



De systemische behandeling van eczeem – door de bomen het bos weer zien

Marlies de Graaf^{1,3}, Marjolein de Bruin-Weller^{2,3}

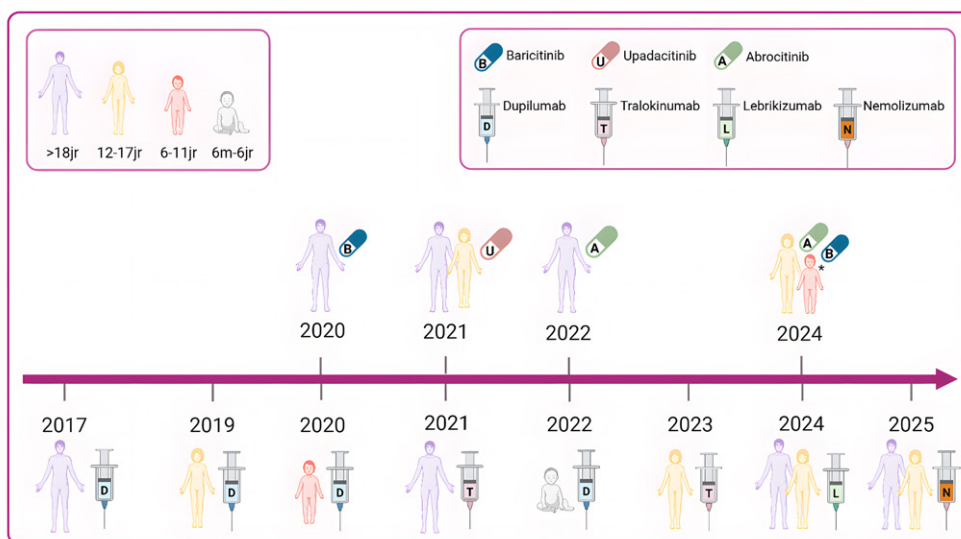
Door de komst van biologicals en janus kinase (JAK)-remmers is de zorg voor constitutioneel eczeem (CE) in de afgelopen jaren drastisch veranderd. Dit heeft niet alleen een positieve impact gehad op patiënten met matig-tot-ernstig eczeem, maar ook een maatschappelijke en economische impact. Omdat de ontwikkelingen snel zijn gegaan was het niet mogelijk om alle nieuwe middelen op te nemen in de herziening van de richtlijn voor systemische behandeling van CE. Daarnaast ontbreken ook goede vergelijkende studies tussen de verschillende middelen. Hierdoor kan de systemische behandeling van CE een uitdaging zijn in de dagelijkse praktijk.

TERUGBLIK

Tot 2017 werden alleen breedwerkende immunosuppressieve middelen gebruikt bij patiënten bij wie CE onvoldoende onder controle was, ondanks het gebruik van adequate lokale behandeling met potente topicale corticosteroiden (TCS) en/of UVB lichttherapie. [1] Hiermee liepen de behandelopties voor CE achter op de mogelijkheden die we bijvoorbeeld hadden voor de behandeling van psoriasis, waarvoor al sinds de vroege jaren 2000 biologicals beschikbaar zijn. De (cumulatieve) toxiciteit en beperkte effectiviteit van immunosuppressieve middelen, zoals ciclosporine, methotrexaat, azathioprine en mycofenolaat mofetil, leidden echter vaak tot stopzetting

van de behandeling. [2-5] Op basis van een beter begrip van de complexe pathofysiologie van CE werden innovatieve en doelgerichte systemische geneesmiddelen, zoals biologicals en JAK-remmers, ontwikkeld en goedgekeurd. [1]

Deze nieuwe geneesmiddelen richten zich op specifieke pro-inflammatoire cytokinen die zijn betrokken bij de pathofysiologie van CE. Dupilumab, de eerste goedgekeurde biological, is een monoklonaal antilichaam dat zich bindt aan de interleukine (IL)-4 receptor alfa (IL-4R α), en zo zowel de IL-4 als de IL-13 signalering remt, terwijl tralokinumab en lebrikizumab selectief binden aan verschillende epitopen van IL-13 en zo de



Figuur 1. Tijdlijn van de momenteel beschikbare biologicals en JAK-remmers voor de behandeling van (matig tot) ernstig CE, gebaseerd op de goedkeuringsdata van de European Medicines Agency (EMA). A: abrocitinib; B: baricitinib; D: dupilumab; L: lebrikizumab; N: nemolizumab; T: tralokinumab U: upadacitinib; jr: jaar. Afbeelding gemaakt met behulp van Biorender.

¹ (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
³ Nationaal Expertise Centrum voor Constitutioneel Eczeem, Universitair Medisch Centrum Utrecht

interactie met de IL-13 receptor blokkeren. [6] Een ander recent geregistreerde biological is nemolizumab, een monoklonaal antilichaam tegen IL-31R α dat zich specifiek richt op IL-31, een cytokine die een belangrijke rol speelt bij jeuk. [7-9] De eerste JAK-remmer was baricitinib en kwam in begin 2020 op de markt. JAK-remmers vormen een familie van niet-receptor tyrosinekinasen die verantwoordelijk zijn voor de overdracht van cytokine-gemedieerde signalen via de JAK-STAT-metabole route. Er zijn vier leden van de JAK-familie (JAK1, JAK2, JAK3 en Tyrosinekinase 2) met een generieke uniforme weefselverdeling. [11] Baricitinib remt zowel JAK 1 als 2 en onderscheid zich daarmee van de twee andere JAK-remmers, upadacitinib en abrocitinib, beiden selectieve JAK 1-remmers. [12]

Inmiddels zijn de indicaties voor een aantal biologicals en JAK-remmers uitgebreid naar de kinderleeftijd (figuur 1).

VERGELIJKING TUSSEN DE NIEUWE MIDDELEN

Het toenemende aantal behandelopties voor patiënten met matig-tot-ernstig CE biedt nieuwe mogelijkheden om ziektecontrole te bereiken wat gepaard kan gaan met een significante verbetering van de kwaliteit van leven. Hierbij is de vraag welk middel het beste is voor welke patiënt. In de recente herziening van de richtlijn systemische behandeling van CE zijn de verschillende nieuwe middelen naast elkaar geplaatst (zie www.richtlijndatabase.nl). Ook zijn hierin alleen de middelen meegenomen die op het moment van ontwikkeling van deze richtlijn (start maart 2022) beschikbaar waren voor de behandeling van CE patiënten in Nederland. Dit heeft tot gevolg gehad dat recenter geregistreerde middelen hierin (nog) niet zijn opgenomen. De richtlijn loopt daarmee dus achter op de snel veranderende klinische praktijk. Hierdoor kan het voorkomen dat het voor de behandelend dermatoloog soms lastig kan zijn om 'door de bomen het bos nog te zien'.

Om de nieuwe systemische middelen voor CE met elkaar te vergelijken zijn nauwelijks vergelijkende head-to-head trials verricht. Als we opnieuw de vergelijking maken met de behandelopties voor psoriasis valt op dat bij psoriasis over het algemeen de nieuwere generatie middelen superieur bleken te zijn aan de oudere generatie. [10] Dit lijkt voor CE anders te liggen, waarbij er in de literatuur tegenstrijdige resultaten zijn gepubliceerd tussen trial data en data uit de dagelijkse praktijk (real world evidence (RWE)). Een systematische review en netwerk meta-analyse (NMA) van data van 149 gerandomiseerde trials toonde aan dat upadacitinib in hoge dosering tot de meest effectieve middelen behoort, maar ook de meeste bijwerkingen geeft. [13] Hoge dosering abrocitinib en lage dosering upadacitinib zijn effectief, maar geven ook deze bijwerkingen. Uit deze NMA bleken dupilumab, lebrikizumab en tralokinumab middelmatig effectief, maar wel een gunstiger bijwerkingenprofiel te hebben. Een recentere NMA liet zien dat lebrikizumab qua effectiviteit vergelijkbaar is met dupilumab, maar superieur aan tralokinumab. [14] Upadacitinib 30 mg was de enige JAK-remmer met superieure effectiviteit in vergelijking met lebrikizumab. Twee recente NMAs van de beschikbare middelen bij kinderen en adolescenten lieten overeenkomende resultaten zien. [15,16] Een recente NMA, die

nemolizumab vergelijkt met de andere beschikbare middelen, liet een mogelijk lagere effectiviteit van nemolizumab zien in vergelijking met dupilumab, maar een vergelijkbaar effect op jeukscores. [17]

Als we daarentegen naar RWE kijken zien we dat dupilumab vaak als beste middel naar voren komt. Zo liet een recente internationale, multicenter studie naar de drugsurvival van dupilumab, tralokinumab en upadacitinib met een follow up duur van 2 jaar zien dat dupilumab een significant hogere algehele drugsurvival had in vergelijking met tralokinumab en upadacitinib. [18] Ook liet een Nederlandse drugsurvival studie zien dat dupilumab superieure drugsurvival had boven de andere nieuwe middelen. [19] Dit verschil met trial data kan mogelijk worden verklaard doordat bij NMAs vaak trials met een korte follow-up duur in de analyses worden meegenomen (bijvoorbeeld mediane follow up duur van 13 weken [13] of maximale follow up duur van 16 weken [14-17]) en dat de data van kinderen met name data van adolescenten betreft.

Toekomstige RWE data, uit registers zoals BioDay en TREAT, zullen hopelijk meer inzicht geven in de verschillen tussen de nieuwe systemische middelen voor CE. Daarbij moet ook worden nagedacht hoe deze data op een 'evidence based' manier kan worden meegenomen in de herziening van onze richtlijn.

MAATSCHAPPELIJKE EN ECONOMISCHE IMPACT

De komst van de nieuwe systemische behandelingen voor CE heeft tot een forse stijging van de kosten geleid. In 2023 bedroegen de kosten voor de nieuwe geneesmiddelen voor CE circa 45 miljoen euro. Dit lijkt een aanzienlijk bedrag, echter de budget impact van de geneesmiddelen voor psoriasis is, met bijna 115 miljoen in 2023, nog steeds substantieel hoger (bron Vektis).

Verschillende studies hebben laten zien dat het hebben van CE, naast een grote psychosociale impact, ook een grote economische impact heeft. In een Nederlandse studie, uitgevoerd voor de komst van de nieuwe middelen in 2018, liet zien dat de jaarlijkse kosten voor patiënten die behandeld werden met orale immunosuppressiva (met name ciclosporine en methotrexaat) varieerde tussen €11,287 voor patiënten met gecontroleerde ziekte en €20,695 voor patiënten met ongecontroleerde ziekte. De grootste kostenpost was het verlies aan werkproductiviteit ten gevolge van het CE. [20] Behandeling met dupilumab daarentegen resulteerde in een significante verbetering van de werkproductiviteit met een aanzienlijke besparing op de maatschappelijke kosten. [21,22]

Verschillende strategieën kunnen ingezet worden om de budgetimpact van de nieuwe geneesmiddelen te beperken, zoals heldere indicatiestelling en start-stop criteria. Een belangrijke voorwaarde voor de indicatie voor behandeling met systemische therapie is dat er adequate topicale therapie met informatie en begeleiding is gegeven. NCEP scholing, materialen en tools ondersteunen zorgverleners hierbij. Hierdoor kan het zelfmanagement en de therapietrouw van de patiënt worden vergroot en daarmee zal het in sommige gevallen niet

nodig zijn om systemische therapie te starten. Daarnaast is het bij de biologicals in veel gevallen mogelijk ziektecontrole te behouden met een verlengd dosisinterval: Een studie van Spekhorst et al. liet zien dat verlenging van het interval tussen de dupilumab injecties in 401 CE patiënten met gecontroleerde ziekte succesvol was in ruim 80% van de patiënten. Dit leverde een kostensparing op van 3,9 miljoen euro in 3 jaar. [23]

BLIK OP DE TOEKOMST

De ontwikkeling van nieuwe systemische middelen voor de behandeling van CE staat nog niet stil. Momenteel lopen er trials met OX40-remmers. OX40 behoort tot een klasse van induceerbare co-stimulatoire receptoren en komt met name tot expressie op geactiveerde T-cellen. [24] OX40 activatie leidt tot proliferatie, overleving en cytokine productie van anti-geen-specifieke T-effector cellen en de vorming van effector memory T-cellen, beiden van belang in de pathogenese van CE. [25]

Een multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 2b studie (N=274) toonde de effectiviteit van de OX40-remmer rocatinlimab op zowel klinische scores als jeukcores aan. Opvallend hierbij was dat behandel-effecten aanhielden tot

aan week 52 ondanks dat de behandeling gestopt was na 36 weken. De meest gerapporteerde bijwerkingen ($\geq 5\%$) waren koorts, rillingen, hoofdpijn, aften en misselijkheid, met name na de eerste injecties. [26]

Ook amlitelimab, een monoklonaal antilichaam dat de OX40-ligand blokkeert op de antigen-presenterende cellen, liet in een dubbelblind, placebo-gecontroleerde fase 2b studie (N=390) een goede effectiviteit zien. Ook bleef in deze studie de klinische respons in een grote groep patiënten behouden tot week 52, ondanks het stoppen van de behandeling. De bijwerkingen waren mild: er werden geen koorts, rillingen of aften gerapporteerd. [27,28] Fase 3 studieresultaten van beide middelen worden op korte termijn verwacht.

De komst van nieuwe effectieve en veilige systemische middelen voor CE heeft geleid tot een aanzienlijke verbetering van de behandeling van patiënten met meer ernstige vormen van CE. Patiënten hebben een verbetering van hun kwaliteit van leven ervaren en kunnen 'door de bomen het bos weer zien'. Toekomstige vergelijkende RWE data zullen handvatten kunnen bieden voor de dagelijkse praktijk en voor de herziening van de richtlijn.

LEERPUNTEN

- In de afgelopen 8 jaar zijn vier biologicals en drie JAK-remmers beschikbaar gekomen voor de behandeling van constitutioneel eczeem (CE).
- Deze middelen zijn niet goed met elkaar vergeleken in head-to-head trials en vergelijkende netwerk meta-analyses van trial data laten andere resultaten zien dan data uit de dagelijkse praktijk.
- De kosten van de nieuwe middelen hebben een grote economische impact, maar zorgen ook voor een positief economisch effect doordat de werkproductiviteit van patiënten toeneemt.
- In de nabije toekomst zal het behandelarsenaal voor CE verder uitgebreid worden met OX40 remmers.

TREFWOORDEN

Constitutioneel eczeem - systemische therapie – biologicals - JAK-remmers - budget impact

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Marlies de Graaf is consultant, adviseur en/of spreker voor AbbVie, ALK, Almirall, Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Regeneron en Sanofi.

Marjolein de Bruin-Weller is consultant, adviseur en/of spreker voor AbbVie, Almirall, Amgen, Eli Lilly, Galderma, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Takeda, Regeneron, and Sanofi-Genzyme.

LITERATUUR

1. Wollenberg A, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(9):1409-1431.
2. Gooderham M, et al. Review of systemic treatment options for adult atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(1):31-39.
3. van der Schaft J, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2016; 175(1):199-202.
4. van der Schaft J, et al. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2015;172(6):1621-1627.
5. Politiek K, et al. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):201-3.
6. Ahn J, Choi Y, Simpson EL. Therapeutic new era for atopic dermatitis: Part 1. Biologicals. *Ann Dermatol.* 2021;33(1):1-10.
7. Silverberg JI, et al. Nemolizumab with concomitant topical therapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (ARCADIA 1 and ARCADIA 2): results from two replicate, double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2024;404(10451):445-460.
8. Kabashima K, et al. Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med.* 2020;383(2):141-150.
9. Igarashi A, et al. Efficacy and safety of nemolizumab in paediatric patients aged 6-12 years with atopic dermatitis with moderate-to-severe pruritus: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Br J Dermatol.* 2023;190(1):20-28.
10. Graier T, Salmhofer W, Jonak C, et al. Evolution of characteristics and

- biologic treatment effectiveness in patients of the Austrian psoriasis registry from 2004-2022. *Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21(12):1513-1523.
11. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2022; Jan;21(1):21-40.
 12. Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context.* 2020;6(9):2020-8-5. doi: 10.7573/dic.2020-8-5.
 13. Chu AWL, Wong MM, Rayner DG, et al. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Dec;152(6):1470-1492.
 14. Silverberg JI, Bieber T, Paller AS, et al. Lebrikizumab vs other systemic monotherapies for moderate-to-severe atopic dermatitis: network meta-analysis of efficacy dermatol ther (Heidelb). 2025;Mar;15(3):615-633.
 15. Yong SB, Ting B, Malau IA, Wu SK, Huang XZ, Wang JY, Jingling L, Wei CC. Comparative efficacy of biologics and small molecule drugs in treating pediatric atopic dermatitis in patients aged 2-18 years: A 12-16 week network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol.* 2025;36(2):e70045.
 16. Liao Q, Pan H, Guo Y, Lan Y, Huang Z, Wu P. Comparative efficacy and safety of dupilumab versus newly approved biologics and JAKi in pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2025 Feb 24;20(2):e0319400.
 17. Drucker AM, Walwyn C, Chu C, Yiu ZZN, Rochweg B, Di Giorgio S, Arents BWM, Mohan T, Burton T, Spuls PI, Schmitt J, Prieto-Merino D, Flohr C. Living network meta-analysis to compare nemolizumab against other available targeted systemic treatments for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2025;May 7:ljaf166.
 18. Torres T, Yeung J, Prajapati V, et al. Drug survival of dupilumab, tralokinumab and upadacitinib in patients with atopic dermatitis: An international, real-world comparative study *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025 Feb 6.
 19. Schlosser AR, Nijman L, Schappin R, Nijsten TEC, Hijnen D. Long-term outcomes of new systemic agents in atopic dermatitis: drug survival analyses and treatment patterns in daily practice. *Acta Derm Venereol.* 2025;105:adv41504.
 20. Ariens LFM, van Nimwegen KJM, Shams M, et al. Economic burden of adult patients with moderate to severe atopic dermatitis indicated for systemic treatment. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(9):762-8.
 21. Ariens LFM, Bakker DS, Spekhorst LS, et al. Rapid and sustained effect of dupilumab on work productivity in patients with difficult-to-treat atopic dermatitis: Results from the Dutch BioDay Registry. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(10).
 22. Zhang J, Boesjes CM, Loman L, et al. Dupilumab provides sustained effectiveness on patient-reported outcomes and favorable safety in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Up to 5-year results from the daily practice BioDay registry. *J Am Acad Dermatol.* 2024;91(2):300-11.
 23. Spekhorst LS, Boesjes CM, Loman L, et al. Successful tapering of dupilumab in patients with atopic dermatitis with low disease activity: a large pragmatic daily practice study from the BioDay registry. *Br J Dermatol.* 2023;189(3):327-35.
 24. Croft M, So T, Duan W, Soroosh P. The significance of OX40 and OX40L to T-cell biology and immune disease. *Immunol Rev.* 2009;229(1):173-91.
 25. Croft M, et al., OX40 in the pathogenesis of atopic dermatitis - A new therapeutic target. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(3):447-461.
 26. Guttman-Yassky E, et al., An anti-OX40 antibody to treat moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet.* 2023;401(10372):204-214.
 27. Weidinger S, et al. Phase 2b randomized clinical trial of amltelimab, an anti-OX40 ligand antibody, in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2024.
 28. Weidinger S, et al. Safety and efficacy of amltelimab, a fully human, non-depleting, non-cytotoxic anti-OX40Ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: results of a phase IIa randomised placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2023.

CORRESPONDENTIEADRES

Marlies de Graaf

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