



Biologics en JAK-remmers voor kinderen met constitutioneel eczeem – Recente ontwikkelingen

L.P. van der Rijst¹, M. de Graaf².

Recent is het behandelarsenaal voor matig-tot-ernstig constitutioneel eczeem (CE) bij kinderen met de introductie van de JAK-remmers abrocitinib en baricitinib en de biologic lebrikizumab aanzienlijk uitgebreid. Bovendien is aangetoond dat dupilumab niet alleen effectief is bij de behandeling van CE, maar ook gunstige effecten heeft op atopische comorbiditeiten. Dit alles biedt nieuwe mogelijkheden voor het bereiken van ziektecontrole bij een grotere groep kinderen, met een potentieel grote impact op verbetering van hun kwaliteit van leven op meerdere vlakken. Ook stelt dit de behandelaar voor het keuzedilemma welke behandeling het meest geschikt is voor welke patiënt.

Matig-tot-ernstig constitutioneel eczeem (CE) heeft een grote impact op de kwaliteit van leven van kinderen en hun families, die toeneemt met de ernst van de ziekte (figuur 1). [1] Het toenemende aantal behandelopties voor deze kinderen biedt nieuwe mogelijkheden om ziektecontrole te bereiken, wat gepaard kan gaan met een significante verbetering van kwaliteit van leven (figuur 2). De effectiviteit en veiligheid van biologics dupilumab (kinderen ≥ 6 maanden) en tralokinumab (adolescenten ≥ 12 jaar), en Janus kinase (JAK)-remmer upadacitinib (adolescenten ≥ 12 jaar) voor de behandeling van (matig tot) ernstig CE werden besproken in Van der Rijst et al. [1] Ook zal de kindermodule van de herziene richtlijn Constitutioneel eczeem binnenkort beschikbaar komen en deze middelen belichten. Dit artikel belicht nieuwere middelen, waaronder de JAK-remmers abrocitinib en baricitinib, en biologic lebrikizumab. Daarnaast worden recente ontwikkelingen met betrekking tot het effect van dupilumab op atopische comorbiditeiten besproken.

NIEUWE SYSTEMISCHE MIDDELEN

Abrocitinib

Abrocitinib, een orale, selectieve Janus kinase 1 (JAK1)-remmer, is beschikbaar voor de behandeling van adolescenten (≥ 12 jaar) met matig-tot-ernstig CE. De aanbevolen dosering van abrocitinib is, afhankelijk van de ziektelast 100mg/dag of 200mg/dag (≥ 40 kg), en voor adolescenten 25-40kg 100mg/dag, met mogelijkheid tot verhoging naar 200mg/dag bij onvoldoende effectiviteit. [2]

Effectiviteit is aangetoond in twee fase III-monotherapiestudies (JADE MONO-1 en JADE MONO-2) bij volwassenen en adolescenten. De gerandomiseerde, dubbel-



Figuur 1. Ernstig constitutioneel eczeem met een indicatie voor systemische therapie. Ouders gaven toestemming voor publicatie van deze foto.

blinde, placebogecontroleerde fase III-studie JADE TEEN onderzocht de effectiviteit en veiligheid van abrocitinib specifiek bij adolescenten (12-17 jaar; n=285). Abrocitinib 200mg/dag en 100mg/dag werd vergeleken met placebo, allen gecombineerd met topicale corticosteroiden (TCS). Na 12 weken behaalde 72,0% en 68,5% van de patiënten, in respectievelijk de abrocitinib 200mg/dag en 100mg/dag groep, $\geq 75\%$ verbetering van de Eczema Area and Severity Index (EASI-75), vergeleken met 41,5% in de placebogroep. Daarnaast rapporteerde 55,4% van de patiënten met abrocitinib 200mg/dag en 52,6% met

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

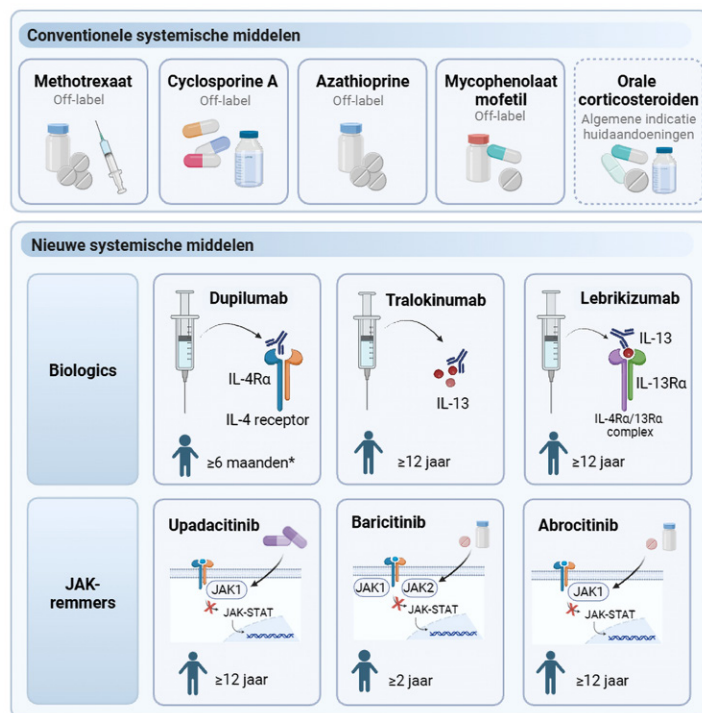
² (Kinder)Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

100mg/dag een afname van ≥ 4 punten op de Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS4), vergeleken met 29,8% in de placebogroep. Het bijwerkingenprofiel bestond voornamelijk uit milde bijwerkingen (figuur 3). Deze resultaten zijn consistent met eerdere studies bij adolescenten en volwassenen (JADE MONO-1/2). [2]

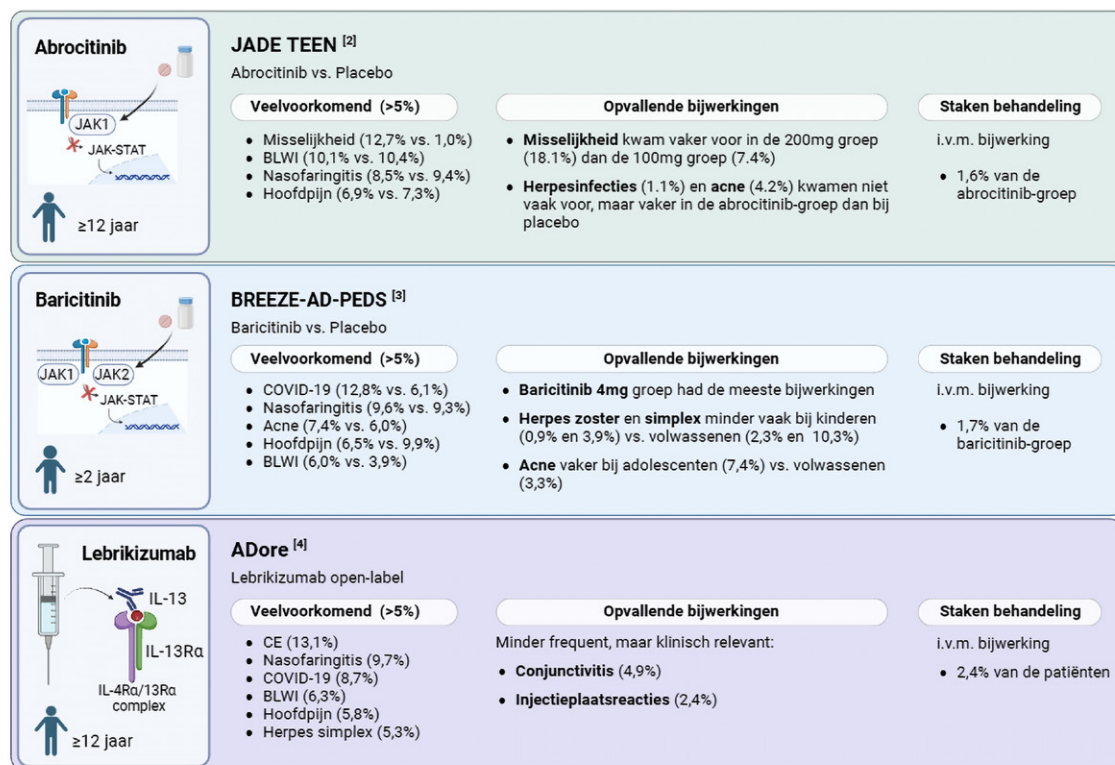
Baricitinib

Baricitinib, een orale JAK1/2-remmer, is beschikbaar voor de behandeling van kinderen ≥ 2 jaar met matig-tot-ernstig CE. De aanbevolen dosering is 2mg/dag (10- <30 kg) of 4mg/dag (≥ 30 kg).

De BREEZE-AD-PEDS, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie, onderzocht de effectiviteit en veiligheid van baricitinib in combinatie met TCS bij kinderen van 2-17 jaar met matig-tot-ernstig CE. Kinderen werden initieel 16 weken behandeld met baricitinib (n=467) en placebo (n=123), gevolgd door een extensiestudie zonder placeboarm. [3] Na 16 weken behaalde 52,5% en 40,0% van de patiënten, in respectievelijk de baricitinib 4mg- en 2mg-groep, EASI-75, vergeleken met 32,0% in de placebogroep. Daarnaast bereikte 35,5% en 25,8% van de patiënten PP-NRS4, vergeleken met 16,4% in de placebogroep. Na 52 weken behaalde 71,6% en 60,9% van de patiënten, in respectievelijk de baricitinib 4mg- en 2mg-groep, EASI-75, vergeleken met 61,1% in de placebogroep. De baricitinib 4mg-groep toonde zowel na 16 als 52 weken de hoogste effectiviteit. Het bijwerkingenprofiel bij kinderen is vergelijkbaar met dat bij volwassenen en meestal mild tot matig van ernst (Figuur 3). [3]



Figuur 2. Overzicht van de systemische middelen voor de behandeling van kinderen en adolescenten met constitutioneel eczeem in Nederland. Nieuwe systemische therapieën zijn goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor de behandeling van matig-tot-ernstig constitutioneel eczeem. * Dupilumab is goedgekeurd voor ernstig constitutioneel eczeem bij patiënten van 6 maanden tot <6 jaar, en voor matig-tot-ernstig constitutioneel eczeem bij patiënten van ≥ 6 jaar. Afkorting: IL, interleukine, JAK, Janus kinase. Figuur gemaakt met BioRender.



Figuur 3. Overzicht van het bijwerkingenprofiel van de JAK-remmers abrocitinib en baricitinib en biologische lebrizumab. Afkorting: BLWI, bovenste luchtweginfectie; CE, constitutioneel eczeem; IL, interleukine, JAK, Janus kinase. Figuur gemaakt met BioRender. Dit overzicht biedt geen volledig overzicht van alle gerapporteerde bijwerkingen, maar richt zich uitsluitend op informatieve trialdata. Voor deze middelen ontbreken heden lange-termijndata en real-world evidence bij kinderen.

Lebrikizumab

Lebrikizumab, een monoklonaal antilichaam dat de IL-13-signaleringsroute blokkeert, is beschikbaar voor de behandeling van matig-tot-ernstig CE bij adolescenten (≥ 12 jaar, ≥ 40 kg). Lebrikizumab wordt toegediend via subcutane injecties, met een startdosering van 500mg zowel bij aanvang als week 2, gevolgd door 250mg/2 weken. [4]

Effectiviteit werd aangetoond in drie fase-III, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (ADvocate1, ADvocate2, en ADhere) bij adolescenten en volwassenen met matig-tot-ernstig CE. De open-label fase-III studie ADore onderzocht lebrikizumab in combinatie met TCS bij enkel adolescenten ($n=206$). In deze studie behaalde 81,9% na 52 weken EASI-75, en 62,6% bereikte een Investigator's Global Assessment (IGA)-score van 0 (geen laesies) of 1 (bijna geen laesies), met een reductie van ≥ 2 punten. De gemiddelde verbetering van EASI was 54,1% na 4 weken, 81,0% na 16 weken en 86,0% na 52 weken. [4] Deze bevindingen komen overeen met eerdere studies bij adolescenten en volwassenen (ADvocate1/2 en ADhere), zowel met als zonder TCS, en zijn vergelijkbaar met die van dupilumab. [5] Het bijwerkingenprofiel was consistent met eerdere studies, met voornamelijk milde tot matige bijwerkingen (figuur 3). [4]

EFFECT VAN DUPILUMAB OP ATOPISCHE COMORBIDITEITEN

Kinderen met CE hebben vaak atopische comorbiditeiten, zoals astma, allergische rhinitis en voedselallergieën, gedreven door type-2 inflammatie waarbij cytokinen IL-4 en IL-13 een centrale rol spelen. [6,7] Dupilumab, een monoklonaal antilichaam dat de IL-4- en IL-13-signaleringsroutes remt, is naast de registratie voor de behandeling van (matig tot) ernstig CE ook geregistreerd voor de behandeling van ernstig astma (≥ 6 jaar) en eosinofiele oesofagitis (≥ 1 jaar). Recente studies tonen aan dat dupilumab ook een gunstig effect heeft op (andere) atopische comorbiditeiten.

Cohortstudies van Lin et al. en Tsai et al. tonen aan dat dupilumab het risico op astma en allergische rhinitis bij kinderen (<18 jaar) met CE significant verlaagt. Het effect is het sterkst bij jonge kinderen (<6 jaar), mogelijk vanwege de grotere immunologische plasticiteit op jongere leeftijd. [8,9] Daarnaast toonde recent onderzoek van het BioDay register dat één jaar behandeling met dupilumab resulteerde in significante verbetering van comorbide astma (zowel mild, matig, als ernstig) en een daling van inhalatie-specifiek IgE bij kinderen met CE en comorbide astma en/of allergische rhinitis. [6] Daarnaast werd een afname van voedsel-specifiek IgE van tien voedselallergenen (70,5-82,5%) na één jaar behandeling met dupilumab bij kinderen met CE en comorbide voedselallergie geobserveerd. [7]

Omdat kinderen vanaf de leeftijd van 6 maanden met dupilumab behandeld kunnen worden, biedt vroege en doelgerichte therapie mogelijk de kans om onderliggende factoren die bijdragen aan de ontwikkeling van atopische comorbiditeiten te verminderen of zelfs te voorkomen.

CONCLUSIE

De behandelopties voor kinderen met matig-tot-ernstig CE zijn aanzienlijk toegenomen. Dit biedt ruimte om per patiënt

een afgewogen behandelkeuze te maken, gebaseerd op effectiviteit, bijwerkingenprofiel, effect op comorbiditeiten, toedieningsvoorkeur, en andere patiëntvoorkeuren (o.a. behandelduur). Hoewel de drie nieuwste middelen effectief en veilig blijken in klinische studies, zijn aanvullende lange-termijn en dagelijkse-praktijkdata nodig, waarvoor registers zoals BioDay en TREAT cruciaal zijn.

LEERPUNTEN

- Matig-tot-ernstig constitutioneel eczeem heeft een grote impact op de kwaliteit van leven van kinderen.
- Het huidige behandelarsenaal is recent uitgebreid met de JAK-remmers baricitinib (≥ 2 jaar) en abrocitinib (≥ 12 jaar) en biologisch lebrikizumab (≥ 12 jaar).
- De effectiviteit en veiligheid van deze middelen zijn via klinische trials vastgesteld, maar lange-termijn en dagelijkse-praktijkdata ontbreken nog.
- Dupilumab is niet alleen effectief in de behandeling van constitutioneel eczeem bij kinderen, maar vermindert mogelijk ook het risico op en de ernst van atopische comorbiditeiten.
- Per patiënt dient een afgewogen behandelkeuze te worden gemaakt, gebaseerd op o.a. effectiviteit, bijwerkingenprofiel, effect op comorbiditeiten, toedieningsvoorkeur en andere patiëntvoorkeuren.

TREFWOORDEN

Constitutioneel eczeem - systemische therapie – biologics - JAK-remmers - kinderen

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Lisa van der Rijst is een spreker voor AbbVie. Marlies de Graaf is consultant, adviseur en/of spreker voor AbbVie, ALK, Amgen, Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Regeneron en Sanofi.

LITERATUURLIJST

1. van der Rijst LP, de Graaf M. The new roaring twenties: therapeutische ontwikkelingen voor kinderen en adolescenten met constitutioneel eczeem. *NTvDV*. 2023;10.
2. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(10):1165-73.
3. Wollenberg A, Ikeda M, Chu CY, et al. Longer-term safety and efficacy of baricitinib for atopic dermatitis in pediatric patients 2 to <18 years old: a randomized clinical trial of extended treatment to 3.6 years. *J Dermatolog Treat*. 2024;35(1):2411834.
4. Paller AS, Flohr C, Eichenfield LF, et al. Safety and efficacy of lebrikizumab in adolescent patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A 52-Week, Open-Label, Phase 3 Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(7):1517-34.
5. Drucker AM, Lam M, Prieto-Merino D, et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: Living systematic review and

- network meta-analysis update. *JAMA Dermatol.* 2024;160(9):936-44.
6. Rijst LPV, Groot KMW, Zuithoff NPA, de Bruin-Weller MS, de Graaf M. Effect of dupilumab on asthma and aeroallergen sensitization in pediatric atopic dermatitis patients: Results of the BioDay registry. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(6):e14178.
 7. van der Rijst LP, Hilbrands MS, Zuithoff NPA, et al. Dupilumab induces a significant decrease of food specific immunoglobulin E levels in pediatric atopic dermatitis patients. *CTA.* 2024;14(7):e12381.
 8. Lin TL, Fan YH, Fan KS, Juan CK, Chen YJ, Wu CY. Reduced atopic march risk in pediatric atopic dermatitis patients prescribed dupilumab versus conventional immunomodulatory therapy: A population-based cohort study. *JAAD.* 2024;91(3):466-73.
 9. Tsai SY, Gaffin JM, Hawryluk EB, et al. Evaluation of dupilumab on the disease burden in children and adolescents with atopic dermatitis: A population-based cohort study. *Allergy.* 2024;79(10):2748-58.

CORRESPONDENTIEADRES

Marliers de Graaf

E-mail: m.degraaf-10@umcutrecht.nl
