



Invloed van pathogene filaggrine-varianten op dupilumab-behandeling bij constitutioneel eczeem

J.M.K. Clabbers

SAMENVATTING

Achtergrond Pathogene varianten in het filaggrine (*FLG*) gen zijn geassocieerd met een verhoogd risico op constitutioneel eczeem (CE). Een relatief nieuwe effectieve systemische behandeling voor CE is dupilumab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen de IL-4 receptor subunit- α , die de IL-4/13 signaaltransductie inhibeert in de Th2-pathway. In huid aangedaan door CE zorgt dupilumab voor een verhoogde *FLG*-expressie en expressie van genen (waaronder *FLG*) betrokken bij epidermale differentiatie, barrièrefunctie and lipiden metabolisme. Dit suggereert dat dupilumab ook in patiënten met mono-allelische pathogene *FLG*-varianten in staat is om de barrièrefunctie van de huid te verbeteren door toename van *FLG*-expressie, echter niet in patiënten met bi-allelische pathogene *FLG* varianten vanwege het aangeboren onvermogen om profilaggrine te produceren. Er zijn echter geen eerdere data beschreven over de relatie tussen *FLG*-varianten en de effectiviteit van dupilumab op CE.

Doel Evalueren van de invloed van *FLG*-varianten op de effectiviteit van dupilumab-behandeling in CE.

Methoden In deze prospectieve observationele studie werden volwassen CE-patiënten geïncludeerd die met dupilumab werden behandeld in de BioDay Registry. *FLG* werd geanalyseerd met small molecule Molecular Inversion Probes (smMIPs) targeted sequencing. SmMIPs-NGS is een relatief nieuwe techniek om het *FLG*-gen te analyseren, waarbij het volledige gen in kaart gebracht kan worden. Nieuwe mutaties werden bevestigd met Sanger sequencing. De Eczema Area and Severity Index (EASI), Investigator Global Assessment (IGA), Numeric Rating Scale (NRS) pruritus, Dermatology Quality of Life Index (DLQI) en Patient Oriented Eczema Measure (POEM) werden gemeten voorafgaand en in week 16 en week 52 van behandeling.

Resultaten Genetische analyse van totaal 285 geïncludeerde patiënten toonde bi-allelische pathogene *FLG*-varianten (*FLG*-/-) bij 41 patiënten (14%), mono-allelische pathogene *FLG*-varianten (*FLG*-/+) bij 64 patiënten (23%) en wild-type *FLG* alle-

len (*FLG*+/-) bij 180 patiënten (63%). Drie nieuwe pathogene varianten (c.1951G>T p.(Glu651*), c.8318del p.(Ser2773Thrfs*34), en c.10086del p.(His3364Ilefs*27)) werden vastgesteld. Er werden geen klinisch relevante verschillen geobserveerd in EASI, IGA, NRS pruritus, DLQI en totale POEM scores bij patiënten met en zonder pathogene *FLG*-varianten op alle meetpunten. De *FLG*-/- groep toonde significant hogere POEM schilfering en droogheid scores in week 16 ($p < 0.001$ en $p = 0.002$) en week 52 ($p < 0.001$ en $p = 0.016$) vergeleken met de *FLG*+/- groep, alsook significante verschillen vergeleken met *FLG*-/+, echter de verschillen in deltascores waren niet significant.

Conclusie Deze studie toont dat de effectiviteit van dupilumab behandeling bij CE niet werd beïnvloed door pathogene *FLG*-varianten. Patiënten met bi-allelische pathogene *FLG*-varianten hadden echter neiging tot een drogere huid voorafgaand en gedurende dupilumab behandeling vergeleken met patiënten met mono-allelische pathogene *FLG*-varianten of wild-type *FLG* allelen. In deze groep is het extra belangrijk om het belang van frequente applicatie van emolliërs voor en tijdens dupilumab behandeling te bespreken, en mogelijk kan dit bijdragen aan betere drug survival

SUMMARY

Background Pathogenic variants in the filaggrin (*FLG*) gene are associated with an increased risk of atopic dermatitis (AD). A relatively new effective systemic treatment for AD is dupilumab, a monoclonal antibody that targets the IL-4 receptor subunit- α and inhibits IL-4/13 signaling in the Th2-pathway. In AD skin, dupilumab treatment showed an increased *FLG* expression and expression of genes (e.g. *FLG*) involved in epidermal differentiation, barrier and lipid metabolism. This suggests that also in patients with mono-allelic pathogenic *FLG* variants dupilumab is able to improve the skin barrier function by increasing *FLG* expression, while in patients with bi-allelic *FLG* variants this cannot be achieved due to their inability to encode native profilaggrin. However, data on the relationship between *FLG* variants and the effectiveness of dupilumab on AD have not been previously described.

PhD candidate, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ en dermatoloog, afdeling Dermatologie, Haga ziekenhuis / Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag (per 1 april 2024 dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+)

Objective To evaluate the influence of *FLG* variants on the effectiveness of dupilumab treatment in AD.

Methods This prospective observational study included adult AD patients treated with dupilumab from the BioDay Registry. *FLG* was analysed with small molecule Molecular Inversion Probes (smMIPs) targeted sequencing. The smMIPs-NGS method is a relatively novel technique to analyse the *FLG* gene, which allows sequencing of the complete gene. Novel mutations were confirmed by Sanger sequencing. Eczema Area and Severity Index (EASI), Investigator Global Assessment (IGA), Numeric Rating Scale (NRS) pruritus, Dermatology Quality of Life Index (DLQI) and Patient Oriented Eczema Measure (POEM) were assessed at baseline, week 16 and 52.

Results Genetic analysis of 285 included patients showed bi-allelic pathogenic variants (*FLG*^{-/-}) in 41 patients (14%), mono-allelic pathogenic variants (*FLG*^{-/+}) in 64 patients (23%) and wild-type alleles (*FLG*^{+/+}) in 180 patients (63%). Three novel pathogenic variants (c.1951G>T p.(Glu651*), c.8318del p.(Ser2773Thrfs*34), and c.10086del p.(His3364Ilefs*27)) were found. We observed no clinically relevant differences in EASI, IGA, NRS pruritus, DLQI and total POEM scores for patients

with and without pathogenic *FLG* variants at all time points. The *FLG*^{-/-} group showed significantly higher POEM flaking and dryness scores at week 16 (p<0.001 and p=0.002, respectively) and week 52 (p<0.001 and p=0.016, respectively) compared to the *FLG*^{+/+} group, and also significant differences compared with *FLG*^{-/+}, while differences in delta scores were non-significant.

Conclusion In this study, the effectiveness of dupilumab treatment in AD patients was not influenced by pathogenic *FLG* variants. However, patients with bi-allelic pathogenic *FLG* variants tended to have a drier skin before and during dupilumab treatment compared to patients with mono-allelic pathogenic *FLG* variants or wild-type *FLG* alleles. In this group, addressing the importance of frequent application of emollients before and during dupilumab treatment remains important and might contribute to better drug survival.

CORRESPONDENTIEADRES

Julia Clabbers

E-mail: julia.clabbers@mumc.nl