AbbVie 041217 (unpaid), departmental independent

research grant for TREAT NL registry LeoPharma December

2019, contract support: I am involved in performing clinical

trials with many pharmaceutical industries that manufac-

ture drugs used for the treatment of e.g. psoriasis and ato-

pical dermatitis for which we get financial compensation paid

to the department/hospital, Chief Investigator (CI) NL nation-

al systemic and phototherapy atopic eczema registry

(TREAT NL) for adults and children.

CORRESPONDENTIEADRES

Angela Bosma

E-mail: a.l.bosma@amsterdamumc.nl