



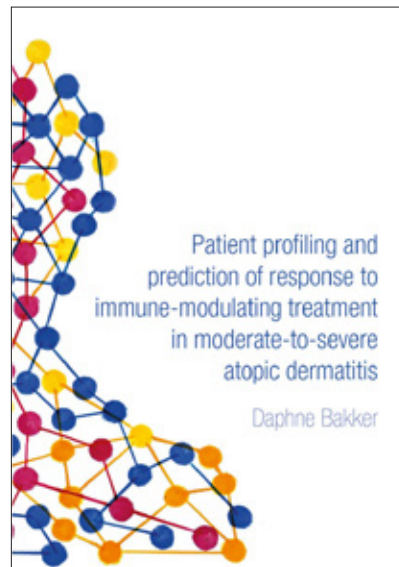
Identificeren van subtypes van CE patiënten op basis van biomarkerprofielen in het bloed

D.S. Bakker

Op 28 september 2021 verdedigde Daphne Bakker cum laude haar proefschrift getiteld: **Patient profiling and prediction of response to immune-modulating treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis** aan de Universiteit Utrecht. Haar promotoren waren dr. Marjolein de Bruin-Weller (dermatoloog UMC Utrecht) en prof. Femke van Wijk (hoogleraar tissue immunology, Center for Translational Immunology, UMC Utrecht). Haar copromotoren waren dr. Judith Thijs (dermatoloog in opleiding UMC Utrecht) en dr. Julia Drylewicz (assistant professor in computational immunology, Center for Translational Immunology, UMC Utrecht).

Constitutioneel eczeem (CE) is een van de meest voorkomende chronische inflammatoire huidaandoeningen wereldwijd. CE is een uiterst heterogene ziekte op basis van klinische en biologische kenmerken. Zowel genetische als omgevingsfactoren dragen bij aan het complexe ontstaansmechanisme van CE, welke uiteindelijk leiden tot disregulatie van het immuunsysteem en verstoring van de huid barrière. In het afgelopen decennium zijn er verschillende nieuwe therapieën ontwikkeld die aangrijpen op specifieke cytokines of cytokine signaalwegen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij het ontstaansmechanisme van CE. Deze nieuwe middelen zullen de huidige behandeling van CE drastisch gaan veranderen. In tegenstelling tot de huidige 'one-size-fits-all' aanpak, zal er grote behoefte komen aan meer patiëntgerichte behandelstrategieën. Gezien het heterogene karakter van CE, is het namelijk onwaarschijnlijk dat elke patiënt hetzelfde zal reageren op een bepaalde behandeling.

De onderzoeken die in dit proefschrift zijn beschreven hebben als doel gehad om verschillende subtypes van CE patiënten te identificeren op basis van biomarkerprofielen in het bloed. Deze profielen kunnen ons in de toekomst helpen bij het vinden van de meest optimale behandeling voor een individuele patiënt. Daarnaast hebben wij ons in dit proefschrift gefocust op dupilumab, de eerste geregistreerde biological voor de behandeling van CE. De onderzoeken beschreven in dit proefschrift hebben zich gericht op het korte- en lange termijn immunologische effect van dupilumab en de ontstaansmechanismen van verschillende bijwerkingen optredend tijdens dupilumab behandeling. De belangrijkste bevindingen werden opnieuw besproken in het laatste hoofdstuk, waarbij de klinische implicaties van patiënt profilering binnen CE en de behandeling van CE met verschillende gerichte therapieën in



de dagelijkse praktijk en hun mogelijke bijwerkingen werden geëvalueerd.

PATIËNT PROFILERING OP BASIS VAN BIOMARKERS

Voor de meerderheid van de CE patiënten kan de ziekte voldoende onder controle worden gehouden met behulp van topicale corticosteroïden. De patiënten die daar onvoldoende op reageren komen in aanmerking voor behandeling met systemische immunosuppressieve of immuun-modulerende behandelingen. Deze patiënten kunnen worden gedefinieerd als 'moeilijk behandelbaar' CE. Om onnodige vertraging in het starten van de juiste behandeling te voorkomen is het belangrijk om deze groep patiënten tijdig te identificeren.

Aios Dermatologie, UMC Utrecht

In hoofdstuk 2 wordt een voorspellende formule samengesteld bestaande uit acht serum biomarkers, waarmee de subgroep van moeilijk behandelbare CE patiënten kan worden geïdentificeerd. Deze formule heeft een sensitiviteit van 78% en een specificiteit van 86%, en zou in de toekomst mogelijk kunnen bijdragen aan de keuze om een CE patiënt wel of niet met systemische therapie te gaan behandelen.

Nadat de CE patiënten die in aanmerking komen voor systemische therapie zijn geïdentificeerd, is het belangrijk om ook de meest geschikte behandeling voor individuele patiënt te vinden. Omdat CE een uiterst heterogene ziekte is, worden patiënten klassiek verdeeld in subgroepen op basis van hun klinische kenmerken, zoals leeftijd, ziekte ernst en het voorkomen van atopische comorbiditeiten. De indeling van CE patiënten in klinische subgroepen blijkt echter geen adequate weergave van de biologische diversiteit. Gelet op de verschillende nieuwe gerichte therapieën die aangrijpen op specifieke cytokine signaalwegen, lijkt het belangrijk om patiënten te groeperen op basis van de belangrijkste biologische onderliggende factoren van hun CE, in plaats van te focussen op de klinische fenotypes.

In hoofdstuk 3 worden, door middel van het meten van een grote selectie aan serum biomarkers bij 146 patiënten met ernstig CE, vier patiënten clusters beschreven op basis van hun unieke biomarkerprofiel. Het biomarkerprofiel van drie van de vier clusters komt overeen met de clusters die in een eerdere studie zijn gevonden in een onafhankelijk volwassen CE cohort. Deze resultaten bevestigen opnieuw dat CE een biologisch heterogene ziekte is. Het is te verwachten dat patiënten in verschillende clusters anders zullen reageren op de verschillende gerichte behandelingen voor CE. Het identificeren van de patiënten clusters op basis van hun specifieke biomarkerprofiel zou daarom in de toekomst kunnen bijdragen aan het vinden van de juiste behandeling voor de individuele patiënt.

Het is bekend dat er tussen kinderen en volwassenen met CE een duidelijk verschil is in klinische presentatie en verdeling van het eczeem. Daarnaast hebben recente studies aangetoond dat ook bloed en huid biomarkerprofielen substantieel verschillen tussen kinderen en volwassenen. In hoofdstuk 4 wordt dezelfde uitgebreide selectie van biomarkers als in hoofdstuk 3 gemeten in het bloed van 240 kinderen met CE. Door gebruik te maken van dezelfde analysemethode, wordt bevestigd dat CE ook bij kinderen een biologisch heterogene ziekte is door het identificeren van vier unieke patiënten clusters gebaseerd op biomarkerprofielen. Slechts één van de vier kinder CE clusters komt overeen met één van de vier clusters die werden gevonden in volwassenen met CE. Dit bevestigt dat biomarkerprofielen verschillen tussen kinderen en volwassenen met CE.

De clusters die worden gevonden in kinderen met CE worden niet beïnvloed door leeftijd of de leeftijd waarop het CE is ontstaan. Daarentegen blijkt ziekte ernst wel geassocieerd te zijn met het cluster waarin patiënten worden ingedeeld. Ondanks

dat de meeste kinderen met CE meestal “over de ziekte heen groeien”, is er een klein deel van de CE patiënten waarbij het eczeem ook op de volwassen leeftijd zal blijven bestaan. Naast dat het identificeren van biomarker-gebaseerde CE patiënten clusters in kinderen nuttig kan zijn in de toepassing van gepersonaliseerde behandel strategieën, kan het daarnaast ook bijdragen aan het opsporen van kinderen die een grote kans hebben op blijvend eczeem.

EFFECTEN VAN DUPILUMAB BEHANDELING OP MOLECULAIRE PARAMETERS EN DYNAMIEK

Dupilumab is de eerste geregistreerde biological voor de behandeling van matig-tot-ernstig CE. Het is een volledig humaan monoclonaal antilichaam gericht tegen de gemeenschappelijke interleukine (IL)-4-receptor-alpha subketen van de IL-4 en IL-13 receptoren en remt daarmee de signaaltransductie van beide cytokines. IL-4 en IL-13 hebben een belangrijke onderhoudende rol in de pathogenese van CE, waarin ze betrokken zijn bij type 2 inflammatie en verstoring van de huid barrière. Behandeling met dupilumab leidt in een groot deel van de patiënten tot een snelle afname van het eczeem, vermindering van de jeukklachten en een sterke verbetering van de kwaliteit van leven.

In hoofdstuk 5 wordt een snelle en stabiele blokkade van de IL-4R α op B- en T-cellen gedemonstreerd, al binnen twee uur na de eerste dupilumab injectie. Dit effect gaat gepaard met een sterk en vroeg immunologisch effect, met name op de huid-homing T-cellen van CE patiënten die worden behandeld met dupilumab. Dit immunologische effect wordt gekenmerkt door een sterke afname van het aantal delende en Th2/Th22 cytokine producerende huid-homing T-cellen al in de eerste vier weken van de behandeling. Recent werden verschillende huid-gerelateerde bijwerkingen tijdens dupilumab beschreven, zoals psoriasis, rosacea en alopecia areata, die in eerdere klinische trials niet duidelijk naar voren zijn gekomen. Omdat bekend is dat dit Th1/Th17-gemedieerde huidaandoeningen zijn, wordt in hoofdstuk 5 ook de langetermijneffecten van dupilumab op de cytokineproductie van (huid-homing) T-cellen bestudeerd. Over het algemeen lijkt dupilumab geen verschuivend effect op de cytokine productie van T-cellen te hebben op de lange termijn. In een aantal individuele patiënten wordt na 40 tot 52 weken dupilumab behandeling echter wel een toename van de productie van Th1/Th17-gerelateerde cytokines gezien. Dit effect is opnieuw met name te zien in de huid-homing T-cel populatie.

Gegeven de verschillende behandelingen die op dit moment beschikbaar zijn voor CE en nog beschikbaar zullen komen, is het wenselijk een objectieve en consistente uitkomst maat te hebben, zodat het effect van de verschillende behandelingen kan worden onderzocht en onderling kan worden vergeleken. De serum TARC concentratie is op dit moment de beste biomarker voor het objectief meten van ziekte ernst voor CE. De correlatie met ziekte ernst is echter nog niet sterk genoeg om de klinische scoresystemen te kunnen vervangen. In eerdere studies met CE patiënten die werden behandeld met lokale corticosteroiden en ciclosporine, werd aangetoond dat een

combinatie van de serum biomarkers TARC, sIL-2R en IL-22 een significant betere voorspeller van ziekte ernst is dan individuele biomarkers. Omdat deze biomarker combinatie is ontwikkeld om de klinische score 'Eczema Area and Severity Index' (EASI) te voorspellen, wordt deze uitkomstmaat de 'predicted-EASI' (p-EASI) genoemd. In hoofdstuk 6 wordt aangetoond dat de p-EASI ook adequaat kan worden toegepast in het voorspellen van ziekte ernst in CE patiënten die worden behandeld met dupilumab. Het gebruik van de p-EASI is van essentieel belang voor de vergelijkbaarheid van toekomstige klinische studies naar nieuwe gerichte therapieën voor CE, en zou mogelijk ook nuttig kunnen zijn als objectieve uitkomstmaat voor ziekte ernst in de dagelijkse praktijk.

Eerdere studies hebben aangetoond dat behandeling met dupilumab is geassocieerd met het optreden van een, meestal voorbijgaande, toename van het aantal eosinofielen en het perifere bloed. In hoofdstuk 7 wordt aangetoond dat dupilumab behandeling leidt tot een significante afname van eosinofielen in de lesionale huid. Daarnaast wordt er ook een afname in de expressie van de chemokine eotaxine in lesionale CE huid gevonden. Dit gaat gepaard met een toename van expressie van verplaatsing gerelateerde markers (CD193 en CD44) op het celoppervlak van eosinofielen in het perifere bloed van CE patiënten na 4 en 16 weken dupilumab behandeling. Deze resultaten ondersteunen de theorie dat dupilumab behandeling leidt tot verminderde verplaatsing van eosinofielen vanuit het perifere bloed naar de huid, wat vervolgens kan leiden tot ophoping van de eosinofielen in het bloed.

BIJWERKINGEN VAN DUPILUMAB

Dupilumab toont een gunstig veiligheidsprofiel met voornamelijk milde bijwerkingen. Het optreden van conjunctivitis wordt in klinische studies echter wel vaker gemeld bij dupilumab-behandelde CE patiënten (5% tot 28%) in vergelijking met placebo (1% tot 11%). Recente dagelijkse praktijkstudies rapporteerden zelfs nog hogere percentages van conjunctivitis tot wel 34%. In de prospectieve studie beschreven in hoofdstuk 8 ontwikkelen 66 (39,5%) van de 167 bestudeerde CE patiënten conjunctivitis gedurende 12 maanden dupilumab behandeling. Hiervan werden 33 patiënten doorverwezen



Prof. dr. Marjolein de Bruin overhandigt de bul aan Daphne Bakker

naar de oogarts. Gedurende langdurige oogheelkundige follow up bleef de meerderheid van deze patiënten, ondanks anti-inflammatoire behandeling in de ogen, last houden van mild tot matig ernstige conjunctivitis. In 10 van de 33 patiënten was het nodig om het dupilumab interval te verlengen en in 3 van de 33 patiënten werd dupilumab gestaakt vanwege oogklachten. Concluderend kan worden gesteld dat de dupilumab-geassocieerde conjunctivitis een chronisch karakter kan hebben welke soms moeilijk behandelbaar is. Intervalverlenging kan effectief zijn, en oogheelkundige controle met follow up is belangrijk.

De onderliggende mechanismen van het ontstaan van conjunctivitis tijdens dupilumab behandeling in CE patiënten is tot op heden nog niet opgehelderd. Opvallend is dat conjunctivitis vooralsnog niet gerapporteerd is in klinische studies naar dupilumab voor andere indicaties, zoals allergisch astma en chronische sinusitis met neuspoliepen. Om meer inzicht te krijgen in het onderliggende mechanisme worden in hoofdstuk 9 conjunctivabiopten bestudeerd van zes CE patiënten die conjunctivitis ontwikkelden tijdens dupilumab behandeling. Er wordt een opmerkelijk laag aantal slijm producerende cellen (goblet cellen) gevonden en de aanwezigheid van een ontstekingsinfiltraat bestaande uit voornamelijk T-cellen en eosinofielen. In hoofdstuk 10 wordt dit ontstekingsinfiltraat verder gekarakteriseerd door middel van een nieuwe innovatieve techniek (imaging mass cytometry). Het ontstekingsinfiltraat in het conjunctiva weefsel van CE patiënten met dupilumab-geassocieerde conjunctivitis blijkt te bestaan uit verschillende soorten ontstekingscellen, waaronder sterk geactiveerde CD4+ en CD8+ T-cellen, maar ook dendritische cellen, monocyt en macrofagen. Daarnaast worden er duidelijk sterke signalen van T1- en T17-gerelateerde cytokines en het cytotoxische enzym granzyme B gevonden in vergelijking met gezonde controle samples.

Het is bekend dat IL-13 normaal gesproken de proliferatie van goblet cellen en de aanmaak van slijm door deze cellen stimuleert. Op basis van de resultaten van hoofdstuk 9 en 10 wordt gespeculeerd dat remming van IL-4 en IL-13 door dupilumab in combinatie met de daardoor verhoogde T1-gerelateerde cytokineproductie kan leiden tot een afname van het aantal goblet cellen en hun belangrijke immuun-modulerende functie in de conjunctiva. Dit kan vervolgens leiden tot droge ogen, conjunctivale inflammatie en uiteindelijk weefselschade. Het non-invasief meten van het aantal conjunctivale goblet cellen en cytokines in traanvocht zou mogelijk kunnen bijdragen aan het identificeren van patiënten die risico lopen op het ontwikkelen van conjunctivitis. Deze patiënten hebben mogelijk profijt van vroegtijdige anti-inflammatoire oogheelkundige behandeling.

TOEKOMSPERSPECTIEVEN

Zoals eerder beschreven zal de behandeling van CE zich in de komende periode gaan verplaatsen richting meer gerichtere en gepersonaliseerde gezondheidszorg. De bevindingen in dit proefschrift hebben bevestigd dat CE een uiterst heterogene ziekte is. Door het beschrijven van de biomarkerprofielen die

de verschillende patiënten clusters onderscheiden, werd laten zien dat er voor subgroepen patiënten naast de T2 cytokines ook andere cytokine routes een belangrijke rol spelen in het ontstaan van CE. Derhalve zijn er verschillende nieuwe therapieën onderweg die aangrijpen op onder andere de T17 en T22 routes, evenals breder werkende systemische middelen, zoals JAK-remmers. De verschillende onderscheidende biomarkerprofielen zullen in de toekomst, samen met eventuele bekende (atopische) comorbiditeiten en de risico factoren voor mogelijke bijwerkingen, bijdragen aan gepersonaliseer-

de behandelstrategieën. Het proefschrift stelt een mogelijk behandel algoritme voor welke de behandelaar kan ondersteunen in het maken van een beslissing over welke behandeling het beste gestart kan worden bij welke CE patiënt.

CORRESPONDENTIEADRES

Daphne Bakker

E-mail: D.S.Bakker-4@umcutrecht.nl