



Endotypes in constitutioneel eczeem

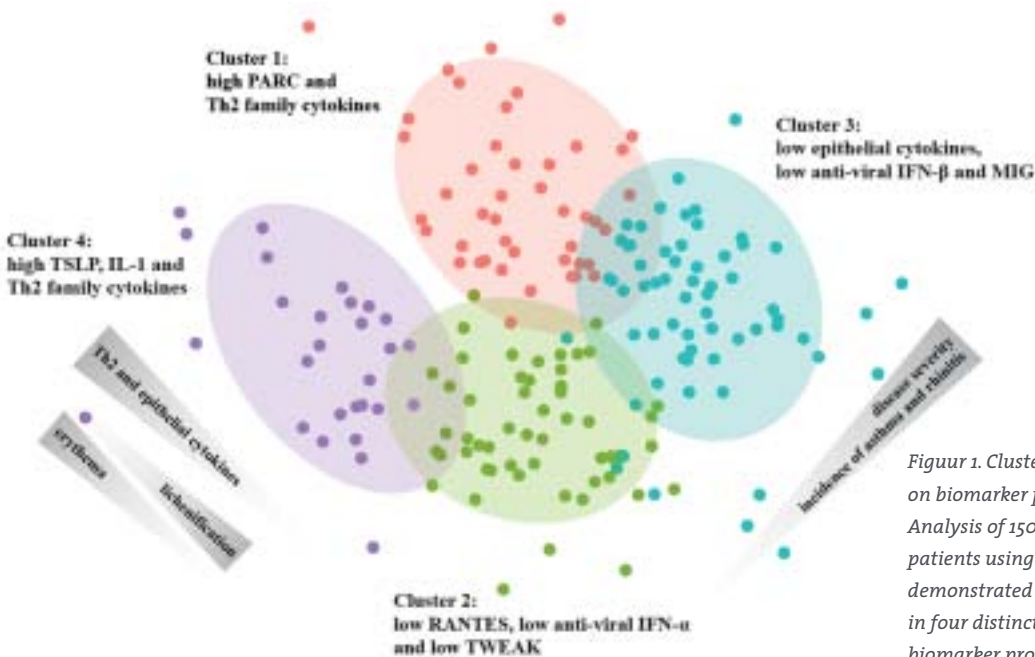
J.L. Thijs

Constitutioneel eczeem (CE) is een complexe, chronisch, inflammatoire huidaandoening, met een zeer heterogene klinische presentatie. Het indelen van patiënten op basis van klinische eigenschappen (fenotypes), 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 deze studie 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 tonen we aan dat er op basis van 150 serum biomarkers vier duidelijk verschillende patiëntenclusters te onderscheiden zijn. De patiëntenclusters hebben alle een specifiek biomarkerprofiel, wat erop zou kunnen wijzen dat deze vier clusters verschillende onderliggende ziekteprocessen weerspiegelen, dit worden endotypes genoemd (figuur 1).

Een interessante bevinding in deze studie is het verschil in waarden van Th2-biomarkers tussen de clusters. Zowel de waarden van IL-4 en IL-13 zijn significant hoger in cluster 1 en cluster 4, die samen 40% van de patiënten vertegenwoordigen. Theoretisch gezien zouden de patiënten uit de clusters met

hoge Th2-biomarkers, ideale kandidaten zijn voor behandelingen waarbij Th2-inflammatie wordt geremd. Momenteel worden diverse therapieën die gericht zijn tegen Th2-inflammatie getest. Een van deze veelbelovende behandelingen is 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 40% van de CE-patiënten zeer effectief is (IGA 0 of 1). Dit percentage komt overeen met de 40% van de CE-patiënten in onze studie die uitgesproken hoge Th2-biomarkerwaarden hebben. Het ligt voor de hand om te hypothetiseren dat deze patiënten een goede respons zullen laten zien op behandeling met dupilumab. Naast de verschillen in IL-4- en IL-13-biomarkers, verschillen de clusters ook in andere biomarkers die gerelateerd kunnen worden aan specifieke therapieën, zoals TSLP, IL-5 en IL-31.



Figuur 1. Clusters of AD patients based on biomarker profiles. Analysis of 150 serum biomarkers in 193 AD patients using a purely data-driven method demonstrated that AD patients can be divided in four distinct clusters based on serum biomarker profiles.

Samenvattend toont deze studie voor de eerste keer aan dat patiënten met een matig tot ernstig CE kunnen worden opgedeeld in verschillende clusters op basis van serum biomarkerprofielen. Voorts geeft de studie nieuwe inzichten in de heterogeniteit en pathogenese van CE, wat essentieel is voor de verdere ontwikkeling van een gepersonaliseerde behandeling. Toekomstige interventiestudies met nieuwe *targeted therapies* kunnen bijdragen aan het verder typeren en karakteriseren van de gevonden endotypes. Wij zijn ervan overtuigd dat endotypes in de toekomst een belangrijke bijdrage zullen leveren aan meer gepersonaliseerde behandelstrategieën voor CE-patiënten.

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a complex, chronic, inflammatory skin disease with a heterogeneous clinical presentation. Historically, clinical characteristics of patients have been used to define phenotypical subsets. Although many different clinical phenotypes have been described, this approach has not resulted in better treatments or understanding of the underlying mechanisms of disease. We recently explored the question as to whether heterogeneity also exists at the systemic level by measuring 150 serum biomarkers in 193 AD patients, which were then analyzed by using a purely data-driven method.

By using the largest panel of biomarkers reported for any AD study, four distinct clusters of patients were identified. The finding of these four distinct clusters confirms that AD is not only clinically a highly heterogeneous disease, but that this heterogeneity also exists at the level of serum biomarkers. Each cluster was characterised by a specific serum biomarker profile, implying that each of these clusters is driven by a distinct underlying immunopathological pathway and may represent endotypes with different biological mechanisms (Figure 1).

Interestingly, patients in cluster 1 and 4, representing about 40% of the patients with moderate to severe AD that were

included in this study, showed particularly high Th2-cytokine levels (including IL-4, IL-5, and IL-13). These patients would hypothetically represent good responders to Th2 targeting drugs that are currently being tested. One of these very promising new treatments is dupilumab, a fully human monoclonal antibody directed against the IL-4 receptor α subunit that is able to block the signaling of the above mentioned IL-4 and IL-13. The findings from our study are consistent with recent phase 3 data from the Th2 targeting drug dupilumab in AD, demonstrating that 40% of the patients treated with dupilumab achieve the primary endpoint of reduction in IGA (0 or 1). This emphasizes the need for biomarkers to identify those patients that would most optimally respond to this treatment and even more important those that may not. The clusters that we found in this study did not only differ in IL-4 and IL-13, but also showed differences in other biomarkers related to newly developed targeted therapies, like TSLP, IL-5 and IL-31.

In summary, we have described for the first time that patients with moderate to severe AD can be sub-grouped into distinct clusters based on serum biomarker profiles. Moreover, this manuscript provides new insights in the heterogeneity and pathogenesis of AD that might be essential in progressing to personalized treatment. Characterizing these endotypes through future interventional studies with specific pathway neutralizing agents could enable specific targeting of underlying disease pathways and we believe that these endotypes will contribute to more personalized treatment strategies for AD patients in the future.

LITERATUUR

1. Thijs et al. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):730-7.

CORRESPONDENTIEADRES

Judith Thijs

E-mail: J.Thijs@umcutrecht.nl

VARIA

Baarden bakken

Hendrik VIII (1491-1547) blies de haarmode in Engeland nieuw leven in. Een borstelige baard sierde zijn kaken en hij verplichtte ook zijn hovelingen gezichtshaar te dragen. Toen Elizabeth aan de macht kwam, hadden de meeste vooraanstaande mannen het voorbeeld gevolgd, onder wie Shakespeare, Cecil, Bacon, Raleigh en Spenser. Er ontstonden speciale modellen - de Hollandse baard, de Oude baard, de Hofbaard en de Italiaanse baard - en sommige gaven het beroep aan. Een geestelijke droeg bijvoorbeeld een Kathedraal en een soldaat een Spade.

@bron = Daniel McNeill. *Het gezicht*.



CORRESPONDENTIEADRES

Redactie

E-mail: redactie@nvdv.nl