



Update eczeem - ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen

M.L.A. Schuttelaar

Kennis van de pathogenese is de basis voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van constitutioneel eczeem. De oorzaak van constitutioneel eczeem is een combinatie van een genetisch defect in de epidermale huidbarrière en een disregulatie van het immuunsysteem. De verschillende cellen en mediators die betrokken zijn bij constitutioneel eczeem vormen de basis voor mogelijke aangrijpingspunten voor nieuwe behandelingen. Sinds een aantal jaren wordt veel onderzoek gedaan naar nieuwe behandelopties voor constitutioneel eczeem, zoals biologics en zogenoemde *small molecules*, waaronder de Janus kinase (JAK)-remmers.

BIOLOGICS

Dupilumab is de eerste, en op dit moment de enige, biologic die geregistreerd is voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem vanaf de leeftijd van twaalf jaar. Voor volwassenen vindt in Nederland alleen vergoeding plaats als sprake is van onvoldoende effect van topische therapie en na falen op een ander systemisch middel (ciclosporine, methotrexaat, azathioprine, mycofenolaatmofetyl, mycofenolzuur) in een adequate dosis na een behandelduur van minimaal vier maanden. Dupilumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine (IL)-4 receptor alfa en blokkeert de binding van IL-4 en IL-13, wat *key drivers* zijn van type 2-inflammatie in ziekten, zoals constitutioneel eczeem, astma, allergische rhinitis en voedselallergieën. [1] Er worden op dit moment vele nieuwe biologics onderzocht voor de behandeling van constitutioneel eczeem. Sommige onderzoeksprogramma's zijn ook alweer gestopt omdat het middel onvoldoende effectiviteit bij constitutioneel eczeem liet zien, zoals mepolizumab (anti IL-5). [2] Er zijn op dit moment drie biologics die in een fase III-onderzoeksprogramma zitten voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem; tralokinumab, lebrikizumab en nemolizumab. [3-5] Tralokinumab en lebrikizumab blokkeren uitsluitend IL-13. Studies laten zien dat IL-13 significant meer tot expressie komt dan IL-4 in lesionale huid. Bovendien heeft IL-13 een grotere impact op de epidermale barrièrefunctie en de lokale immunerespons dan IL-4. Of blokkade van IL-13 net zo effectief is als blokkade van IL-4/IL-13 zullen studies moeten uitwijzen. Met tralokinumab loopt momenteel een langetermijnextensiestudie bij volwassenen en adolescenten. De resultaten van de fase III-studies kunnen op korte termijn worden verwacht. Fase III-studies met lebrikizumab zijn recent gestart. Nemolizumab is een monoklonaal antilichaam dat de IL-31-receptor A blokkeert en momenteel wordt onderzocht in een fase III-programma bij de behandeling van constitutioneel eczeem en

prurigo nodularis. Nemolizumab lijkt vooral effectief op de jeuk te zijn bij CE en ook bij prurigo nodularis. [5,6]

JAK-REMMERS

De intracellulaire eiwitten JAK en signaaltransductie en activator van transcriptie (STAT) zijn betrokken bij veel immunemedieerde ziekten. Er worden geneesmiddelen ontwikkeld die op de JAK-STAT-sigitaaltransductieroute aangrijpen, de zogenoemde JAK-remmers. Voor de behandeling van CE zijn op dit moment verschillende JAK-remmers in onderzoek. JAK's zijn gebonden aan de intracellulaire cytokinereceptor. Na binding van de ligand op de receptor zijn de JAK's de eerste enzymen die voor signaaltransductie zorgen. De JAK-familie bestaat uit vier onderdelen: JAK1, JAK2, JAK3 en tyrosinekinase (TYK)2. Minimaal twee en soms drie van deze JAK's bevinden zich aan het intracellulaire deel van de receptor. Activatie van JAK's leidt tot fosforylering en daarmee activatie van STAT, hetgeen resulteert in hun dimerisatie en translocatie naar de nucleus, waar zij transcriptie van STAT-afhankelijke genen reguleren. JAK-remmers remmen bovengenoemde cytokine-cytokinereceptor geïnduceerde signaaltransductie waardoor de effecten van verhoogde pro-inflammatoire cytokineproductie worden geremd. [7] De JAK-remmers worden oraal gegeven. Baricitinib, upadacitinib en abrocitinib worden op dit moment onderzocht voor de behandeling van constitutioneel eczeem in een fase III-programma. [8-10] Baricitinib is een JAK1,2-remmer. Dit middel is in Nederland al geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige reumatoïde artritis. De belangrijkste bijwerkingen in recent gepubliceerde fase III-studies bij constitutioneel eczeem waren nasofaryngitis en hoofdpijn. [8] De registratie van baricitinib voor de behandeling van constitutioneel eczeem wordt in 2020 verwacht. Upadacitinib en abrocitinib zijn beide selectieve JAK1-remmers. De resultaten van de fase III-studies moeten nog beschikbaar komen en er moet meer informatie komen over de

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Groningen

veiligheid van deze middelen. De vraag is of selectieve JAK1-remming voldoende effectiviteit laat zien. We zullen de studie-resultaten van de selectieve JAK1-remmers moeten vergelijken met de niet selectieve JAK-remmers ten aanzien van effectiviteit en bijwerkingen.

Na de introductie van nieuwe middelen zal het de vraag zijn welk middel we gaan kiezen voor de behandeling van constitutioneel eczeem na falen van orale, klassieke immunosuppressiva. Vergelijkende studies lopen deels al en zullen op korte termijn opgestart worden. Dupilumab wordt in verschillende studies vergeleken met upadacitinib en abrocitinib. Mogelijk dat we in de toekomst inzicht krijgen in wat het beste behandelalgoritme is voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem. Onderzoek laat echter ook zien dat constitutioneel eczeem kan worden ingedeeld in verschillende endofenotypes, gebaseerd op klinische of moleculaire parameters. Deze verschillende varianten zouden een verschillende therapeutische benadering nodig kunnen hebben, afhankelijk van de dominante immuunrespons in elke patiëntengroep. [11]

LITERATUUR

1. Deleuran M, Thaci D, Beck LA, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:377-88.
2. Kang EG, Narayana PK, Pouliquen JJ, et al. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis. *Allergy* 2019;Sept.
3. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:135-41.
4. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol* 2018;78:863,871.e11.
5. Silverberg JJ, Pinter A, Pulka G, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:173-82.
6. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1121,1130.e7.
7. He H, Guttman-Yassky E. JAK inhibitors for atopic dermatitis: an update. *Am J Clin Dermatol* 2019;20:181-92.
8. 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.
9. 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* 2019 Nov.
10. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, et al. Efficacy and safety of oral Janus kinase 1 inhibitor Abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2019;155:1371-9.
11. Thijs JL, Strickland I, Bruijnzeel-Koomen CAFM, et al. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: Identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:730-7.

SAMENVATTING

Dupilumab is de eerste, en op dit moment de enige, biologische die geregistreerd is voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem. Verschillende nieuwe orale en injecteerbare behandelingen voor constitutioneel eczeem, zoals biologische en zogenaemde *small molecules*, waaronder de Janus-kinaseremmers, zijn in ontwikkeling. Na de introductie van nieuwe middelen zal het de vraag zijn welk middel we gaan kiezen voor de behandeling van constitutioneel eczeem na falen van orale klassieke immunosuppressiva. Toekomstige resultaten van vergelijkende studies kunnen daar mogelijk bij helpen. Onderzoek laat echter ook zien dat constitutioneel eczeem kan worden ingedeeld in verschillende endofenotypes, gebaseerd op klinische of moleculaire parameters. Deze verschillende varianten zouden een verschillende therapeutische benadering nodig kunnen hebben, afhankelijk van de dominante immuunrespons in elke patiëntengroep.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem

SUMMARY

Dupilumab is the first and presently the only biologic agent licensed for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. Several new oral and injectable therapies for atopic dermatitis are being developed, such as biologicals and small molecules, including Janus kinases inhibitors. After the introduction of new therapeutics, the question will be which therapeutic agent to choose for treatment of atopic dermatitis after failure of conventional immunosuppressive drugs. Future results of head-to-head studies can probably help. However, atopic dermatitis can be classified in different endo-phenotypes, based on clinical or molecular parameters. These variants could lead to a different therapeutic approach, depending on the dominant immune response in each patient group.

KEYWORDS

atopic dermatitis

CORRESPONDENTIEADRES

Marie-Louise Schuttelaar

E-mail: m.l.a.schuttelaar@umcg.nl