



Dupilumab als nieuw behandelperspectief bij prurigo nodularis: eerste praktijkervaringen uit het BioDay-register

Octavian Bacoş-Cosma^{1*}, Sophie Engels^{2*}, Lian van der Gang³, Marjolein de Bruin-Weller⁴, Laura Loman⁵, Marie-Louise Schuttelaar⁶

Prurigo nodularis: een huid vol signalen. Deze chronische, jeukende en vaak therapieresistente huidaandoening vormt frequent een uitdaging in de spreekkamer, waarbij veelgebruikte therapieën regelmatig tekortschieten en dermatologen met hun handen in het haar zitten. Dankzij nieuwe inzichten in de onderliggende neuro-immunmechanismen en de ontwikkeling van gerichte therapieën is er nu voor het eerst een door het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) goedgekeurd geneesmiddel vergoed voor de behandeling van prurigo nodularis: dupilumab. Dupilumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-4-receptor alfa (IL-4R α) waardoor de signaaltransductie van de cytokines IL-4 en IL-13 wordt geblokkeerd. Onze eerste praktijkervaringen suggereren dat dupilumab een waardevolle behandeloptie vormt voor patiënten met therapieresistente prurigo nodularis.

INLEIDING

Prurigo nodularis (PN) is een chronische, neuroinflammatoire dermatose, gekenmerkt door persisterende pruritus gedurende ten minste zes weken, in combinatie met één of meer jeukende noduli en een voorgeschiedenis en klinische tekenen van herhaaldelijk krabben, wrijven of manipuleren van de huid. [1] De aandoening leidt tot een aanzienlijke lichamelijke en psychosociale belasting en verminderde kwaliteit van leven. [2] PN komt met name voor bij middelbare leeftijd en bij vrouwen. [3] In een systematische review van populatiestudies in de algemene bevolking werd de puntprevalentie in Europa geschat op 0,011% (standaarddeviatie (SD) \pm 0,026%), op basis van gegevens uit Engeland, Duitsland, Polen en Zweden. [4]

PATHOFYSIOLOGIE

PN kan idiopathisch zijn, maar treedt frequent op in het kader van onderliggende aandoeningen, waaronder huidziekten (zoals constitutioneel eczeem, psoriasis, lichen planus, auto-immun blaarziekten), systemische en metabole aandoeningen (onder meer chronische nierinsufficiëntie, leverfalen, diabetes mellitus), neurologische aandoeningen, maligniteiten en psychische comorbiditeiten. [3,5,6] Er bestaat een sterke associatie tussen constitutioneel eczeem (CE) en PN. Zo is de kans op constitutioneel eczeem bij patiënten met PN significant verhoogd vergeleken met controles zonder PN, met een odds ratio

van 16,85 (95% betrouwbaarheidsinterval 6,13-46,31). [7]

De pathofysiologie van PN is nog niet volledig opgehelderd, maar wordt beschouwd als multifactorieel, met zowel neurale als immunologische dysregulatie (figuur 1). [8-10] Bij PN wordt een verminderde intraepidermale en verhoogde intradermale zenuwvezeldichtheid waargenomen, in combinatie met een toegenomen expressie van nerve growth factor (NGF). [11] Deze veranderingen dragen bij aan neurale sensitisatie en een verlaagde drempel voor jeukperceptie. Neuropeptiden zoals substance P (SP) en calcitonin gene-related peptide (CGRP) bevorderen de infiltratie van immuuncellen, welke pro-inflammatoire cytokinen (zoals IL-4, IL-5, IL-13, IL-31) en groeifactoren (zoals vascular endothelial growth factor (VEGF) en NGF) produceren. Dit leidt tot chronische inflammatie, fibrose en epidermale hyperplasie. Daarnaast speelt centrale sensitisatie (verhoogde gevoeligheid van het centrale zenuwstelsel voor jeukprikkels) een rol, met verhoogde neurale activiteit in jeukgerelateerde hersengebieden. [10,12] Het complexe samenspel tussen neurale en immunologische dysregulatie leidt tot een chronische jeuk-krabcyclus, die centraal staat in het ontstaan en voortbestaan van PN.

DIAGNOSE

De diagnose PN wordt primair gesteld op basis van het klinisch beeld, waarbij het identificeren van mogelijke onderliggende

¹ Arts-onderzoeker, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

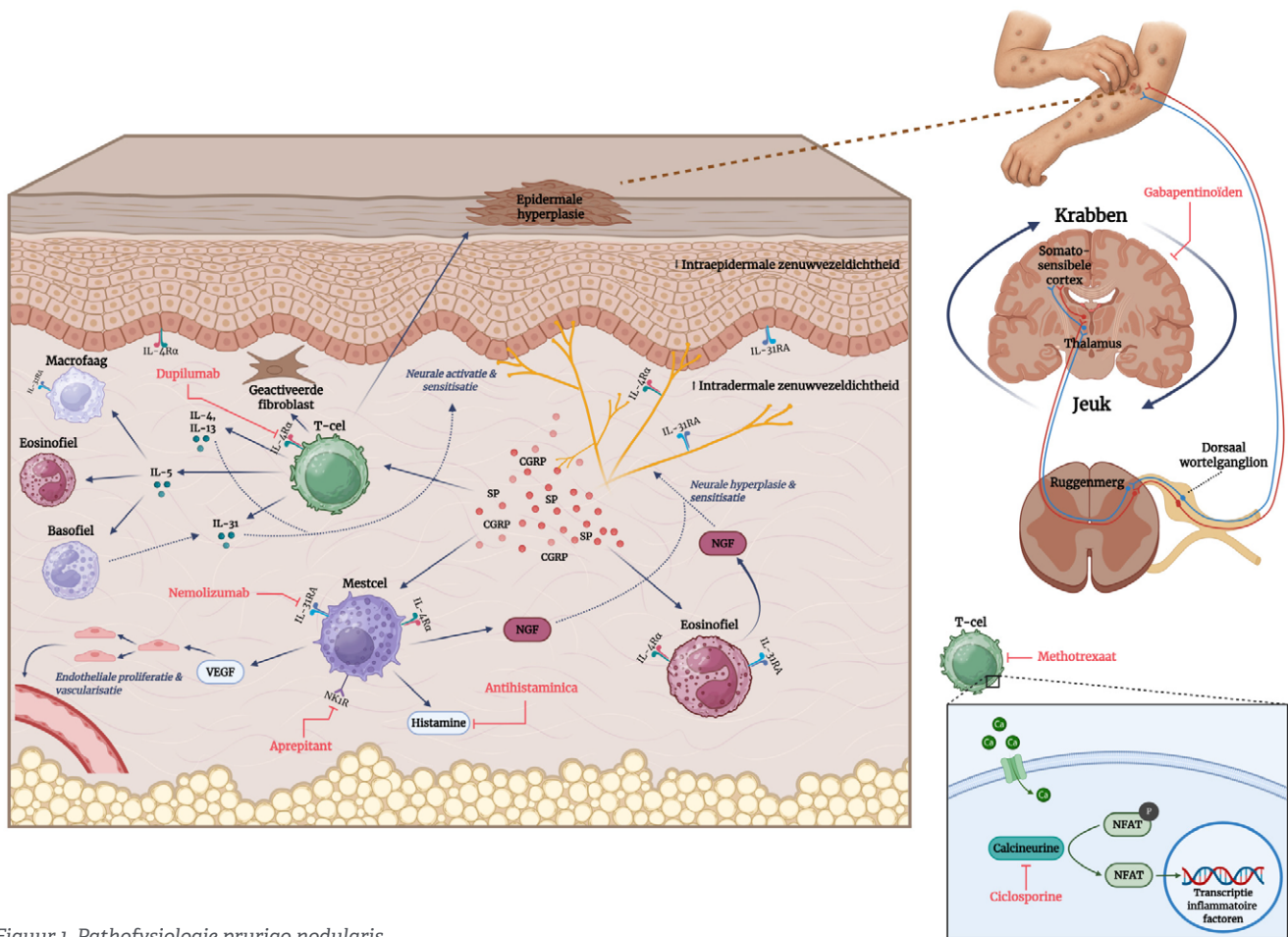
³ Arts-onderzoeker, afdeling dermatologie en allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

⁴ Dermatoloog, afdeling dermatologie en allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

⁵ Aios dermatologie en postdoctoraal onderzoeker, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁶ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

* Deze auteurs delen het eerste auteurschap.



Figuur 1. Pathofysiologie prurigo nodularis.

Lijst van afkortingen: IL – interleukine; SP – substance P; CGRP – calcitonin gene-related peptide; VEGF – vascular endothelial growth factor; NGF – nerve growth factor; NFAT - nuclear factor of activated T-cells; Ca – calcium.

oorzaken essentieel is. Dit vereist een grondige anamnese gericht op dermatologische voorgeschiedenis en voorkomen van systeemziekten, medicatiegebruik en het uitvragen van B-symptomen, gevolgd door dermatologisch onderzoek. Laboratoriumonderzoek kan bijdragen aan het identificeren van onderliggende systemische/metabole/infectieuze oorzaken en omvat onder andere: bloedbeeld, leukocytdifferentiatie, BSE, CRP, ferritine, leverenzymen, kreatinine, ureum, TSH, T4, nuchter glucose, HbA1c, HIV en hepatitis serologie. [6,13] Aanvullend onderzoek, zoals parasitair onderzoek, totaal en specifiek IgE, beeldvorming en neurologisch onderzoek kan op indicatie worden verricht. [6,13] Bij atypische presentaties of therapieresistente gevallen kan een huidbiopt (hematoxyliene-eosinekleuring, immunofluorescentie) bijdragen aan het uitsluiten of aantonen van relevante differentiaal diagnoses. [6,13]

BEHANDELING

De behandeling van PN vereist een individuele, multidisciplinaire en stapsgewijze aanpak (figuur 2). [14] Behandelingen worden grotendeels off-label toegepast wegens het ontbreken van geregistreerde indicaties. Dupilumab is het enige door de Europese Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) geregistreerde geneesmiddel dat in Nederland vergoed is voor de behandeling van PN. Dupilumab is in Nederland geïndiceerd bij patiënten ≥ 18 jaar met een kli-

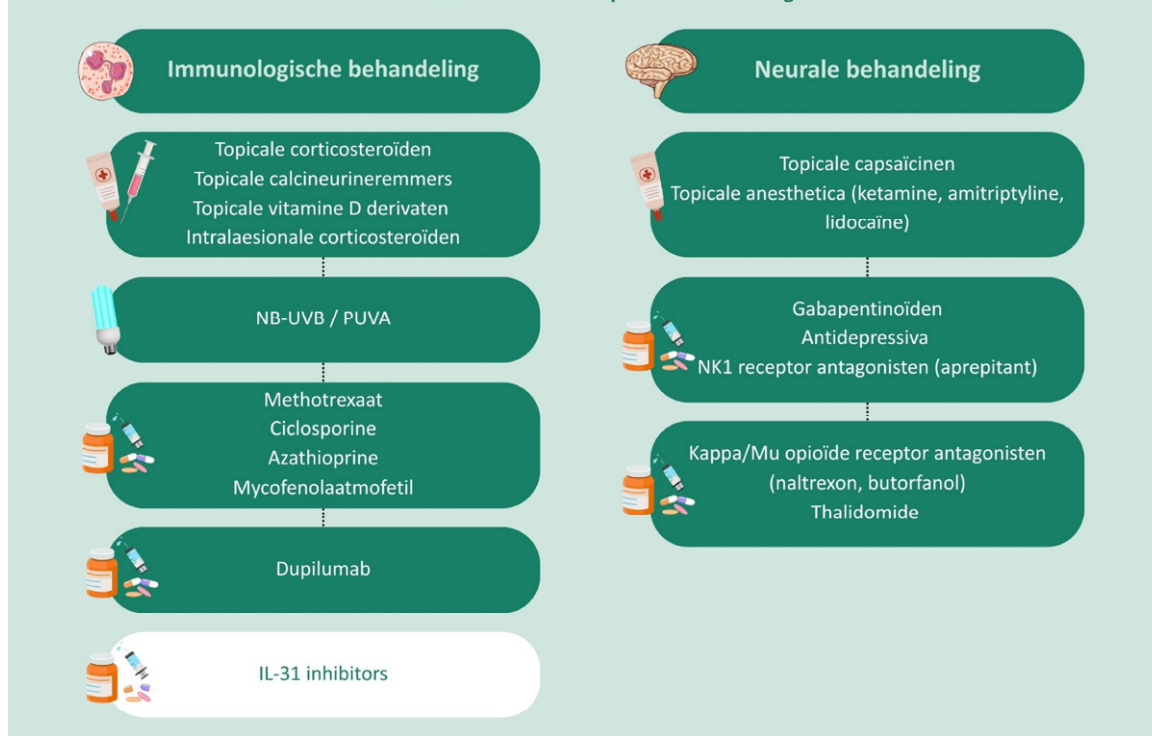
nische diagnose van matig tot ernstige PN (minimaal 20 noduli met bilaterale distributie), een ziekte duur van >6 maanden, een Numeric Rating Scale (NRS) jeuk score van ≥ 7 en/of Investigator's Global Assessment of Prurigo Nodularis (IGA-PN) score ≥ 3 . Patiënten moeten daarnaast onvoldoende hebben gereageerd op intensieve lokale therapie (al dan niet gecombineerd met lichttherapie) én op minimaal één (off-label) systemische behandeling (zoals orale immunosuppressiva, anti-epileptica, anti-depressiva) gedurende ten minste 4 maanden. Bij aanwezigheid van comorbiditeiten of medicatie-interacties kan het de voorkeur hebben om direct met dupilumab te starten. [15] Andere doelgerichte therapieën, zoals IL-31 antagonisten en JAK-remmers, worden onderzocht. [14] Zo is nemolizumab, een monokonaal antilichaam gericht tegen IL-31 receptor alfa, reeds goedgekeurd door de EMA voor matig tot ernstige PN bij volwassenen; het vergoedingstraject in Nederland loopt momenteel.

KLINISCHE STUDIES

De effectiviteit en veiligheid van dupilumab (300 mg subcutaan elke 2 weken) in combinatie met topische corticosteroiden (TCS) bij volwassen met PN werden onderzocht in twee vergelijkbare fase 3-gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenterstudies: LIBERTY-PN PRIME (n=151) en PRIME2 (n=160). [16] Deze studies toonden aan dat

Behandelstrategie voor Prurigo Nodularis

Individuele en multidisciplinaire benadering



Figuur 2. Behandelstrategie voor prurigo nodularis op basis van huidige literatuur en Richtlijn Chronische jeuk NVDV. IL-31 inhibitors worden nog niet vergoed in Nederland. Lijst van afkortingen: NB-UVB – Nauwe band ultraviolet B; PUVA – Psoralen plus ultraviolet A

na 24 weken 58,8% van de patiënten in de dupilumab groep een verbetering van ≥ 4 punten behaalde op de NRS voor ergste jeuk (Peak Pruritus NRS, schaal 0-10 punten), tegenover 19,0% in de placebogroep. Daarnaast had 46,4% van de patiënten in de dupilumab groep na 24 weken ≤ 5 noduli (overeenkomend met een Investigator Global Assessment Prurigo Nodularis Staging [IGA-PN-S] score van 0 of 1), vergeleken met 17,1% in de placebogroep. Verder werden in de dupilumab groep ten opzichte van placebo ook significante verbeteringen gezien in pijn, kwaliteit van leven en symptomen van angst en depressie. In beide studies werden vooral milde bijwerkingen gemeld, waarbij conjunctivitis vaker voorkwam in de dupilumab groep (3,9%) dan in de placebogroep (1,3%).

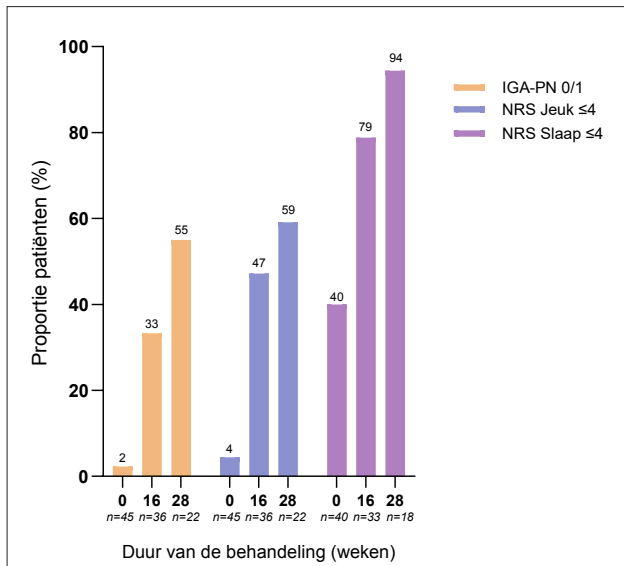
REAL-WORLD DATA

Ondertussen zijn ook de eerste resultaten van studies uit de dagelijkse praktijk beschikbaar. In een retrospectieve cohortstudie (N=64) van Chiricozzi et al. behaalde 85% van de patiënten een vermindering van ≥ 4 punten op de gemiddelde wekelijkse NRS jeuk (schaal 0-10) na 16 weken behandeling met dupilumab, oplopend tot 97,5% na 52 weken behandeling. [17] Daarnaast had 21,9% van de patiënten een IGA-PN-S score van 0/1 wat gelijk staat aan ≤ 5 noduli na 16 weken, en 60,9% na 52 weken behandeling. [18]

Een eerste analyse van de prospectieve multicenter BioDay-cohortstudie includeerde 45 patiënten met PN die werden

behandeld met dupilumab. Van de patiënten was 55,6% vrouw en 62,2% had een atopische aandoening, waaronder atopische dermatitis, allergische rhinoconjunctivitis, astma en voedselallergieën. De gemiddelde leeftijd bij start van de behandeling was 60,2 jaar (SD $\pm 18,5$). Bij aanvang van de behandeling bedroeg de gemiddelde IGA-PN score 3,3 (SD $\pm 0,7$), passend bij matig tot ernstige ziekteactiviteit. De gemiddelde wekelijkse NRS jeuk was 7,3 (SD $\pm 1,6$), wat duidt op aanzienlijke jeuk. Ook de slaapkwaliteit werd negatief beïnvloed door PN, met een gemiddelde wekelijkse NRS-score voor slaapverstoring van 4,9 (SD $\pm 3,2$) op een schaal van 0 tot 10, waarbij 10 betekent dat de slaap volledig verstoord is. Verder bevond 13,3% van de patiënten zich bij aanvang van de behandeling in een washout-fase van andere systemische medicatie of gebruikte gelijktijdig nog andere systemische middelen, zoals bijvoorbeeld ciclosporine of methotrexaat.

Na 16 weken had 33% van de patiënten ≤ 5 noduli (IGA-PN score van 0 of 1) oplopend tot 55% na 28 weken behandeling (Figuur 3). In dezelfde periode namen zowel jeuk als slaapverstoring sterk af. Na 28 weken lag de NRS-score voor jeuk bij 59,1% van de patiënten en voor slaapverstoring bij 94,4% onder de klinisch relevante drempel van 4 (figuur 3 en 4). Patiënten met een atopische comorbiditeit, (n=28) toonden een gunstiger behandelrespons dan niet-atopische patiënten (n=17), met significant lagere IGA-PN scores op zowel week 16 als 28 (p=0,033).



Figuur 3. Proportie patiënten dat op week 16 en week 28 de afkappunten behaalt voor de Investigator Global Assessment Prurigo Nodularis (IGA-PN; score 0/1) en de wekelijkse gemiddelde Numeric Rating Scale (NRS) voor jeuk en slaap (≤ 4), vergeleken met baseline.

De meest gemelde bijwerkingen betroffen oogproblematiek ($n=7$, 15,5%) zoals droge ogen en conjunctivitis en artralgie of myalgie ($n=7$, 15,5%). Drie patiënten (6,7%) stopten met de behandeling: één wegens onvoldoende effect, één vanwege bijwerkingen, en één op eigen verzoek.

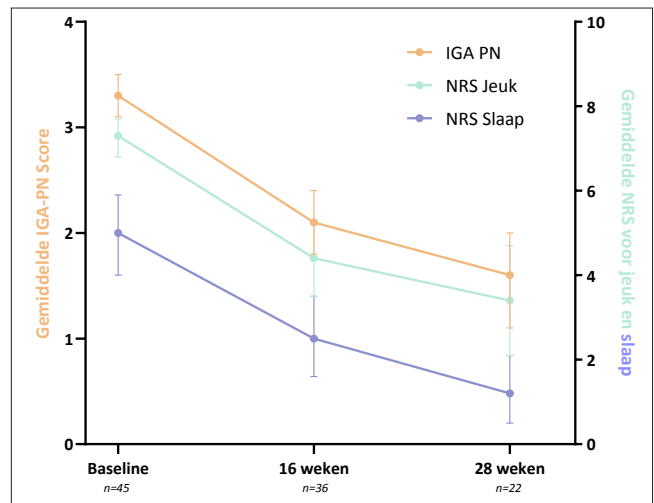
Deze voorlopige resultaten laten zien dat dupilumab in de dagelijkse praktijk effectief is in het verminderen van PN-laesies, jeuk en slaapverstoring, en over het algemeen goed wordt verdragen. De 52-weeksresultaten, met een focus op de lange termijn effectiviteit en bijwerkingen, worden gepresenteerd tijdens de NVDV Wetenschappelijke Vergadering in november 2025, georganiseerd door het Universitair Medisch Centrum Groningen.

TREFWOORDEN

Prurigo nodularis – pruritus – dupilumab - jeuk-krabcyclus - therapieresistente dermatosen

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

M.L.A. Schuttelaar is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Amgen, Pfizer, LEO Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, Incyte, Galderma en de International Fragrance Association en heeft onderzoeksfinanciering verkregen van Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, LEO Pharma en Pfizer. M.S. de Bruin-Weller: was adviseur, consultant, spreker, onderzoeker en/of ontving onderzoekssubsidies van: AbbVie, Amgen, Almirall, Eli-Lilly, Galderma, LEO Pharma, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi and Takeda. L.F. van der Gang: was spreker voor AbbVie en Sanofi. Vergoeding werd volledig uitbetaald aan de afdeling.



Figuur 4. De ziekte-ernst werd bepaald aan de hand van de gemiddelde Investigator's Global Assessment for Prurigo Nodularis (IGA PN; score 0-4) en de wekelijkse gemiddelde Numeric Rating Scale (NRS) voor jeuk en slaap (score 0-10). Scores op week 16 en 28 werden vergeleken met baseline, waarbij lagere waarden een verbetering aanduiden.

LITERATUUR

- Elmariah S, Kim B, Berger T, et al. Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(3):747-760.
- Jiang W, Chen J, Li N, Wang X, Li C. Depression, anxiety and suicidal ideation in prurigo nodularis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2024;104:adv40677.
- Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1559-1565.
- Geng RSQ, Sood S, Heung M, et al. Prevalence and incidence of prurigo nodularis: A systematic review of population-based studies. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* 2025;0(0).
- Huang AH, Canner JK, Khanna R, Kang S, Kwatra SG. Real-world prevalence of prurigo nodularis and burden of associated diseases. *J Invest Dermatol.* 2020;140(2):480-483.e4.
- Kwon CD, Khanna R, Williams KA, Kwatra MM, Kwatra SG. Diagnostic workup and evaluation of patients with prurigo nodularis. *Medicines (Basel).* 2019;6(4):97.
- Li W, Pi Y, Xu J. Association between atopic dermatitis and prurigo nodularis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2025;64(2):282-286.
- Liao V, Cornman HL, Ma E, Kwatra SG. Prurigo nodularis: new insights into pathogenesis and novel therapeutics. *Br J Dermatol.* 2024;190(6):798-810.
- Wong LS, Yen YT. Chronic nodular prurigo: an update on the pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12390.
- Yook HJ, Lee JH. Prurigo nodularis: Pathogenesis and the horizon of potential therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5164.
- Schuhknecht B, Marziniak M, Wissel A, et al. Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):85-91.
- Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, Roh YS, Choi J, Kwatra SG. Itch: Pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):17-34.

13. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Chronische jeuk. NVDV; 2022. Beschikbaar via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische_jeuk/startpagina_chronische_jeuk.html.
14. Brooks SG, Yosipovitch G. Prurigo nodularis in 2025: Current and emerging treatments. *Clin Dermatol*. 2025;S0738-081X(25)00096-3.
15. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Standpunt dupilumab bij volwassenen met prurigo nodularis. 2022. Beschikbaar via: <https://nvdv.nl/patienten/nvdv/standpunten-en-leidraden/dupilumab-bij-volwassenen-met-prurigo-nodularis-standpunt>.
16. Yosipovitch G, Kim BS, Kwatra SG, et al. Dupilumab improves pruritus and skin lesions in patients with prurigo nodularis: Pooled results from 2 phase 3 trials (LIBERTY-PN PRIME and PRIME2). *JAAD Int*. 2024;16:163-174.
17. Chiricozzi A, Gori N, Ippoliti E, et al. Long-term therapeutic response to dupilumab in patients affected by prurigo nodularis: A real-world retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(10):e892-e895.
18. Zeidler C, Pereira MP, Augustin M, Spellman M, Ständer S. Investigator's Global Assessment of Chronic Prurigo: A new Instrument for use in clinical trials. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(2):adv00401.

CORRESPONDENTIEADRES

Octavian I. Bacoş-Cosma

E-mail: i.bacos-cosma@umcg.nl