



Improving atopic eczema care through international collaboration

In a major matter, no details are small

A.H. Musters

Op 29 november 2024 verdedigde Annelie Musters haar proefschrift getiteld *Improving atopic eczema care through international collaboration - In a major matter, no details are small* aan de Universiteit van Amsterdam. Haar promotor was prof. dr. P.I. Spuls, en haar copromotores waren dr. M.A. Middelkamp Hup en dr. L.A.A. Gerbens, allen werkzaam als dermatoloog bij Amsterdam Universitair Medische Centra.

Atopisch eczeem is een veelvoorkomende chronische inflammatoire huidaandoening. Ongeveer 15% van de patiënten vertoont matig tot ernstig atopisch eczeem. In deze gevallen zijn lokale behandelingen vaak onvoldoende om de ziekte onder controle te krijgen, waardoor lichttherapie of systemische immunomodulerende therapieën noodzakelijk kunnen zijn.

Dit proefschrift richtte zich op het verbeteren van de zorg voor atopisch eczeem door middel van een robuust kader voor internationale samenwerking. Om dit doel te bereiken worden verschillende onderdelen belicht. In het eerste deel van dit proefschrift wordt het bestaande bewijs over de diagnostische nauwkeurigheid van criteria voor atopisch eczeem beoordeeld, met als doel diagnostische praktijken te standaardiseren. Ten tweede wordt de effectiviteit van lichttherapie als behandeloptie voor atopisch eczeem geëvalueerd. Ten derde wordt het belang van internationale samenwerking benadrukt, met de nadruk op het standaardiseren van dataverzameling uit de dagelijkse praktijk via de TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce. Tot slot wordt de veiligheid van systemische behandelingen beoordeeld aan de hand van praktijkgegevens uit het TREATment of Atopic eczema, the Netherlands and Belgium (TREAT NL/BE) register en het Surveillance Epidemiology of Coronavirus (COVID-19) Under Research Exclusion - Atopic Dermatitis (SECURE-AD) register.

DIAGNOSTIEK VAN ATOPISCH ECZEEM

Het eerste deel van het proefschrift richtte zich op het vaststellen van de diagnostische accuratesse van verschillende criteria voor atopisch eczeem. Door middel van een systematische review werd het bestaande bewijs over de diagnostische accuratesse van zowel door artsen als door patiënten toegepaste diagnostische criteria voor atopisch eczeem onderzocht. Het doel was om valide diagnostische criteria te identificeren die voor wetenschappelijk onderzoek kunnen worden gebruikt. Ondanks het bestaan van verschillende gevalideerde diag-



nostische criteria ontbreekt er een consensus over welke criteria het meest nauwkeurig zijn voor atopisch eczeem en is er inconsistentie in de toepassing van deze criteria. De UK Working Party (UKWP) criteria toonden de hoogste specificiteit, terwijl de Hanifin en Rajka criteria de hoogste sensitiviteit toonden. De UKWP criteria waren het meest uitgebreid bestudeerd, gevolgd door de Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) vragenlijst en de H&R criteria. De kwaliteit van het bewijs werd beoordeeld als laag voor de UKWP en H&R criteria en zeer laag voor de ISAAC-criteria volgens de

Aios, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam



Copromotor dr. Louise Gerbens overhandigt de bul aan Annelie Musters.

GRADE benadering. Verder werden veel studies die andere (nieuw voorgestelde) diagnostische criteria beoordeelden geëvalueerd. Deze nieuw voorgestelde diagnostische criteria moeten echter in meerdere studies worden gevalideerd, voordat definitieve conclusies getrokken kunnen worden over hun diagnostische bruikbaarheid. Over het algemeen waren de diagnostische criteria voor atopisch eczeem meer specifiek dan sensitief, waarbij de door artsen toegepaste criteria specifiekere waren dan de door patiënten toegepaste criteria (vragenlijsten). Deze review benadrukte de noodzaak van het bereiken van internationale consensus over de toepassing van diagnostische criteria voor atopisch eczeem om de vergelijkbaarheid van onderzoek en de betrouwbaarheid van klinische diagnoses te verbeteren.

LICHTTHERAPIE VOOR ATOPISCH ECZEEM

Het tweede deel van het proefschrift presenteerde een Cochrane systematische review die het huidige bewijs over lichttherapie als behandeling voor atopisch eczeem onderzocht. De review beoordeelde de klinische effectiviteit en veiligheid van verschillende vormen van lichttherapie en identificeerde hiaten in het bestaande bewijs. De review omvatte 32 randomized controlled trials (RCT's) met in totaal 1.219 deelnemers. De studies waren voornamelijk gericht op smalband (narrowband) UVB (NB-UVB) lichttherapie. Vier RCT's met in totaal 89 deelnemers vergeleken NB-UVB met placebo of geen behandeling. Deze vier RCT's lieten zien dat NB-UVB de klinische tekenen van eczeem en jeuk na 12 weken effectiever verminderde dan placebo, waarbij slechts minimale bijwerkingen optraden. De zekerheid van dit bewijs was echter laag. In de studies die NB-UVB met UVA1 en psoralen plus UVA (PUVA) vergeleken werden geen significante verschillen in klinische uitkomsten, jeuk of kwaliteit van leven gevonden. De bewijskracht van deze studies was van zeer lage kwaliteit. In alle studies werden weinig bijwerkingen gerapporteerd, en deze omvatten foto-toxische reacties, irritatie, verbranding en infecties. Over het

algemeen was NB-UVB de meest uitgebreid bestudeerde vorm van lichttherapie. Ongeveer 40% van de geïnccludeerde studies richtten zich op NB-UVB. Andere vormen van lichttherapie, zoals breedband UVB en UVA1 werden tevens door een aantal studies onderzocht. Weinig studies evalueerden de effectiviteit van PUVA. Het bewijs voor lichttherapie bij de behandeling van atopisch eczeem bleek van lage tot zeer lage zekerheid. Dit benadrukte de significante hiaten in kennis over de lange termijn effectiviteit en de veiligheid van verschillende vormen van lichttherapie als behandeling voor atopisch eczeem. Hoewel lichttherapie in de dagelijkse praktijk veel wordt toegepast voor atopisch eczeem is het bestaande bewijs beperkt. Deze review benadrukte dat verder onderzoek nodig is, gericht op het standaardiseren van lichttherapiebehandelingsprotocollen, het bepalen van optimale doseringsschema's en het op maat maken van behandelingen voor bepaalde subpopulaties, zoals patiënten met een gekleurde huid.

INTERNATIONALE SAMENWERKING VIA DE TREAT REGISTRY TASKFORCE

De mogelijkheden voor het samenvoegen van gegevens uit acht verschillende TREAT-registers werden in kaart gebracht, met als doel het faciliteren van uitgebreid onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van therapieën voor atopisch eczeem. De TREAT Registry Taskforce streeft ernaar om systematisch lange termijn data uit de dagelijkse praktijk te verzamelen over de effectiviteit, veiligheid en kosteneffectiviteit van systemische immunomodulerende therapieën en lichttherapie voor atopisch eczeem. Om het samenvoegen van data te vergemakkelijken, heeft de TREAT Registry Taskforce een kerndataset en protocol ontwikkeld, in overeenstemming met de aanbevelingen van de Harmonizing Outcome Measures for Eczema (HOME) groep.

Een mapping exercise onderzocht de overeenkomsten en verschillen tussen acht nationale TREAT registers. Op 1 mei 2022

hadden deze registers gegevens van meer dan 4.700 patiënten verzameld. De studie identificeerde overeenkomsten en verschillen in hoe registers de kerndataset gebruikten en evalueerde daarmee hun vermogen om data samen te voegen. De registers verzamelden allemaal data over de effectiviteit, veiligheid en kostenefficiëntie van behandelingen, inclusief informatie over demografische kenmerken, therapiegegevens, klinische beoordelingen en patiënt-gerapporteerde uitkomsten. De meeste registreerden ook ernstige bijwerkingen en verzamelden data voor analyses van de kosteneffectiviteit. Hoewel gestreefd wordt naar een uniforme dataset, werden er variaties gezien door verschillen in data-invoer systemen en interpretaties van de data, wat het samenvoegen van data in de toekomst mogelijk lastig maakt. De meeste registers waren echter bereid hun datasets aan te passen. In de toekomst zal de focus liggen op het beoordelen van de technische compatibiliteit van data en demografische analyses om vergelijkende en gecombineerde studies te ondersteunen. Dit zal ook andere internationale onderzoeksgroepen helpen die streven naar geharmoniseerde dataverzameling en analyse.

De eerste gepoolde analyses van zeven Europese TREAT-registers omvatten gegevens van 5.337 patiënten uit negen landen. Dit gaf inzicht in demografische kenmerken van de patiënten, ernst van de ziekte en het voorschrijfgedrag van artsen, en benadrukte de verschillen en overeenkomsten in Europa. Deze studie toonde aan dat het mogelijk is om data te bundelen en gepoolde analyses uit te voeren onder zeven

TREAT-registers. De analyse omvatte data vanaf het moment van inclusie (varieert per register) tot 31 oktober 2022. De gevonden verschillen weerspiegelden deels de verschillen in toegang tot systemische immunomodulerende therapieën tussen landen. De meeste patiënten hadden eerder een systemische behandeling gehad voordat ze werden geïncludeerd in het register. Patiënten waren voornamelijk behandeld met systemische corticosteroiden, methotrexaat en ciclosporine. Elk register toonde verschillende aantallen van patiënten met een bepaalde therapeutische voorgeschiedenis, wat de verschillen in voorschrijfgedrag weerspiegelde. De meerderheid van de patiënten startte met dupilumab ten tijde van inclusie in de registers. De gegevens zijn een weergave van de huidige aantallen patiënten die behandeld worden met biologicals of JAK-remmers mogelijk hoger zouden kunnen zijn dan gerapporteerd. Verschillen in de ernst van het atopisch eczeem tussen de registers kunnen worden toegeschreven aan variërende inclusiecriteria, waarbij sommige registers alleen patiënten includeren met matig tot ernstig eczeem. De diversiteit die gevonden werd benadrukte de mate van representativiteit van de data voor de gehele patiëntenpopulatie van atopisch eczeem. Door patiënten te includeren met verschillende demografische kenmerken, therapeutische voorgeschiedenis en ernst van atopisch eczeem, zijn de bevindingen zeer generaliseerbaar, wat de integratie van data uit meerdere bronnen ondersteunt. Ondanks limitaties van de studie, zoals missende data en mogelijke wervingsbias, was deze studie een belangrijke stap voorwaarts in het mogelijk maken van gepoolde analyses, wat als model kan dienen voor andere patiëntenregisters in de dermatologie. Deze gepoolde analyses zijn essentieel voor het beantwoorden van onderzoeksvragen waarvoor grote patiëntencohorten nodig zijn, zoals bijvoorbeeld onderzoeken naar het risico op maligniteiten. Het toekomstige onderzoek van de TREAT Registry Taskforce zal het onderzoek naar atopisch eczeem verbeteren en bijdragen aan effectievere behandelingen.

VEILIGHEID VAN SYSTEMISCHE BEHANDELINGEN

De TREAT Registry Taskforce verzamelt internationale praktijkdata om meer inzicht te krijgen in de veiligheid en effectiviteit van systemische immunomodulerende therapieën. De gegevens in de Samenvatting van Productkenmerken (SmPC's) kunnen afwijken van wat in de dagelijkse praktijk wordt waargenomen. Een analyse van data uit het TREAT NL/BE-register onderzocht de incidentie van bijwerkingen in de praktijk en vergeleek deze met de informatie in de SmPC's. Dit onderzoek bood een beter beeld van het veiligheidsprofiel van deze behandelingen en bracht vijf bijwerkingen met een hogere incidentie aan het licht dan vermeld in de SmPC's: eosinofilie, blefaritis, droge ogen en hoofd-hals erytheem bij gebruik van dupilumab en vermoeidheid bij gebruik van oraal methotrexaat. Daarnaast werden twee nieuwe bijwerkingen van dupilumab geïdentificeerd die niet in de SmPC zijn opgenomen: non-infectieuze conjunctivitis en meibomklierdysfunctie. Deze bevindingen onderstrepen het belang van praktijkdata voor geneesmiddelenbewaking en klinische besluitvorming.



Van links naar rechts: copromotor dr. Louise Gerbens, promovenda Annelie Musters, copromotor dr. Pina Middelkamp Hup en promotor prof. dr. Phyllis Spuls.

Een ander hoofdstuk van het proefschrift ging in op dupilumab-geassocieerde (hyper)eosinofilie, waarbij de incidentie, progressie en klinische uitkomsten bij patiënten met atopisch eczeem werden onderzocht aan de hand van gegevens uit het single-center cohort van het TREAT NL/BE register. Uit gegevens van 200 patiënten die tussen september 2017 en december 2022 werden behandeld met dupilumab in Amsterdam Universitair Medische Centra, bleek dat 38,5% (hyper)eosinofilie ontwikkelde, met een piek na zes maanden behandeling en normalisatie van de eosinofiel spiegels tussen 18 en 24 maanden. De meeste gevallen van (hyper)eosinofilie waren van voorbijgaande aard en hadden geen klinische betekenis. Slechts één patiënt moest de behandeling met dupilumab stoppen vanwege symptomen gerelateerd aan hypereosinofilie. In het onderzoek wordt aanbevolen om de eosinofiel spiegel ten minste één keer binnen de eerste zes maanden van de behandeling te meten. Artsen werden geadviseerd om alert te zijn op symptomen van hypereosinofiele orgaanschade.

De invloed van systemische immunomodulerende therapieën op COVID-19-uitkomsten bij patiënten met atopisch eczeem werd onderzocht met behulp van gegevens van het internationale SECURE-AD register. COVID-19-uitkomsten omvatten de duur van COVID-19-symptomen, het persisteren van symptomen op het moment van rapportage, sterfte ten gevolge van COVID-19, bezoeken aan de spoedeisende hulp, ziekenhuisopname, opnameduur, opname op de intensive care, beademingsbehoefte en toename van de ernst van

het eczeem tijdens COVID-19-infectie. Het onderzoek omvatte 442 patiënten uit 27 landen en toonde aan dat het aantal ziekenhuisopnames vanwege COVID-19 onder patiënten met atopisch eczeem niet hoger was dan in de algemene bevolking. Patiënten die behandeld werden met systemische corticosteroiden werden het vaakst opgenomen in het ziekenhuis. Patiënten behandeld met dupilumab werden minder vaak opgenomen in het ziekenhuis dan patiënten die alleen lokale therapie gebruikten. Patiënten op systemische combinatie-therapie, vooral combinaties die systemische corticosteroiden bevatten, hadden eveneens hogere hospitalisatiecijfers. Het onderzoek ondersteunde het veiligheidsprofiel van dupilumab tijdens de COVID-19 pandemie en benadrukte een zorgvuldige risico-batenanalyse bij het voorschrijven van systemische therapieën tijdens dergelijke perioden.

SAMENVATTEND

Concluderend kan worden gesteld dat aandacht voor elk detail, van nauwkeurige diagnose en accurate dataverzameling tot robuuste veiligheidsbewaking, zal leiden tot betere gezondheidsuitkomsten en effectievere behandelingen voor atopisch eczeem. Hierdoor zal de zorg voor patiënten met atopisch eczeem steeds verder verbeteren.

CORRESPONDENTIEADRES

Annelie Musters

E-mail: a.h.musters@amsterdamumc.nl