



Het begrijpen van de behandelrespons bij patiënten met atopisch eczeem in de dagelijkse praktijk

A.L. Bosma

Op 8 september 2023 verdedigde Angela Bosma haar proefschrift getiteld *Understanding treatment response in real-world patients with atopic eczema* aan de Universiteit van Amsterdam. Haar promotor was prof. dr. Phyllis Spuls. Haar copromotoren waren dr. M.A. Middelkamp Hup en dr. L.A.A. Gerbens.

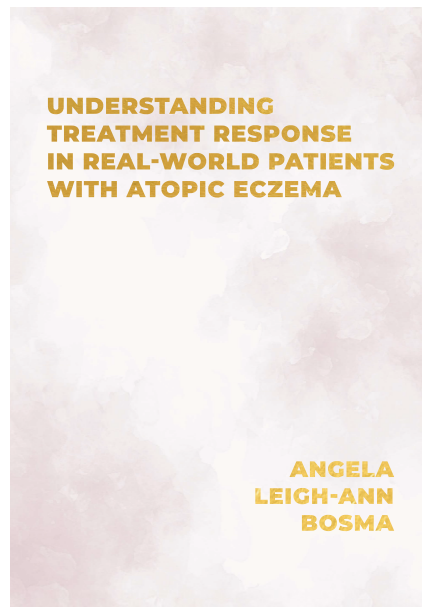
Atopisch eczeem is een veelvoorkomende en chronische inflammatoire huidziekte. Het betreft een heterogene aandoening, waarbij vele subgroepen patiënten (fenotypes) kunnen worden geïdentificeerd. Een deel van de patiënten met atopisch eczeem vereist systemische therapie, zoals bijvoorbeeld behandeling met ciclosporine, methotrexaat of dupilumab, om voldoende ziektecontrole te bereiken.

Er is een gebrek aan kennis met betrekking tot vele aspecten van de beschikbare behandelingen bij atopisch eczeem. Wat in het bijzonder ontbreekt: goed vergelijkend onderzoek, onderzoek naar diverse subgroepen patiënten en de lange termijn (kosten)effectiviteit en veiligheid van systemische therapie en lichttherapie. Het zal niet haalbaar zijn om (langetermijn-) RCTs (randomized controlled trials) uit te voeren om alle mogelijke vergelijkingen tussen de behandelingen en subgroepen te onderzoeken. In registers worden gegevens verzameld van patiënten in de dagelijkse praktijk om vragen te beantwoorden ten aanzien van verscheidene aspecten van behandelingen, ook vragen die via RCTs niet goed te onderzoeken zijn.

In dit proefschrift wordt het vergroten van internationale standaardisatie en samenwerking om behandelingen voor atopisch eczeem te onderzoeken met hulp van de TREAT (TREATment of ATopic eczema) Registry Taskforce en het TREAT NL register (*Deel I*), praktijkervaring met dupilumab bij atopisch eczeem (*Deel II*) en fenotypes van atopisch eczeem (*Deel III*) beschreven en onderzocht, om bij te dragen aan het beter begrijpen van de behandelrespons bij patiënten met atopisch eczeem in de dagelijkse praktijk.

DEEL I: DE TREAT REGISTRY TASKFORCE EN HET TREAT NL REGISTER

In het TREAT NL register worden langetermijn gegevens verzameld van patiënten met atopisch eczeem in de dagelijkse praktijk om de effectiviteit, kosteneffectiviteit en veiligheid



van de beschikbare systemische therapieën en lichttherapieën te onderzoeken. Het TREAT NL register is onderdeel van het internationale samenwerkingsverband de TREAT Registry Taskforce met het streven om een geharmoniseerde gegevensverzameling in alle betrokken registers te realiseren om dit mogelijk te maken.

In het proefschrift wordt een studieprotocol voor een langetermijn veiligheidsstudie naar dupilumab in vergelijking met andere systemische therapieën binnen de TREAT Registry Taskforce beschreven om het veiligheidsrisico op de lange termijn van deze therapieën in de dagelijkse praktijk te onderzoeken. [1] Volwassenen en kinderen, die starten met behandeling met dupilumab of een ander systemisch geneesmiddel voor hun atopisch eczeem, zullen worden geïncludeerd. Het

Aios, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

primaire eindpunt van deze studie is de incidentie van maligniteiten vergeleken tussen de behandelgroepen. Secundaire eindpunten zijn onder meer andere ernstige bijwerkingen en specifieke bijwerkingen, zoals oogaandoeningen en eosinofilie. Met dit protocol bieden we een raamwerk dat kan worden gebruikt voor soortgelijke onderzoeken naar andere (nieuwe) therapieën en is gebaseerd op een gestandaardiseerde internationale aanpak binnen de betrokken registers.

In het proefschrift wordt daarnaast een overzicht gegeven van de status van de huidige opgerichte registers binnen de TREAT Registry Taskforce. [2] In totaal werden er per 1 mei 2022 meer dan 4700 deelnemers geïnccludeerd in de acht registers. Om data harmonisatie mogelijk te maken heeft de TREAT Registry Taskforce eerder een core dataset ontwikkeld. Een *mapping exercise* werd uitgevoerd, waarbij de mate van overlap en de poolbaarheid van de datasets tussen de registers werden beoordeeld. Gepoolde analyses binnen alle TREAT registers werden mogelijk geacht voor meerdere belangrijke dataset domein items, die de belangrijkste doelstellingen van het onderzoeken van de (kosten)effectiviteit en veiligheid bleken te dekken. De resultaten van deze *mapping exercise* zullen internationale vergelijkende en gezamenlijke analyses faciliteren in de toekomst.

Het proces van het selecteren van een web-based applicatie voor de verzameling van patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten wordt ook beschreven. [3] Dit selectieproces is voortgekomen uit onze ervaring van het zoeken naar een geschikte applicatie om patiënt-gerapporteerde uitkomsten te meten voor het TREAT NL register. Een overzicht van mogelijk relevante vereisten komt aan bod, inclusief vereisten met betrekking tot onderzoekers, juridische zaken, beveiliging, patiënten, feedback en interoperabiliteit, evenals de vereiste stappen en een begeleidende template om een geschikte applicatie te selecteren. Hiermee bieden wij andere onderzoekers handvatten om de meest geschikte web-based applicatie voor het verzamelen van patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten voor onderzoeksdoeleinden te selecteren.

DEEL II: PRAKTIJKERVARING MET DUPILUMAB BIJ ATOPISCH ECZEEM

De eerste analyses met gegevens vanuit het TREAT NL register betroffen twee prospectieve cohortstudies naar patiënten die behandeld werden met dupilumab in de dagelijkse praktijk in het Amsterdam UMC en Erasmus MC. [4,5] Samenvattend zagen we een over de tijd een aanhoudende verbetering van zowel onderzoeker- als patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten. Veel patiënten gebruikten bijkomende systemische therapie ten tijde van baseline. In beide studies waren oogklachten de meest voorkomende bijwerkingen, maar deze klachten resulteerden niet in het stoppen van de behandeling. Een klein deel van de patiënten stopte met de behandeling vanwege ineffectiviteit en/of bijwerkingen. Al met al, tot 84 weken behandeling met dupilumab, in combinatie met lokale en initiële bijkomende systemische behandeling, kan worden beschouwd als een effectieve behandeling, die over het algemeen goed wordt verdragen.

Vervolgens gaan we in een commentaar stuk in op verscheidene methodologische aspecten van dagelijkse praktijk studies in het algemeen. [6] Niet alle methoden die in RCTs worden toegepast lenen zich even goed voor onderzoek in de dagelijkse praktijk. Wij hebben afgezien van het verrichten van EASI-50/75 analyses (i.e. 50 of 75% verbetering van ziekte-ernst vanaf baseline zoals gemeten met Eczema Area and Severity Index (EASI)) vanwege de lagere baseline EASI scores, als gevolg van het observationele karakter van de studie, die deze analyses zouden vertekenen zonder zelfs een zinvolle vergelijking met RCTs mogelijk te maken.

Wij hebben tevens onderzocht hoe patiënten met atopisch eczeem die behandeling met dupilumab starten, wijzend op een matige-tot-ernstige ziekte, hun werkvermogen en kwaliteit van leven met betrekking tot werk inschatten, en hoe dit wordt beïnvloed door behandeling, door middel van een prospectieve observationele cohortstudie in de dagelijkse praktijk. [7] De meerderheid patiënten misten dagen van werk en andere gebruikelijke activiteiten, wat een potentieel verlies van werkproductiviteit betekent. De meeste werkende patiënten rapporteerden problemen op het werk, vaak een combinatie van jeuk, vermoeidheid, pijn en psychologische klachten. We vonden een verminderd werkvermogen en kwaliteit van leven met betrekking tot werk in onze populatie, voornamelijk vanwege gezondheidsproblemen. Met dupilumab behandeling werd significante verbetering hiervan aangetoond.

De klinische relevantie van dupilumab serum spiegels werd ook onderzocht in een prospectieve cohortstudie. [8] Dupilumab wordt momenteel in één standaarddosering voorgeschreven aan patiënten met atopisch eczeem. Op basis van deze dosering zagen we geen correlatie tussen dupilumab serum spiegels en ziekte-ernst gemeten met een verschil in EASI score, mogelijk omdat de dupilumab spiegels hoog zijn. Een correlatie werd gevonden tussen baseline EASI en dupilumab spiegels bij 2, 12 en 24 weken. Verder werden lagere serumspiegels voornamelijk gezien in patiënten met bijwerkingen, met behandelinterval-aanpassingen en die behandeling stakten. Al met al, lijkt met het huidige doseerschema, de huidige range aan dupilumab spiegels de effectiviteit van behandeling niet te beïnvloeden. Echter, ziekteactiviteit lijkt wel een invloed te hebben op de spiegels. Een hogere baseline ziekteactiviteit resulteert in lagere dupilumab spiegels bij follow-up. Hierbij is onze hypothese dat dit zou kunnen worden veroorzaakt door een snellere klaring van dupilumab bij een hogere ziekteactiviteit (bijvoorbeeld omdat er meer target (IL4R) beschikbaar is (i.e. *target-mediated disposition*)).

Het proefschrift bevat tevens een case serie bestaande uit 4 patiënten: twee mannelijke patiënten die een kind hebben verwekt tijdens behandeling met dupilumab en twee vrouwelijke patiënten die behandeling met dupilumab stakten vanwege een zwangerschapswens. [9] Afgezien van opvlammingen van de ziekte-ernst in de twee patiënten die behandeling stakten, werden er geen complicaties gerapporteerd betreffende het vermogen om zwanger te worden of te maken, de zwangerschap en foetale uitkomsten. Er wordt een overzicht gegeven

van het beschikbare bewijs in de literatuur over dupilumab tijdens conceptie, zwangerschap en borstvoeding, dat als leidraad zou kunnen worden gebruikt voor patiënten die dupilumab gebruiken en een kindwens hebben. Op basis van de beschikbare literatuur ging de voorkeur uit naar behandeling met lokale corticosteroiden, lichttherapie, systemische corticosteroiden en ciclosporine in de zwangerschap, als alternatief voor dupilumab, totdat er meer data beschikbaar zijn.

DEEL III: FENOTYPES VAN ATOPISCH ECZEEM

In een systematische review hebben wij een overzicht gegeven van hoe fenotypes van atopisch eczeem voorheen zijn gerapporteerd in de literatuur en welke karakteristieken geassocieerd met deze fenotypes zijn beschreven. [10] Fenotypes zijn belangrijk, omdat ze relevante verschillen in karakteristieken tussen patiënten kunnen weergeven, die bijvoorbeeld kunnen leiden tot variaties in behandelrespons. De geïdentificeerde studies waren voornamelijk cross-sectionele studies welke werden uitgevoerd in ziekenhuizen, die vooraf gedefinieerde fenotypes en hun geassocieerde karakteristieken onderzochten. Data gestuurde methoden om fenotypes te identificeren werden slechts in een minderheid van de studies gebruikt. We presenteren een overzicht van de fenotype definities die worden gebruikt in de literatuur voor ziekte-ernst, ziektebeloop, morfologie en eczema herpeticum. Er is sprake van een gebrek aan klinisch relevante fenotypes en het uniform en consistent gebruik van fenotypes in de literatuur.

In een retrospectieve studie hebben we geconcludeerd dat patiënt-gerapporteerde exacerbaties in het pollen seizoen worden ervaren door één derde van de kinderen met moeilijk te behandelen atopisch eczeem. [11] Sensibilisatie voor ≥ 1 soort pollen en (een voorgeschiedenis van) hooikoorts bleek vaker voor te komen bij deze subgroep patiënten. Verder vonden we dat kinderen met donkere huidtypen vaker last hadden van exacerbatie in het pollenseizoen en meer sensibilisatie hadden voor ≥ 1 soort pollen, dan kinderen met lichte huidtypen. Het fenotype met patiënt-gerapporteerde exacerbaties in het voorjaar en de zomer kan worden gekarakteriseerd als jonge kinderen met hooikoorts en een donker huidtype. Dit fenotype kan worden geïdentificeerd op basis van klinische parameters zonder de noodzaak om IgE-bloedtesten of huidpriktests uit te voeren.

Vervolgens hebben we de effectiviteit en veiligheid van systemische behandeling met dupilumab, methotrexaat en ciclosporine onderzocht, door patiënten op basis van een licht huidtype versus een donker huidtype te verdelen in onze analyses. [12] Daarnaast hebben we het verband tussen morfologische fenotypes en huidtypen onderzocht in deze populatie. Prospectieve cohort gegevens van het Nederlandse TREAT NL en het Verenigd Koninkrijk-Ierse A-STAR register werden hiervoor gebruikt. Onze belangrijkste bevindingen waren dat er verschillen bestaan in karakteristieken tussen lichte en donkere patiënten met atopisch eczeem. In vergelijking met patiënten met lichte huidtypen, waren patiënten met donkere huidtypen jonger, hadden zij vaker folliculair eczeem, hogere baseline EASI scores, minder contactallergieën en minder voorgaand gebruik van lichttherapie. Bovendien toonden



patiënten met donkere huidtypen een grotere verbetering van EASI score na 6 maanden behandeling met dupilumab. Wij concludeerden dat skin type de effectiviteit van behandeling met dupilumab kan beïnvloeden.

In het proefschrift worden naast een algehele discussie, de voordelen en beperkingen van dagelijkse praktijkonderzoek uitgelegd, evenals toekomstperspectieven benoemd. Voordelen bestaan bijvoorbeeld uit externe validiteit, representatie van de relevante populatie, de haalbaarheid en bereidheid van patiënten om deel te nemen. Beperkingen betreffen onder meer het optreden van verschillende vormen van bias, het gebrek aan wash-out, gebruik van comediatie, mogelijke medicatie-ontrouw, onbedoelde doseringsafwijkingen en minder strikte bezoekschema's. In de toekomst dienen grote en kwalitatief goede studies waarin verschillende behandelingen worden vergeleken te worden uitgevoerd. Harmonisatie van gegevensverzameling is daarbij erg belangrijk. Het onderzoeken van behandelingen bij specifieke fenotypes zal de eerste stap zijn richting 'personalized medicine'. Zeker met oog op nieuwe dure behandelingen die op de markt zullen komen voor atopisch eczeem in de toekomst, is het belangrijk om data te verzamelen en bewijs te genereren om een (kosten)effectieve en veilige gezondheidszorg voor patiënten met atopisch eczeem te garanderen. Het uiteindelijke doel is immers om de zorg voor deze aandoening te verbeteren.

LITERATUUR

1. Bosma AL, Spuls PI, Garcia-Doval I, et al. TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce: protocol for a European safety study of dupilumab and other systemic therapies in patients with

- atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2020 Jun;182(6):1423-1429.
2. Bosma AL, Musters AH, Bloem M, et al. Mapping exercise and status update of eight established registries within the TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Jan;37(1):123-136.
 3. de Groot R, Bosma AL, Cornet R, Spuls PI. The selection process for a web-based application to measure patient-reported outcomes following the example of the TREAT NL Registry. *J Invest Dermatol*. 2021 Jun;141(6):1592-1595.e1.
 4. de Wijs LEM, Bosma AL, Erler NS, et al. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data. *Br J Dermatol*. 2020 Feb;182(2):418-426.
 5. Bosma AL, de Wijs LEM, Hof MH, et al. Long-term effectiveness and safety of treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: Results of the TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) registry. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1375-1384.
 6. Bosma AL, de Wijs LEM, Hof MH, et al. Response to: "Comment on 'Long-term effectiveness and safety of treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: Results of the TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) registry'". *J Am Acad Dermatol*. 2021 Sep;85(3):e173-e174.
 7. Bosma AL, Ouwerkerk W, Günal M, et al. Work ability and quality of working life in atopic dermatitis patients treated with dupilumab. *J Dermatol*. 2021 Sep;48(9):1305-1314.
 8. Bosma AL, Gerbens LAA, El Khattabi H, et al. The clinical relevance of dupilumab serum concentration in patients with atopic dermatitis: a two-center prospective cohort study. *J Dermat Treat*. 2023 Dec;34(1):2193663.
 9. Bosma AL, Gerbens LAA, Middelkamp Hup MA, et al. Paternal and maternal use of dupilumab in patients with atopic dermatitis: a case series. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Aug;46(6):1089-1092.
 10. Bosma AL, Ascott A, Iskandar R, et al. Classifying atopic dermatitis: a systematic review of phenotypes and associated characteristics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jun;36(6):807-819.
 11. Bosma AL, Ouwerkerk W, Middelkamp Hup MA. Children with atopic eczema experiencing increased disease severity in the pollen season more often have hay fever at a young age and a dark skin type. *J Dermatol*. 2021 Apr;48(4):470-475.
 12. Bosma AL, Ouwerkerk W, Heidema MJ, et al. Comparison of real-world treatment outcomes of systemic immunomodulating therapy in atopic dermatitis patients with dark and light skin types. *JAAD Int*. 2022 Oct 10;10:14-24.

CORRESPONDENTIEADRES

Angela Bosma

E-mail: a.l.bosma@amsterdamc.nl