



Eerste ervaringen met dupilumab in de dagelijkse praktijk

L. de Wijs¹, D.J. Hijnen²

Sinds eind 2017 is dupilumab geregistreerd voor de behandeling van mensen met matig/ernstig constitutioneel eczeem (CE). Dupilumab is een monoclonaal antilichaam gericht tegen de alfaketen van de interleukine (IL)4-receptor, waardoor de werking van IL4 en -13 wordt geblokkeerd. Deze cytokines spelen een centrale rol in de pathogenese van CE. Dupilumab was voor zowel patiënt als dermatoloog de eerste langverwachte aanvulling op een behandelarsenaal bestaande uit 'klassieke' immunosuppressiva, zoals ciclosporine (CsA), methotrexaat (MTX), azathioprine (AZA) en mycofenolzuur (EC-MPS). Deze middelen werken vaak goed gedurende enkele maanden tot jaren, maar moeten vaak gestaakt worden vanwege bijwerkingen. [1]

Dupilumab kost circa 17.000 euro voor het eerste jaar en 16.000 euro voor elk volgend jaar en mag alleen onder door de NVDV gestelde voorwaarden, na goedkeuring door een toetsingscommissie, worden voorgeschreven (zie voorwaarden op de D-page via: www.nvdv.nl).

De effectiviteit van dupilumab monotherapie werd aangetoond in twee zogeheten SOLO-studies waarin patiënten gedurende zestien weken werden behandeld. [2] Op basis van deze kortetermijnresultaten werd dupilumab in 2017 geregistreerd in de VS en Europa voor gebruik bij volwassenen met matig tot ernstig CE. De effectiviteit van dupilumab op langere termijn (1 jaar follow-up) werd recent bevestigd in een klinische trial door Blauvelt et al. [3]

We weten dat er grote verschillen kunnen bestaan tussen de sterk gecontroleerde omstandigheden van een klinische trial en patiëntenzorg in de dagelijkse praktijk. Zo was eerdere behandeling met een systemisch immunosuppressivum geen inclusie criterium voor bovengenoemde studies, terwijl patiënten in de dagelijkse Nederlandse praktijk veelal behandeld zijn met verschillende systemische middelen. Daarnaast is voor het starten met dupilumab een behandeling met ten minste één immunosuppressivum in een onderhoudsdosering gedurende minimaal vier maanden als voorwaarde gesteld door de NVDV. In een studie door collega de Bruin et al. werd een hoger percentage (circa 63%) patiënten geïncludeerd die eerder behandeld waren met ciclosporine [4], maar dat percentage is veel hoger in onze patiëntenpopulatie (> 90%). Verder was er in de hierboven genoemde trials altijd sprake een *washout*-periode, waarin patiënten tijdelijk geen systemische immunosuppressiva, lichttherapie en topicale corticosteroiden mochten gebruiken of ondergaan. Hierdoor ontstaat bij de meeste patiënten - vanzelfsprekend - een exacerbatie van hun eczeem.

Behandeling kan in dat geval eigenlijk alleen leiden tot verbetering van het eczeem. Daarnaast resulteren strenge smeerregimes (met emolliëns en/of topicale steroïden) in klinische trials wellicht in een betere respons op therapie dan te verwachten is in de dagelijkse praktijk. Dit is terug te zien aan de sterke verbetering van het eczeem bij patiënten behandeld in de placeboarmen van de trials (20-40% verbetering van bijvoorbeeld de EASI-scores). Een ander groot verschil met patiënten in hierboven genoemde trials is dat in de dagelijkse praktijk patiënten vaak nog worden behandeld met een systemisch immunosuppressivum bij het starten van dupilumab en eventueel tijdens gebruik van dupilumab.

Hier beschrijven wij onze eerste ervaringen met dupilumab-behandeling van CE-patiënten in het Erasmus MC.

PATIËNTENPOPULATIE

In de periode oktober 2017 – september 2018 werd behandeling met dupilumab gestart bij 72 mensen met CE. We beschrijven hier het effect van behandeling bij 58 patiënten waarvan we op 13 september 2018, 16 weken follow-up data beschikbaar hadden. We kozen voor 16 weken aangezien dat in de meeste voorgaande studies als primair eindpunt werd gebruikt en daarin de sterkste daling van de EASI-score optrad. We beschrijven respectievelijk 35 (60%) mannen en 23 (40%) vrouwen met een mediane leeftijd van 35 jaar (IQR 26,0-53,5). Bij de meerderheid (69%) openbaarde het CE zich voor het eerste levensjaar.

52 patiënten (89,7%) werden eerder behandeld met CsA, 32 patiënten (55,2%) met MTX, 20 patiënten (34,5%) met AZA en 22 patiënten (37,9%) met EC-MPS. Patiënten werden voorafgaand aan het starten van dupilumab behandeld met respectievelijk 1 (23,3%), 2 (45%), 3 (23,3%) of 4 (8,3%) van de hierboven genoemde systemische immunosuppressiva.

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

DUPILUMABBEHANDELING

Dupilumab werd gegeven volgens het standaard schema met een oplaaddosering van 2 x 300 mg (2 injecties) bij start, gevolgd door 300 mg iedere 2 weken. Na uitgebreide instructies op de polikliniek dienden vrijwel alle patiënten de dupilumab-injecties zelf in de thuissituatie toe. Bij aanvang van dupilumabbehandeling werden 50 van de 58 patiënten behandeld met een systemisch immunosuppressivum en werd bij 32 van deze patiënten de systemische immunosuppressieve therapie die op dat moment werd gebruikt, gecontinueerd. In samenspraak met de patiënt werd besloten om het gebruikte systemische immunosuppressivum al dan niet te continueren. Gezien de relatief beperkte ervaring met dupilumab in combinatie met orale immunosuppressiva is hiervoor nog geen standaard behandelalgoritme beschikbaar. Bij patiënten die bij start dupilumab CsA gebruikten, werd de CsA in de meeste gevallen (in een lagere dosering) gecontinueerd. De dosering van de verschillende systemische immunosuppressiva werd veelal gereduceerd bij starten dupilumab en/of verder afgebouwd in de eerste maanden na start dupilumab. In de eerste 16 weken van behandeling met dupilumab hadden 5 patiënten een exacerbatie van hun eczeem die behandeld werd met een prednison stootkuur van maximaal 14 dagen.

EFFECT BEHANDELING DUPILUMAB

Onze patiëntenpopulatie startte dupilumabbehandeling met een relatief lage *Eczema Area and Severity Index* (EASI)-score (mediaan 12,6 (IQR 7,3-23,6)) (tabel 1). Dit wordt in onze ogen verklaard door het feit dat bij onze patiënten voor het starten van dupilumab niet werd gestopt met topicale corticosteroiden of systemische immunosuppressiva. Dit in tegenstelling tot de SOLO-trials, waar er na de wash-out een mediane baseline EASI-score van circa 30 werd gezien. Na 16 weken toont de EASI-score een klinisch relevante verbetering van een matig naar een mild eczeem (mediaan 4,4 (IQR 2,1-8,1)). De baseline en verbetering van de jeukcores (NRS pruritus) en *patient-reported* ernstscore (POEM) waren echter wel vergelijkbaar met die van de patiënten in de SOLO-studies en lieten eveneens een klinisch relevante verbetering zien (tabel 1). Verbetering van de scores trad geleidelijk op in de eerste weken na start, waarbij verbetering van de symptomen (onder andere jeuk) sneller en eerder optrad dan verbetering van het klinische beeld (EASI-score).

Tabel 1. Effect van behandeling met dupilumab bij 58 patiënten met constitutioneel eczeem.

	Baseline (n=58)	16 weken (n=58)	% afname
EASI, mediaan (IQR)	12,6 (7,3 – 23,6) ¹	4,4 (2,1 – 8,1) ²	-65,1
POEM, mediaan (IQR)	20 (16,8 – 24,0)	9 (4,5 – 14,0) ³	-55,0
NRS jeuk (piekscore), mediaan (IQR)	7,0 (5,8 – 9,0)	4,0 (2,0 – 6,0) ⁴	-42,9

EASI (*Eczema Area and Severity Index*) 0-72; POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*) 0-28; NRS (*numeric rating scale*) 0-10 (piekscore in de afgelopen 7 dagen). Missende datapunten: ¹n = 2 (3,4%), ²n = 7 (12,1%), ³n = 13 (22,4,0%), ⁴n = 7 (12,1%).

BIJWERKINGEN VAN DUPILUMABBEHANDELING

Screening op onder andere (latente) tuberculose zoals gebruikelijk is voor het starten van biologics bij psoriasis is voorafgaande aan behandeling met dupilumab niet nodig. Ook is laboratoriumonderzoek tijdens behandeling met dupilumab niet vereist. Veel van onze patiënten werden gelijktijdig behandeld met een klassiek systemisch immunosuppressivum waardoor er reguliere laboratoriumcontroles werden uitgevoerd.

Bij 5 van de 58 patiënten werd dupilumabbehandeling gestaakt (na 9-18 weken behandelingsduur). Bij 4 patiënten omdat er geen effect van behandeling was of juist een toename van de klachten tijdens dupilumabbehandeling. Bij 1 patiënte werd gestaakt in verband met gewrichtsklachten die ontstonden 1 dag na het starten van dupilumab. Deze klachten werden door de reumatoloog geduid als mogelijk toxisch-medicamenteus. De meest voorkomende bijwerking die gerapporteerd werd in de klinische trials was conjunctivitis. Ook in onze patiëntenpopulatie zagen we na 4 weken 25 patiënten (43%) met conjunctivitisklachten, na 16 weken waren dat 22 patiënten (38%). Klachten van conjunctivitis kregen we meestal onder controle met perioculair tacrolimuszalf, kunsttranen, oogdruppels met antihistaminica (onder andere ketotifen) en/of tacrolimus ooggel.

CONCLUSIE

Ook in de dagelijkse praktijk is dupilumab effectief in de behandeling van patiënten met matig/ernstig CE. Patiënten ervaren vaak al in de eerste weken na start van de behandeling sterke afname van jeukklachten. Verbetering van het klinische beeld duurt wat langer, maar is voor de patiënten vaak van ondergeschikt belang aan de symptomen. We zagen klinisch een significante afname van de ziekte-ernst bij de grote meerderheid van onze patiënten. Er lijkt een klein percentage (4 van 58 patiënten tot dusver) patiënten te zijn dat totaal niet reageert (non-responders) op dupilumab. We hopen deze patiënten in de toekomst voor start van behandeling door middel van endofenotypering te kunnen identificeren. [5] Conjunctivitis is de meest voorkomende bijwerking, maar die is over het algemeen goed onder controle te krijgen met oogdruppels (kunsttranen, antihistaminica en/of tacrolimus-ooggel). In onze populatie was er bij circa de helft van de patiënten overlap in de behandeling met een oraal immunosuppressivum en dupilumab. Tot dusver zagen we hierbij geen interacties/complicaties en werd het orale immunosuppressivum in de eerste vier maanden van behandeling met dupilumab meestal succesvol afgebouwd en gestopt. Langeretermijnfollow-updata van patiënten in de dagelijkse praktijk zullen spoedig volgen.

LITERATUUR

- van der Schaft J. *Management of difficult to treat atopic dermatitis: University of Utrecht*; 2015.
- 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.
- 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.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Dupilumab is de eerste biologic die is geregistreerd voor de behandeling van mensen met matig/ernstig constitutioneel eczeem. We beschrijven hier het effect van de eerste 16 weken behandeling met dupilumab bij 58 patiënten in de dagelijkse praktijk van het Erasmus MC. In tegenstelling tot in de klinische trials was er bij de meeste van onze patiënten overlap tussen de behandeling met klassieke immunosuppressiva, zoals ciclosporine en methotrexaat, en dupilumab. Het gelijktijdig gebruik van dupilumab en klassieke immunosuppressiva leverde geen problemen op. Dupilumabbehandeling bleek effectief bij de meeste patiënten, alhoewel vijf patiënten niet de gewenste respons vertoonden en de dupilumabbehandeling stakten. Patiënten ervaren over het algemeen een sterke afname van jeukklachten in de eerste weken na start behandeling, waarbij de klinische verbetering (onder andere EASI-score) vaak iets later optreedt. De meest voorkomende bijwerking was conjunctivitis (38%), die in de meeste gevallen goed te behandelen was.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – behandeling – biologics – dupilumab

SUMMARY

Dupilumab is the first and long-awaited biologic registered for the treatment of moderate- to severe atopic dermatitis. We describe the effect of dupilumab treatment in daily practice in 58 patients treated at the Erasmus MC. In contrast to previously reported clinical trials, the majority of patients described here were using classical immunosuppressants such as cyclosporine A and methotrexate when dupilumab was initiated and immunosuppressants were often continued. The concomitant use of immunosuppressants and dupilumab did not show any apparent safety concerns. Dupilumab treatment was effective in the vast majority of patients. In five patients there was no response to dupilumab treatment, which resulted in treatment discontinuation. Most patients experienced early and rapid improvement of symptoms of itch. The appearance of skin symptoms (eg. EASI scores) tends to lag behind the itch reduction. We found no adverse events related to the concomitant use of dupilumab and other oral immunosuppressive drugs. The most frequently reported side-effect was conjunctivitis.

KEYWORDS

atopic dermatitis – therapy – biologics – dupilumab

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling
Linde de Wijs en DirkJan Hijnen: LEO pharma en Sanofi:
klinische trials, Sanofi: spreker.

CORRESPONDENTIEADRES

DirkJan Hijnen

E-mail: d.hijnen@erasmusmc.nl