



# Dupilumab: eerste resultaten vanuit het BioDay-register

L.F.M. Ariëns<sup>1</sup>, J. van der Schaft<sup>2</sup>, D.S. Bakker<sup>1</sup>, D.M.W. Balak<sup>3</sup>, B. Giovannone<sup>4</sup>, M. Romeijn<sup>5</sup>, T. Kouwenhoven<sup>6</sup>, M. Kamsteeg<sup>7</sup>, J. Drylewicz<sup>8</sup>, F. van Wijk<sup>9</sup>, S. Nierkens<sup>10</sup>, J.L. Thijs<sup>2</sup>, M.L. Schuttelaar<sup>11</sup>, M.S. de Bruin-Weller<sup>3</sup>

**Dupilumab is het eerst monoclonale antilichaam dat sinds januari 2018 op de markt is voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE). De resultaten van klinische trials zijn zeer positief, maar gegevens over effectiviteit en bijwerkingen in de dagelijkse praktijk ontbreken nog. BioDay is een prospectief multicenter register gericht op nieuwe behandelingen voor patiënten met CE en atopische comorbiditeit. Er zijn inmiddels ruim 300 patiënten opgenomen in dit register. De 16-wekendata van 138 patiënten zijn geanalyseerd.**

Dupilumab is een volledig humaan, monoclonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-4-receptor alfa-subunit, die de signaaltransductie van zowel interleukine-4 (IL-4) en interleukine-13 (IL-13) blokkeert. Deze Th2-cytokines spelen een belangrijke rol in de pathogenese van diverse allergische aandoeningen, zoals CE en astma. Dupilumab is de eerste biologic die geregistreerd is voor de behandeling van patiënten met matig tot ernstig CE. De effectiviteit en veiligheid van dupilumab ( $\pm$  lokale corticosteroïden) bij patiënten met matig tot ernstig CE werd aangetoond in 16 en 52 weken durende fase 3-klinische studies. [1-3] Dupilumab liet een gunstig veiligheidsprofiel zien in deze studies, echter werden hogere aantallen patiënten met een conjunctivitis als adverse event (5-28%) gerapporteerd in de met dupilumab behandelde groepen ten opzichte van de placebogroepen. Op dit moment zijn er weinig data beschikbaar met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid van dupilumabbehandeling in de dagelijkse praktijk. In deze studie hebben we de klinische effectiviteit en veiligheid in de dagelijkse praktijk geëvalueerd van 16 weken behandeling met dupilumab bij patiënten met matig tot ernstig CE.

## METHODE

### Patiënten en uitkomstmaten

Data werden geëxtraheerd uit het BioDay-register, een prospectief multicenter register voor de registratie van eczeem-

behandeling in de dagelijkse praktijk ([www.bioday.nl](http://www.bioday.nl), METC 18/239). Data van patiënten behandeld met dupilumab in de dagelijkse praktijk in drie universitaire centra (UMC Utrecht, UMCG en Radboudumc) werden geëxtraheerd. Patiënten werden geïncludeerd voor de analyse wanneer er 16-weken-follow-updata beschikbaar waren of tot het moment van staken van dupilumabbehandeling (indien dit voor de 16-wekensite was). Alle patiënten werden behandeld met een oplaaddose-ning dupilumab van 600 mg, gevolgd door 300 mg per subcutane injectie eenmaal per 2 weken. De effectiviteit van dupilumabbehandeling werd geëvalueerd met behulp van klinische huidscores inclusief de *Eczema Area and Severity Index* (EASI) en het percentage patiënten dat een reductie van 50, 75 en 90% (EASI-50, EASI-75, EASI-90) van de EASI-score ten opzichte van de baseline behaalde. Naast klinische huidscores werden ook patiëntgerapporteerde uitkomsten (PROs) geëvalueerd zoals de *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM), *EQ-5D-5L*, *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) en de *Numeric Rating Scale* (NRS)-jeuk.

### Klinisch relevante respons

Om een klinisch relevante respons op dupilumab te definiëren na 16 weken behandeling, werd er in deze studie gebruikge- maakt van een combinatie van verbetering in klinische huidscore en patiëntgerapporteerde uitkomsten. Een klinisch

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Aios dermatologie en post-doc onderzoeker, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Dermatoloog, hoofd Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>4</sup> Post-doc, Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI), UMC Utrecht

<sup>5</sup> Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen

<sup>6</sup> Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboudumc Nijmegen

<sup>7</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc Nijmegen

<sup>8</sup> Statisticus, Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI), UMC Utrecht

<sup>9</sup> Associate professor, Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI), UMC Utrecht

<sup>10</sup> Associate professor Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI) en hoofd van U-DAIR, UMC Utrecht

<sup>11</sup> Dermatoog, afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen

relevante respons werd gedefinieerd als de proportie patiënten die na 16 weken behandeling de EASI-75 en/of  $\geq 4$  punten verbetering van de NRS-jeuk en/of  $\geq 4$  punten verbetering van de DLQI-score behaalden.

## RESULTATEN

### Patiëntkarakteristieken en klinische uitkomsten

Van 138 patiënten die tussen november 2017 en september 2018 behandeld waren met dupilumab waren 16-weken-follow-updata beschikbaar (tabel 1). Op het moment van start

Tabel 1. Baseline patiëntkarakteristieken.

Totale groep (n = 138)	
Leeftijd (jaren), gemiddelde (SD)	43,4 (15,4)
Man, n (%)	86 (62,3)
Atopische comorbiditeit op baseline, n (%)	
Allergische rhinitis	100 (72,5)
Asterma	90 (65,2)
Voedselallergie	70 (50,7)
Allergische conjunctivitis	89 (64,5)
Eerdere behandeling met orale immunosuppressiva, n (%)	136 (98,6)
$\leq 1$ eerdere behandeling met orale immunosuppressiva	54 (39,1)
$\geq 2$ eerdere behandelingen met orale immunosuppressiva	84 (60,9)
EASI-score, mediaan (IQR)	19,9 (14,7)
Missende waarde, n (%)	3 (2,2)
Patiënten met IGA $\geq 4$ (ernstig CE), n (%)	69 (50,4)
Wekelijkse gemiddelde NRS-jeuk, mediaan (IQR)	7 (2,0)
POEM-score, mediaan (IQR)	20 (7,0)
Missende waarde, n (%)	3 (2,2)
DLQI-score, mediaan (IQR)	12,5 (11,0)
Missende waarde, n (%)	2 (1,4)
EQ-5D item 4 (pijn/ongemak): proportie patiënten dat 'geen problemen' rapporteert, n(%)	20 (14,7)
Missende waarde, n (%)	2 (2,2)
EQ-5D item 5 (angst/depressie): proportie patiënten dat 'geen problemen' rapporteert, n(%)	58 (42,6)
Missende waarde, n (%)	2 (2,2)

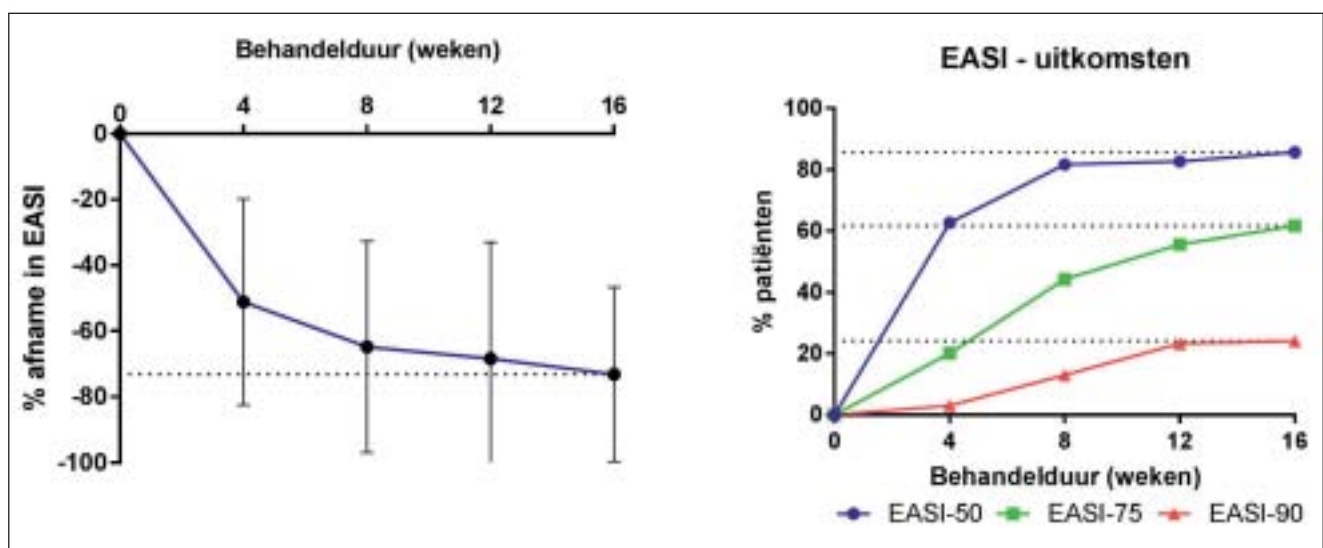
van dupilumab was er sprake van een matig-ernstig CE met een mediane EASI-score van 20 (IQR 15). Het betrof een moeilijk behandelbare patiëntengroep waarvan 84 patiënten (61%) eerder zonder succes waren behandeld met  $\geq 2$  orale immunosuppressiva. De klinische effectiviteit van dupilumab was gunstig, de gemiddelde EASI-score daalde met 73% na 16 weken behandeling met dupilumab ten opzichte van baseline (figuur 1) (tabel 2). Van de 136 patiënten die het 16-wekenpunt bereikten behaalden 114 (85%) patiënten de EASI-50, 82 (62%) patiënten de EASI-75 en 32 (24%) patiënten de EASI-90 (figuur 1). De gemiddelde jeukscore (NRS-jeuk) daalde met 54% na 16 weken behandeling met dupilumab (figuur 2). Ook andere PROs zoals de POEM, kwaliteit van leven (DLQI) en angst en depressie verbeterden aanzienlijk onder behandeling met dupilumab (figuur 2).

### Klinisch relevante respons

Van 129 (95%) patiënten waren voldoende data beschikbaar om een klinisch relevante respons te definiëren na 16 weken behandeling met dupilumab. Een grote meerderheid van deze patiënten (89%) behaalde een klinisch relevante respons na 16 weken behandeling op basis van een klinisch relevante verbetering op één van de drie hoofddomeinen (EASI, NRS-jeuk en kwaliteit van leven) van CE (figuur 3).

### Bijwerkingen

Bij twee patiënten werd behandeling met dupilumab gestaakt tijdens de 16-weken-follow-upperiode. Bij beide patiënten was er sprake van oogproblematiek in de voorgeschiedenis en ontwikkelden er significante oogklachten gedurende behandeling met dupilumab. Vanwege de oogklachten bij deze al gepredisponeerde patiënten werd behandeling met dupilumab na twaalf weken op advies van de oogarts gestaakt. Oogklachten waren de meest gerapporteerde bijwerking tijdens behandeling met dupilumab in dit dagelijkse praktijk-cohort (tabel 3). Van de 138 patiënten ontwikkelden 34 (25%) geïrriteerde ogen (symptomen van droge ogen, jeuk en tranen) en 47 (34%) nieuwe of toenemende klachten van conjunctivitis



Figuur 1. Afname van EASI-score ten opzichte van baseline en percentage patiënten dat de EASI-50, EASI-75 en EASI-90 behaalde na 16 weken behandeling met dupilumab in de dagelijkse praktijk.

(symptomen en verschijnselen zoals roodheid van de conjunctiva). Van de 47 patiënten met een conjunctivitis was er bij 27 patiënten sprake van matig tot ernstige klachten waarbij behandeling met oculaire anti-inflammatoire therapie nodig was. Van de 47 patiënten die een conjunctivitis ontwikkelden gedurende behandeling met dupilumab hadden 35 (76%) patiënten pre-existente, allergische conjunctivitisklachten. Echter, bij alle patiënten was er sprake van een significante toename van oogklachten of verandering van oogklachten gedurende behandeling met dupilumab. Ernst van het eczeem en patiëntgerapporteerde voorgeschiedenis van conjunctivitis op baseline waren geen voorspellers voor het ontwikkelen van conjunctivitis tijdens behandeling met dupilumab.

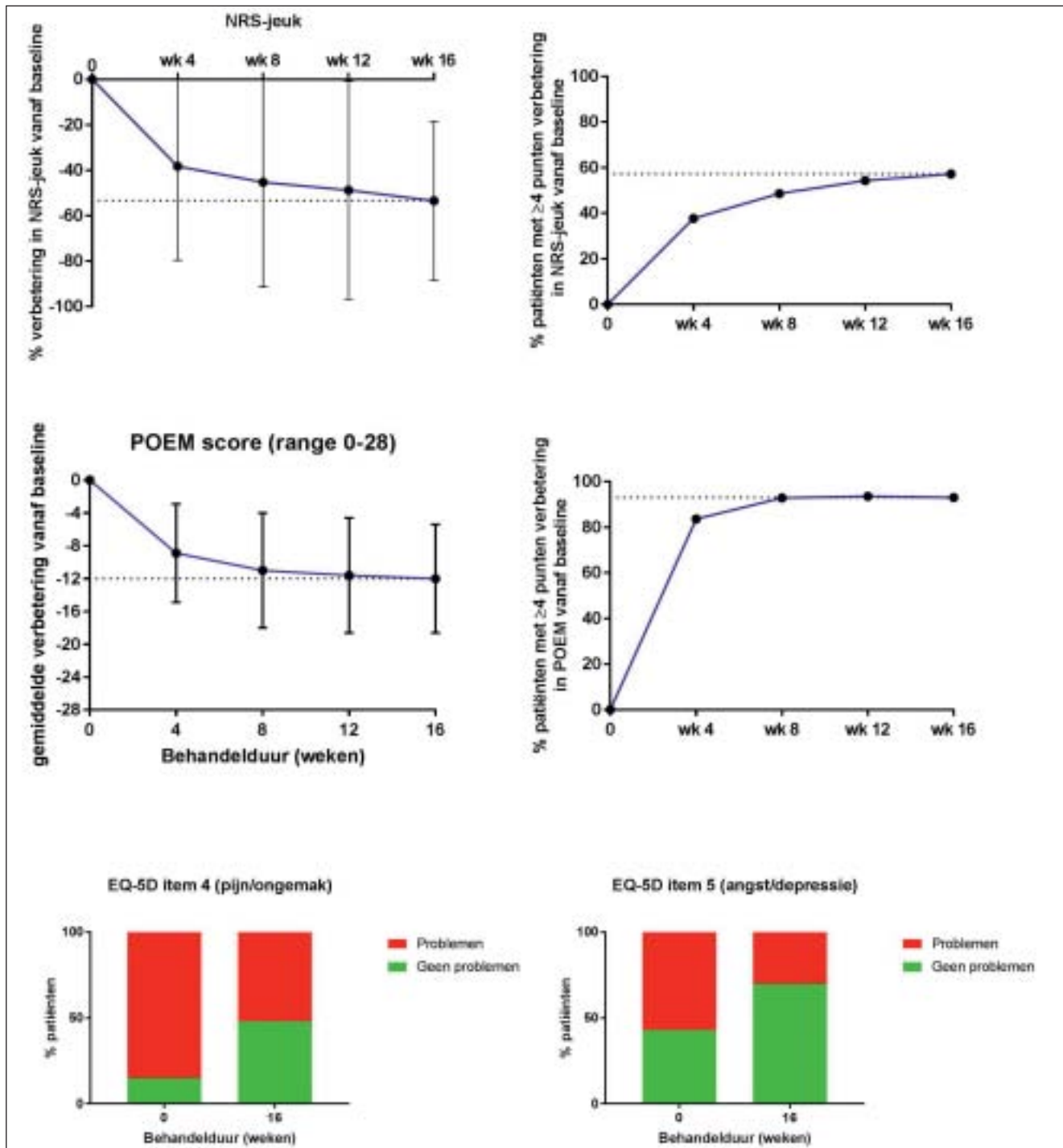
Van de 138 patiënten was er bij 45 (33%) sprake van een eosinofilie ( $\geq 0,45 \times 10^9/L$ ) voor start van behandeling met dupilumab. Het aantal patiënten met een eosinofilie nam toe tijdens de behandeling met dupilumab tot 67 (49%) patiënten na 4 weken, 78 (57%) patiënten na 8 weken, 76 (55%) patiënten na 12 weken en 78 (57%) patiënten na 16 weken behandeling. De eosinofilie leidde niet tot klinische symptomen en was geen reden om de behandeling met dupilumab te staken. Overige relatief frequent gerapporteerde bijwerkingen waren

Tabel 3. Gerapporteerde bijwerkingen gedurende behandeling met dupilumab.

Aantal patiënten met, n (%)	
Reactie ter plaatse van de injectieplaats	7 (5,1)
Vermoeidheid	6 (4,3)
Gastro-intestinale klachten	7 (5,1)
Herpes simplex	4 (2,9)
Hoofdpijn	14 (10,1)
Haaruitval	5 (3,6)
Griepachtige klachten	3 (2,2)
Blefaritis	4 (2,9)
Geïrriteerde ogen	34 (24,6)
(Allergische) conjunctivitis	47 (34,1)
Milde conjunctivitis	20 (14,5)
Matig tot ernstige conjunctivitis (behandeld met oculaire anti-inflammatoire therapie)	27 (19,6)
Bloed eosinofilie ( $\geq 0,45 \times 10^9/L$ )	
Screening	45 (32,6)
4 weken	67 (48,6)
8 weken	78 (56,5)
12 weken	76 (55,1)
16 weken	78 (56,5)

Tabel 2. Klinische uitkomsten gedurende behandeling met dupilumab in de dagelijkse praktijk.

	Baseline (n = 138)	Week 4 (n = 138)	Week 8 (n = 138)	Week 12 (n = 138)	Week 16 (n = 136)	p-waarde
Gebruik van orale corticosteroiden, n (%)	37 (26,8)	23 (16,8)	14 (10,2)	11 (8,0)	9 (6,6)	-
EASI-score, gemiddelde ( $\pm$ SD)	21,8 (11,1)	10,0 (7,1)	6,9 (5,4)	6,1 (5,6)	5,9 (6,6)	0,000
Missende waarde, n (%)	3 (2,2)	1 (0,7)	4 (2,9)	2 (1,4)	0 (0)	-
$\Delta$ EASI vanaf baseline, gemiddelde ( $\pm$ SD)	-	-12,1 (9,9)	-15,0 (10,6)	-15,7 (10,7)	-16,3 (10,9)	
$\Delta$ EASI % vanaf baseline, gemiddelde ( $\pm$ SD)	-	-51,1 (31,4)	-64,8 (32,2)	-68,4 (35,5)	-73,1 (26,5)	
EASI-50, n (%)	-	84 (62,7)	107 (81,7)	110 (82,7)	114 (85,7)	
EASI-75, n (%)	-	27 (20,1)	58 (44,3)	74 (55,6)	82 (61,7)	
EASI-90, n (%)	-	4 (3,0)	17 (13,0)	31 (23,3)	32 (24,1)	
Gemiddelde wekelijkse NRS-jeuk, gemiddelde ( $\pm$ SD)	6,9 (2,1)	3,9 (2,3)	3,4 (2,3)	3,2 (2,3)	3,1 (2,2)	0,000
Missende waarde, n (%)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,4)	1 (0,7)	0 (0)	
$\Delta$ Gemiddelde wekelijkse NRS-jeuk % vanaf baseline, gemiddelde ( $\pm$ SD)	-	-38,3 (41,3)	-45,3 (46,2)	-48,8 (48,0)	-53,5 (35,0)	-
Proportie patiënten met $\geq 4$ punten verbetering in wekelijkse NRS-jeuk vanaf baseline, n(%)	-	52 (37,7)	67 (48,6)	75 (54,3)	79 (57,2)	
DLQI-score, gemiddelde ( $\pm$ SD)	13,4 (7,2)				4,3 (4,2)	0,000
Missende waarde, n (%)	2 (1,4)				1 (0,7)	
$\Delta$ DLQI vanaf baseline, gemiddelde ( $\pm$ SD)	-	-	-	-	-9,2 (6,3)	-
Proportie patiënten met $\geq 4$ punten verbetering in DLQI-score vanaf baseline, n(%)					102 (77,9)	
POEM-score, gemiddelde ( $\pm$ SD)	19,7 (5,5)	10,5 (6,2)	8,6 (5,8)	7,8 (6,0)	7,7 (5,9)	0,000
Missende waarde, n (%)	3 (2,2)	9 (6,5)	4 (2,9)	5 (3,6)	0 (0)	
$\Delta$ POEM vanaf baseline, gemiddelde ( $\pm$ SD)	-	-8,9 (6,0)	-11,0 (7,0)	-11,6 (7,0)	-12,0 (6,6)	-
Proportie patiënten met $\geq 4$ punten verbetering in POEM-score, n(%)	-	102 (83,6)	117 (92,9)	116 (93,5)	119 (93,0)	
$\Delta$ POEM item 1 (jeuk) vanaf baseline, gemiddelde ( $\pm$ SD)	-	-1,4 (1,4)	-1,7 (1,5)	-1,8 (1,5)	-1,9 (1,5)	
$\Delta$ POEM item 2 (slaap) vanaf baseline, gemiddelde ( $\pm$ SD)	-	-1,5 (1,5)	-1,7 (1,5)	-1,8 (1,5)	-1,8 (1,6)	
EQ-5D item 4 (pijn/ongemak): proportie patiënten dat 'geen problemen' rapporteert, n(%)	20 (14,7)	-	-	-	63 (48,1)	-
Missende waarde, n (%)	2 (2,2)				5 (3,7)	
EQ-5D item 5 (angst/depressie): proportie patiënten dat 'geen problemen' rapporteert, n(%)	58 (42,6)	-	-	-	92 (70,2)	-
Missende waarde, n (%)	2 (2,2)				5 (3,7)	



Figuur 2. Patiëntgerapporteerde uitkomsten (PROs) gedurende behandeling met dupilumab in de dagelijkse praktijk.

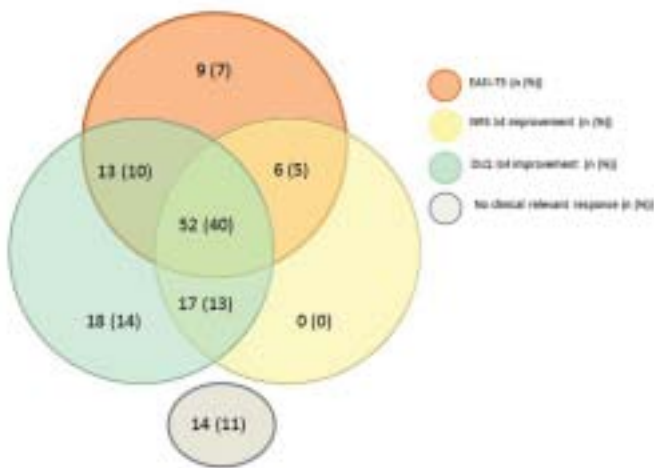
hoofdpijn bij 14 (10%) patiënten, reactie ter plaatse van de injectieplaats bij 7 (5%) patiënten en gastro-intestinale klachten bij 7 (5%) patiënten.

## DISCUSSIE

Deze studie laat zien dat dupilumab effectief is in een groot cohort patiënten met een moeilijk behandelbaar CE behandeld in de dagelijkse praktijk. Behandeling met dupilumab gaf significante verbetering van symptomen en verschijnselen van eczeem en leidde tot verbetering van patiëntgerapporteerde uitkomsten zoals jeuk en kwaliteit van leven.

De klinische effectiviteit van dupilumab in deze studie is vergelijkbaar met resultaten uit de fase 3-klinische studies. [1-3] De EASI-75, die als primaire uitkomstmaat wordt gebruikt in de fase 3-klinische studies werd behaald door 62% van de patiënten in dit dagelijkse praktijkcohort vergeleken met 44-69% in de fase 3-studies. Data uit prospectieve dagelijkse praktijkregisters zoals het BioDay-register zijn belangrijk om resultaten verkregen uit klinische trials te vertalen naar de dagelijkse praktijk. In klinische trials worden patiënten vaak zorgvuldig gescreend





Figuur 3. Aantal patiënten met een klinisch relevante respons na 16 weken behandeling met dupilumab (EASI-75 en/of  $\geq 4$  punten verbetering van NRS-jeuk en/of  $\geq 4$  punten verbetering van DLQI).

op basis van strikte in- en exclusiecriteria. Patiëntkarakteristieken zoals comorbiditeit en therapeutische voorgeschiedenis kunnen het behandelingsucces beïnvloeden en verschillen vaak tussen patiënten geïncludeerd in klinische trials en patiënten behandeld in de dagelijkse praktijk.

In de dagelijkse praktijk is het belangrijk criteria te hebben op basis waarvan besloten kan worden dupilumab te continueren of te staken. Bij deze beslissing zijn patiëntgerapporteerde uitkomsten erg belangrijk, zo niet doorslaggevend. Bij een beperkte daling van de EASI-score, maar een sterke verbetering van de jeuk en/of kwaliteit van leven is voortzetting van de behandeling vaak gewenst. Bovendien zien we soms bij patiënten bij een zeer chronisch, gelichenificeerd eczeem dat de daling van de EASI-score langer kan duren dan 16 weken. In deze studie hebben we een klinisch relevante respons gedefinieerd op basis van een klinisch relevante verbetering op één van de drie hoofd domeinen van eczeem (symptomen, verschijnselen en kwaliteit van leven). Op basis van deze criteria behaalde een grote meerderheid van de patiënten (89%) behandeld met dupilumab een klinisch relevante respons na 16 weken.

Conjunctivitis was de meest gerapporteerde bijwerking (34% van de patiënten) in dit dagelijkse praktijkcohort en dit lag hoger in vergelijking met de aantallen gerapporteerd in de fase 3-studies (5-28%) [1-3], wat mogelijk veroorzaakt kan worden door verhoogde aandacht voor deze bijwerking. Patiëntgerapporteerde voorgeschiedenis van conjunctivitis en ernst van het eczeem op baseline waren geen voorspellers voor het ontwikkelen van conjunctivitis tijdens behandeling met dupilumab. Alle patiënten met matig-ernstige klachten werden onderzocht door een gespecialiseerd oogarts alvorens de diagnose matig-ernstige conjunctivitis werd bevestigd. In een recente studie van onze onderzoeksgroep werden opvallend lage aantallen slijmbekercellen (gobletcellen) gezien in conjunctivabiopsen van zes patiënten die een conjunctivitis ontwikkelden gedurende behandeling met dupilumab. [4]

Mogelijk dat blokkade van IL-13 door dupilumab leidt tot een afname van het aantal gobletcellen en daarmee de productie van mucus, wat zou kunnen resulteren in een irritatieve conjunctivitis.

In deze studie werden verhoogde gehalten eosinofiele granulocyten geobserveerd gedurende behandeling met dupilumab. Eosinofilie werd tevens gezien in klinische trials bij patiënten behandeld met dupilumab voor allergisch astma, eczeem of chronische sinusitis en neuspoliepen. [5-7] De hypothese voor deze (voorbijgaande) eosinofilie gedurende behandeling met dupilumab is dat door blokkade van IL-4 en IL-13, betrokken bij de overleving, activatie en migratie van eosinofiele granulocyten naar de weefsels, deze migratie afneemt, maar dat de aanmaak van eosinofiele granulocyten in het beenmerg niet wordt beïnvloed. Mogelijk treedt hierdoor stapeling op van eosinofiele granulocyten in de perifere circulatie.

## CONCLUSIE

Concluderend liet deze studie zien dat behandeling met dupilumab leidde tot een significante verbetering van symptomen en verschijnselen van eczeem, in een groot cohort patiënten met een moeilijk behandelbaar eczeem, behandeld in de dagelijkse praktijk. Een grote meerderheid van de patiënten behaalden een klinisch relevante respons na 16 weken behandeling met dupilumab. De meest gerapporteerde bijwerking was conjunctivitis en op dit moment is verder onderzoek gaande naar deze klinisch relevante bijwerking van dupilumab. Toekomstige, langetermijn dagelijkse praktijkdata uit het BioDay-register zijn belangrijk om de langetermijneffectiviteit en -veiligheid van dupilumab verder te onderzoeken

## LITERATUUR

1. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375(24):2335-48.
2. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*:2018;178(5):1083-101.
3. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10086):2287-303.
4. Bakker DS, Ariëns LFM, van Luijk C, et al. Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2018 dec 30.
5. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(5):469-79.
6. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378(26):2475-85.
7. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378(26):2486-96.

## SAMENVATTING

De effectiviteit en veiligheid van dupilumab (± lokale corticosteroiden) bij patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE) werd aangetoond in fase 3-klinisch studies. Op dit moment zijn er weinig data beschikbaar met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid van dupilumab-behandeling in de dagelijkse praktijk. Het doel van deze studie was om de klinische effectiviteit van 16 weken behandeling met dupilumab te evalueren in een cohort patiënten met matig tot ernstig CE behandeld in de dagelijkse praktijk. Data werden geëxtraheerd uit het BioDay-register, een prospectief multicenter register. De 16-wekeneffectiviteit van dupilumab-behandeling werd geëvalueerd met behulp van het aantal patiënten dat de EASI-50 en EASI-75 behaalden. Daarnaast werden ook patiëntgerapporteerde uitkomsten geëvalueerd zoals de POEM, DLQI en NRS-jeuk. Op basis van een combinatie van de 3 hoofddomeinen van CE (EASI, NRS-jeuk, DLQI) werd een klinisch relevante respons gedefinieerd. In totaal werden 138 patiënten behandeld met dupilumab in de dagelijkse praktijk geïnccludeerd. Het betrof een moeilijk behandelbare patiëntengroep waarvan 84 patiënten (61%) eerder zonder succes waren behandeld met ≥ 2 orale immunosuppressiva. Na 16 weken behandeling met dupilumab daalde de gemiddelde EASI-score met 73%. De EASI-50 werd gehaald door 114 (86%) en de EASI-75 door 82 (62%) patiënten na 16 weken behandeling met dupilumab. Ook patiëntgerapporteerde uitkomsten zoals jeuk, slaap en kwaliteit van leven verbeterden significant tijdens de behandeling met dupilumab. Een klinisch relevante respons werd behaald door 89% van de patiënten na 16 weken behandeling. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren conjunctivitis bij 47 (34%) en eosinoflie bij 78 (57%) patiënten.

Concluderend laat deze studie zien dat behandeling met dupilumab leidde tot een significante verbetering van symptomen en verschijnselen van eczeem in een groot cohort patiënten met een moeilijk behandelbaar eczeem behandeld in de dagelijkse praktijk. Een grote meerderheid van de patiënten behaalde een klinisch relevante respons na 16 weken behandeling met dupilumab.

## TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – dupilumab – biologic – dagelijkse praktijk

## SUMMARY

The effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis (AD) has been demonstrated in phase III clinical trials. At this moment, daily practice data on dupilumab treatment with respect to clinical effectiveness and safety are scarce. The objective of this study was to study the clinical effectiveness of 16 weeks treatment with dupilumab in adult patients with moderate to severe AD in daily practice. Data were extracted from the BioDay registry, a prospective multicenter registry. Sixteen-weeks clinical effectiveness of dupilumab was expressed as number of patients achieving EASI-50, EASI-75 as well as patient reported outcome measures (POEM, DLQI, NRS-pruritus). A clinically relevant response was defined based on thresholds in one or more outcomes of the 3 major AD domains (EASI, NRS-pruritus, DLQI). In total, 138 patients treated with dupilumab in daily practice were included. This cohort included patients with very difficult-to-treat AD with 84 patients (61%) who failed treatment on ≥2 immunosuppressive drugs. At week 16, the mean percent change in EASI score was 73%. The EASI-50 and EASI-75 was achieved by 114 (86%) and 82 (62%) patients after 16 weeks of treatment. Also patient-reported outcomes including sleep, itch and quality of life significantly improved during dupilumab treatment. A clinically relevant response was achieved by 89% of the patients after 16 weeks of treatment. The most reported side effects were conjunctivitis in 47 (34%) and eosinophilia in 78 (57%) patients. In conclusion, treatment with dupilumab significantly improved signs and symptoms of AD in patients with very difficult-to-treat AD in a daily practice setting with the majority of patients achieving a clinically relevant response after 16 weeks of treatment.

## KEYWORDS

atopic dermatitis – dupilumab – biologic – daily practice

## CORRESPONDENTIEADRES

Lieneke Ariëns

E-mail: l.f.m.ariens@umcutrecht.nl