



Biomarkers in atopic dermatitis

J.L. Thijs

Op 20 september 2017 promoveerde Judith L. Thijs aan de Universiteit van Utrecht op het proefschrift getiteld *Biomarkers in atopic dermatitis*. Haar promotor was prof. dr. Carla Bruijnzeel-Koomen en haar copromotoren waren dr. DirkJan Hijnen en dr. Stefan Nierkens.



Judith Thijs ontvangt haar bul van haar promotor prof. dr. Carla Bruijnzeel-Koomen.

Constitutioneel eczeem (CE) is een van de meest voorkomende chronische ontstekingsziekten van de huid wereldwijd. Het hebben van CE heeft een grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten. In het complexe ontstaansmechanisme van CE spelen zowel genetische als omgevingsfactoren een rol, die uiteindelijk leiden tot afwijkingen in het afweersysteem en een verminderde huidbarrière.

Dit proefschrift focust op biomarkers voor CE. Biomarkers zijn karakteristieke biologische eigenschappen die gemeten kunnen worden in het menselijk lichaam (bijvoorbeeld in het bloed of in de urine). Biomarkers kunnen onder andere van belang zijn bij het diagnosticeren van ziektes, het volgen van de ziekteactiviteit of het voorspellen van het effect van behandelingen. In dit proefschrift staat de zoektocht naar biomarkers

voor het vervolgen van ziekte-ernst, en biomarkers voor het typeren van groepen patiënten centraal.

BIOMARKERS VOOR VERVOLGEN ZIEKTE-ERNST

In de dagelijkse dermatologische praktijk wordt de ernst van CE meestal 'gemeten' doordat er in het hoofd van de behandelbaar een integratie is van het klinische beeld en de anamnese (jeuk, zichtbaarheid, effect op kwaliteit van leven, etc.).

Op basis van de integratie van die gegevens worden in samenspraak met de patiënt beslissingen genomen over de behandeling. In wetenschappelijke studies is het echter wenselijk een kwantitatieve maat te hebben, zodat het effect van behandeling kan worden onderzocht op basis van harde getallen.

In het eczeemonderzoek wordt historisch gezien de ernst van

CE gemeten op basis van scoresystemen zoals *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD), *Six area, six sign atopic dermatitis* (SASSAD), of *Eczema Area and Severity Index* (EASI); de vragenlijsten worden ingevuld door de behandelend arts of verpleegkundige. Deze scoresystemen houden rekening met de mate van roodheid, schilfering, lichenificatie en krabeffecten, en met de oppervlakte van de aangedane huid. Omdat dit soort scoresystemen allerlei beperkingen hebben, zijn er in de loop der tijd steeds nieuwe systemen ontwikkeld. Er bestaan momenteel meer dan vijftig verschillende scoresystemen, wat de onderlinge vergelijking van studies naar therapieën voor CE bemoeilijkt. Bovendien zijn al deze scoresystemen subjectief en hebben ze daardoor als nadeel dat er grote inter- en intravariabiliteit ontstaat.

In tegenstelling tot de subjectieve scoresystemen bieden biomarkers een objectieve uitkomstmaat voor het meten van de ziekte-ernst. In de afgelopen decennia zijn eczeemonderzoekers op zoek geweest naar een geschikte objectieve biomarker. Dit heeft geleid tot publicaties over meer dan honderd verschillende biomarkers die mogelijk correleren met de ziekte-ernst bij eczeem. In dit hoofdstuk wordt in een meta-analyse van 222 studies getoond dat de serum TARC-concentratie momenteel de beste biomarker is voor het vervolgen van de ziekte-ernst.

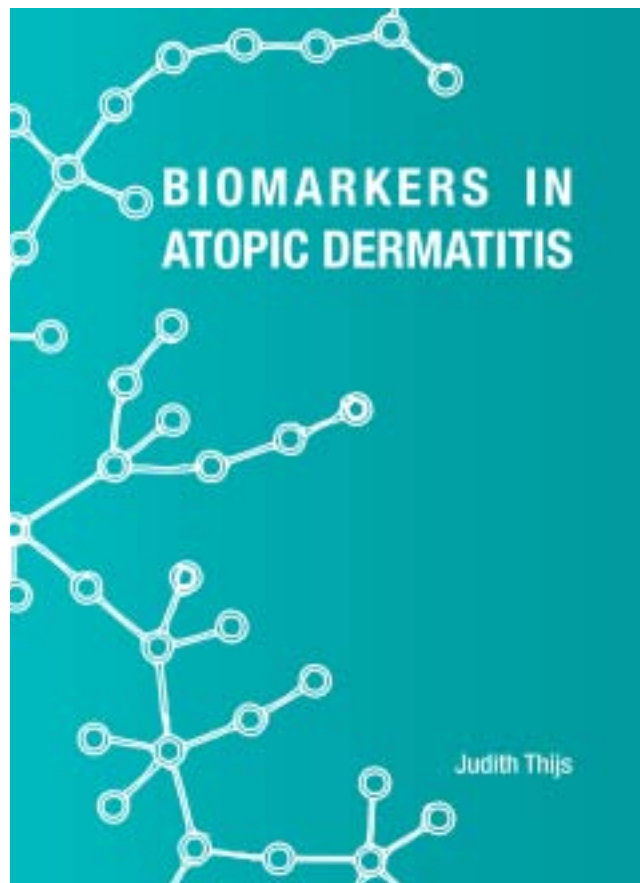
EEN COMBINATIE VAN BIOMARKERS

Vanuit onze ervaring in de dagelijkse praktijk weten we dat TARC inderdaad een goede biomarker is voor het vervolgen van de ziekte-ernst in een individuele patiënt. Echter, we weten ook dat TARC-waardes erg kunnen variëren tussen patiënten met dezelfde ziekte-ernst, waardoor TARC ongeschikt is voor vervanging van klinische scoresystemen.

CE is een complex ziektebeeld, waarin verschillende onderliggende ziekteprocessen een rol spelen. Wij stelden daarom de hypothese dat een combinatie van biomarkers, die verschillende processen in de pathogenese representeren, een betere weerspiegeling geeft van de ziekte-ernst dan een enkele biomarker. Om dit te onderzoeken is een pilotstudie uitgevoerd waarin werd aangetoond dat een combinatie van de biomarkers TARC, PARC, sIL-2R en IL-22 gemeten in bloed de ziekte-ernst inderdaad een stuk beter weerspiegelt dan de individuele biomarkers (correlatie van 0,9 ten opzicht van 0,4-0,7).

Deze bevindingen werden gevalideerd in een longitudinale studie waarin 65 CE-patiënten gedurende twee maanden behandeld werden met lokale steroïden, waarbij de ziekte-ernst zowel op basis van de klinische EASI-score als op basis van biomarkers gemeten in bloed werd bepaald. Uit deze studie bleek dat de combinatie van TARC, IL-22 en sIL-2R het meest optimaal is voor het vervolgen van de ziekte-ernst in patiënten met CE. Omdat de biomarkercombinatie is afgeleid van de EASI-score, noemen we deze uitkomstmaat de *predicted EASI* (p-EASI). Omdat de p-EASI is ontwikkeld op basis van gegevens van patiënten behandeld met lokale steroïden, hebben we het gebruik van de p-EASI ook gevalideerd in een groep patiënten met CE die werden behandeld met ciclosporine A.

Concluderend laat dit hoofdstuk zien dat de p-EASI een goede weerspiegeling geeft van de ziekte-ernst in CE-patiënten in prospectieve studies. Het gebruik van een objectieve uitkomst-



maat, zoals de p-EASI, is van essentieel belang voor de vergelijkbaarheid van toekomstige klinische studies naar nieuwe medicijnen voor CE. Bij de aanstaande introductie van biologics (dupilumab werd in september 2017 geregistreerd) voor de behandeling van CE zal het monitoren van de ziekte-ernst tijdens het gebruik van deze dure geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk waarschijnlijk een vereiste zijn. Mogelijk kan het gebruik van p-EASI hierbij de EASI vervangen.

EEN SYSTEMISCHE ZIEKTE

CE is geassocieerd met andere atopische aandoeningen zoals astma, allergische rhinitis en voedselallergie. Recente studies hebben ook associaties tussen CE en andere aandoeningen aangetoond, zoals alopecia areata, neuropsychiatrische en cardiovasculaire ziekten. Op basis van deze bevindingen wordt gehypothetiseerd dat systematische inflammatie in CE bijdraagt aan de ontwikkeling van deze comorbiditeiten. In dit proefschrift zijn 150 verschillende biomarkers in het bloed van 193 CE-patiënten en dertig gezonde personen gemeten. Het grootste deel van deze biomarkers is sterk verhoogd in CE-patiënten in vergelijking met gezonde personen. Langdurige blootstelling aan verhoogde inflammatoire mediators kan mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van comorbiditeiten in andere organen (zoals hart- en vaatziekten).

BIOMARKERS EN TOEKOMSTIGE THERAPIEËN

CE is een complexe en heterogene aandoening. Het indelen van patiënten op basis van klinische eigenschappen, zoals het wel of niet hebben van astma, of de leeftijd waarop het

eczeem zich presenteerde, heeft tot nu toe niet geleid tot verbetering in de therapie van CE. Met het oog op nieuwe *targeted therapies* is het belangrijk om beter inzicht te krijgen in de heterogeniteit van de ziekteprocessen die ten grondslag liggen aan CE om zo de juiste patiënt met de juiste therapie te kunnen behandelen.

In dit proefschrift is onderzocht of op basis van biomarkers gemeten in bloed, onafhankelijk van de klinische kenmerken, verschillende patiëntengroepen geïdentificeerd kunnen worden. In een groep van 193 CE-patiënten toonden we aan dat er op basis van 150 serum biomarkers vier duidelijk verschillende patiëntenclusters te onderscheiden zijn. De vier patiëntenclusters hebben alle een specifiek biomarkerprofiel, wat er op zou kunnen wijzen dat deze vier clusters verschillende onderliggende ziekteprocessen weerspiegelen. Dit worden endotypes genoemd.

Een interessante bevinding was het verschil in waardes van Th2-biomarkers tussen de groepen. Zowel de waardes van IL-4 als van IL-13 zijn significant hoger in twee van de vier patiëntengroepen. Theoretisch gezien zouden de patiënten uit de groepen met hoge Th2-biomarkers ideale kandidaten zijn voor behandelingen waarbij Th2-inflammatie wordt geremd. Een veelbelovende behandeling die is gericht op remming van Th2-inflammatie is een behandeling met dupilumab, een anti-IL-4R α -blokker: dit middel blokkeert de werking van de hierboven genoemde cytokines IL-4 en IL-13. Fase 3-studies hebben laten zien dat behandeling met dupilumab in ongeveer de helft van de CE-patiënten zeer effectief is (PGA 0,1: *clear/almost clear*). Deze resultaten komen overeen met onze bevinding dat ongeveer de helft van de CE-patiënten uitgesproken hoge Th2-biomarkerwaardes heeft. Naast de verschillen in IL-4- en IL-13-biomarkers, verschillen de clusters ook in andere biomarkers die mogelijk ook voorspellende waarden hebben voor nieuwe therapieën, gericht op bijvoorbeeld TSLP, IL-5 en IL-31. Samenvattend laat dit proefschrift zien dat CE niet alleen op basis van klinische kenmerken erg heterogeen is, maar ook op basis van biomarkerprofielen gemeten in bloed. Deze biomarkerprofielen kunnen een weerspiegeling zijn van onderliggende ziekteprocessen en zijn daarom mogelijk van belang bij het selecteren van de juiste (nieuwe) therapie voor de juiste patiënt.

FARMACOGENETISCHE BIOMARKERS

Farmacogenetica is de studie naar genetische verschillen in de opname en afbraak van medicijnen. Genmutaties kunnen afwijkingen veroorzaken in de mate waarin bepaalde enzymen medicijnen afbreken. Als een genmutatie een verhoogde afbraak van een bepaald medicijn veroorzaakt, is de bloedspiegel van dit medicijn lager en het medicijn daardoor minder effectief.

In dit proefschrift is retrospectief onderzocht of mutaties in het UGT1A9-gen de effectiviteit van mycofenolzuur voor de behandeling van CE kunnen voorspellen. Van de patiënten waarbij mycofenolzuur geen effect had op het CE, blijkt 19% te kunnen worden geïdentificeerd aan de hand van een UGT1A9-mutatie. Deze genmutaties kunnen worden ingezet als farmacodynamische biomarker om de prestatie van mycofenolzuur in de behandeling van CE te verbeteren.

De toepassing van biomarkers in CE maakt het objectief meten van de ziekte-ernst mogelijk, waardoor bestaande en toekomstige therapieën beter met elkaar vergeleken kunnen worden.

VERBETERING VAN BIOMARKERMETINGEN

De studies in dit proefschrift richten zich met name op biomarkers gemeten in veneus bloed. Een nadeel van bloed is de noodzaak van een veneuze bloedafname. *Dried blood spots* (DBS), bekend van de hielprik bij neonaten, bieden een gebruiksvriendelijk alternatief voor veneuze bloedafname. Voor het verzamelen van DBS is slechts een kleine vingerprik nodig, die door de patiënt zelf kan worden uitgevoerd. DBS kunnen gemakkelijk worden opgeslagen en worden verstuurd op kamertemperatuur. In dit proefschrift wordt aangetoond dat de biomarkers I-309, TARC, PARC en MDC gemeten in DBS een goede weerspiegeling geven van de ziekte-ernst tijdens effectieve behandeling van CE. Een interessante bevinding is dat TARC gemeten in DBS zelfs een betere weerspiegeling van de ziekte-ernst geeft dan TARC gemeten in serum. Ook wordt getoond dat biomarkers in DBS erg stabiel zijn. Concluderend bieden DBS een praktisch en minimaal invasief alternatief voor het meten van biomarkers in patiënten met CE.

TOEKOMSTPERSPECTIEF

De toepassing van biomarkers in CE maakt het objectief meten van de ziekte-ernst mogelijk, waardoor bestaande en toekomstige therapieën beter met elkaar vergeleken kunnen worden. Tevens zullen biomarkers in toenemende mate een rol gaan spelen in het karakteriseren en stratificeren van CE-patiënten. Dit kan in belangrijke mate bijdragen aan het behandelen van de juiste patiënt met het juiste geneesmiddel en het betaalbaar houden van de medische zorg. Voorts kunnen farmacodynamische biomarkers het therapeutisch effect van klassieke immunosuppressieve medicijnen flink verbeteren. Het meten van biomarkers in DBS maakt het mogelijk om patiënten van een afstand te 'monitoren', in combinatie met e-healthapplicaties, wat de kwaliteit van zorg ten goede kan komen en kosten kan besparen. Concluderend kan worden gesteld dat biomarkers essentieel zijn voor de verdere ontwikkeling, verbetering en personalisering van de behandeling van CE.

CORRESPONDENTIEADRES

Judith Thijs

E-mail: j.thijs@umcutrecht.nl