



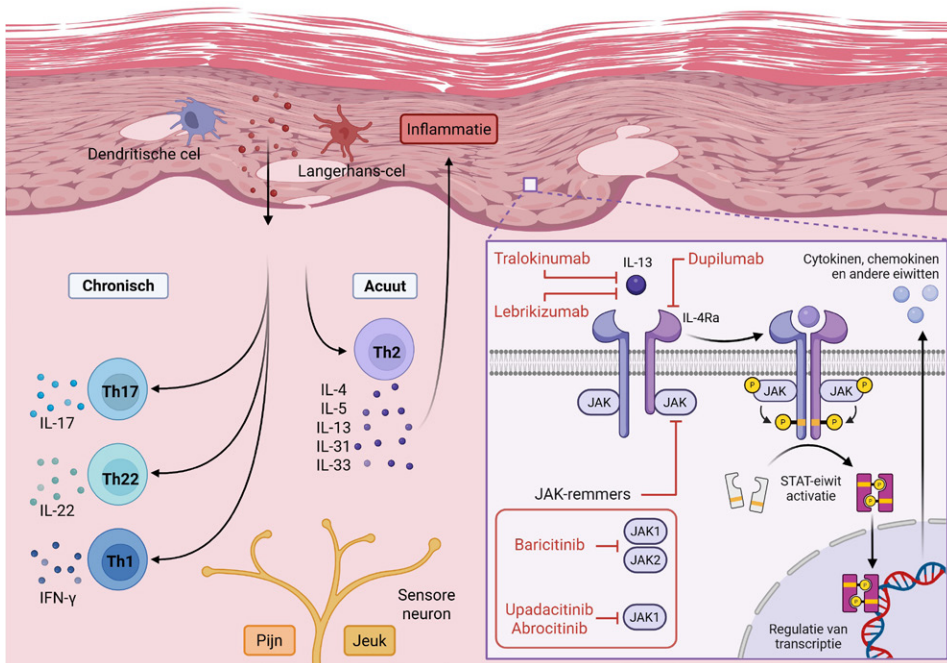
# JAK-remmers bij constitutioneel eczeem: effectiviteit en infectierisico

Esmé Kamphuis<sup>1</sup>, Tabitha Piet<sup>2</sup>, Octavian Bacoş-Cosma<sup>3</sup>, Lian van der Gang<sup>4</sup>,  
Marjolein de Bruin-Weller<sup>5</sup>, Laura Loman<sup>6</sup>, Marie-Louise Schuttelaar<sup>7</sup>

Constitutioneel eczeem (CE) is een veelvoorkomende chronische inflammatoire huidaandoening. De aandoening wordt primair gedreven door een T-helper 2 (Th2)-gedomeerde immuunrespons. In de afgelopen decennia is echter duidelijk geworden dat ook de Th1-, Th17- en Th22-cytokinepaden bijdragen aan de pathogenese van CE. Door toegenomen inzicht in de rol van verschillende cytokines bij CE zijn meerdere gerichte therapieën ontwikkeld.

De biologicals dupilumab, tralokinumab en lebrizumab richten zich op interleukine (IL)-4 en/of IL-13 (zie figuur 1). Door het remmen van deze cytokines verminderen ze de Th2-gedomeerde inflammatie, verlagen ze indirect de expressie van IL-31 en TSLP (twee belangrijke cytokines die bijdragen aan jeuk) en herstellen ze de huidbarrièrefunctie door normalisatie van de expressie van barrière-eiwitten zoals filaggrine, involucrine en loricrine (die door IL-4/IL-13 worden onderdrukt). [1] In tegenstelling tot biologicals grijpen Janus

kinase (JAK)-remmers breder in door intracellulair de signaaltransductie te remmen van meerdere cytokines tegelijk. Dit wordt bereikt door de blokkade van gemeenschappelijke JAK-enzymen die gekoppeld zijn aan verschillende cytokine-receptoren.[2] Hierdoor worden door JAK-remmers ook Th1-, Th17- en Th22-gedomeerde cytokines geremd. In tegenstelling tot Th2-biologicals kunnen JAK-remmers ook pijn verminderen via remming van JAK/STAT-signalroutes. [1]



Figuur 1. Pathofysiologie en behandelopties van constitutioneel eczeem. De afbeelding is gemaakt met Biorender.

1. Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
2. Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
3. Arts-onderzoeker dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
4. Arts-onderzoeker dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
5. Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
6. Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
7. Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

JAK-remmers kunnen mogelijk voordelen bieden voor specifieke patiëntengroepen aangezien ze niet alleen aangrijpen op de Th2-gemedieerde inflammatie. Th2-cytokines domineren in de acute fase van CE, terwijl Th1-cytokines lijken te domineren in de chronische fase van CE. Bij oudere patiënten met CE worden lagere niveaus van Th2/Th22-cytokines gevonden en een toename van activatie van Th1/Th17-cytokines. [3] Europese patiënten met CE worden doorgaans gekenmerkt door een sterke activatie van Th2, terwijl het Aziatische endotype een combinatie laat zien van zowel Th2-, Th17- als Th22-expressie. [4]

Biologicals en JAK-remmers zijn geïndiceerd voor patiënten met matig tot ernstig CE die tenminste 4 maanden een conventioneel systemisch middel (bijvoorbeeld ciclosporine) hebben gebruikt zonder voldoende effect, of indien er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze conventionele middelen. [5] Om een keuze te maken tussen een biological en JAK-remmer moet rekening worden gehouden met patiëntkenmerken, comorbiditeiten, effectiviteit, bijwerkingenprofiel en de wensen en voorkeuren van de patiënt. In de praktijk blijken met name JAK-remmers gepaard te gaan met uitdagingen zoals infectierisico's, bijwerkingen en noodzakelijke voorzorgsmaatregelen, zoals vaccinaties. Binnen het Nederlandse Bioday register, waarin 20 academische en perifere ziekenhuizen samenwerken, worden momenteel langetermijngegevens verzameld gericht op de effectiviteit en veiligheid van JAK-remmers in de dagelijkse praktijk. In dit artikel zullen we in gaan op de reeds gepubliceerde data over de effectiviteit en veiligheid van JAK-remmers.

### EFFECTIVITEIT VAN JAK-REMMERS

Uit klinische studies blijkt dat baricitinib, upadacitinib en abrocitinib effectieve behandelopties zijn voor CE. Er zijn enkele klinische studies die de effectiviteit van JAK-remmers vergelijken met biologicals. In een gerandomiseerde klinische studie van Blauvelt et al. wordt de effectiviteit van upadacitinib vergeleken met dupilumab voor de behandeling van CE. [6] Na 16 weken behaalt 72,4% van de upadacitinibgroep een verbetering van  $\geq 75\%$  op de Eczema Area Severity Index (EASI-75) tegenover 62,6% van de dupilumabgroep. Reich et al. vergelijkt in een gerandomiseerde klinische studie de effectiviteit van abrocitinib met die van dupilumab. [7] Abrocitinib laat op deze relatief vroege meetmomenten betere resultaten zien dan dupilumab. Een verbetering van  $\geq 4$  punten op de Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS4) in week 2 en een verbetering van  $\geq 90\%$  op de EASI (EASI-90) in week 4 worden behaald door respectievelijk 48% en 29% van de patiënten in de abrocitinibgroep en door respectievelijk 26% en 15% in de dupilumabgroep. Silverberg et al. vergelijkt de effectiviteit van biologicals en JAK-remmers na 12-16 weken in een netwerk meta-analyse met gegevens uit fase 3-onderzoeken. [8] Op basis van EASI-75 is upadacitinib 30mg de meest effectieve behandeling, gevolgd door abrocitinib 200mg en upadacitinib 15mg. Lebrikizumab 250mg, dupilumab 300mg en abrocitinib 100mg volgen daarna met vergelijkbare uitkomsten. In een langetermijn netwerk meta-analyse van dezelfde auteur wordt echter gevonden dat de effectiviteit van JAK-remmers en biologicals vergelijkbaar is. [9] Hoewel JAK-remmers op de

korte termijn dus mogelijk effectiever zijn dan biologicals, verdwijnen deze verschillen op de langere termijn.

Ook in de dagelijkse praktijk laten JAK-remmers veelbelovende resultaten zien bij patiënten met CE op basis van data uit het BioDay register. [10-13] De kans op het behalen van EASI  $\leq 7$  na 16 weken is 29% in de baricitinibgroep, 73% in de upadacitinibgroep en 84% in de abrocitinibgroep. Upadacitinib en abrocitinib lijken hierbij mogelijk effectiever te zijn dan baricitinib. Opvallend is het snelle effect van JAK-remmers dat in deze studies al bij het eerste meetmoment (week 4) objectiveerbaar is. JAK-remmers vertonen ook een goede effectiviteit bij patiënten die eerder onvoldoende respons hadden op behandeling met dupilumab. Het kan dus zinvol zijn om te switchen van een biological naar een JAK-remmer.

### VEILIGHEID EN BIJWERKINGEN VAN JAK-REMMERS

Bij de keuze voor systemische behandeling is niet alleen de snelheid van het effect, maar ook veiligheid van belang. Volgens de richtlijn *Constitutioneel eczeem* en dagelijkse praktijkdata zijn bij dupilumab oogheelkundige klachten, met name conjunctivitis, de meest voorkomende bijwerking. In de dagelijkse praktijk treedt dit bij circa 33% van de patiënten op, in wisselende ernst. Andere bijwerkingen zijn onder andere eosinofilie, injectieplaatsreacties en huiduitslag in het gezicht. [5,14]

Bij JAK-remmers worden bovensteluchtweginfecties (baricitinib, upadacitinib), hoofdpijn (baricitinib, abrocitinib), eczema herpeticum/herpes simplex infecties (upadacitinib, abrocitinib en barocitinib) en acne (upadacitinib, abrocitinib) het vaakst gemeld. [5,15-18] BioDay-data bevestigen dat infecties in de dagelijkse praktijk de belangrijkste bijwerking vormen. In een studie onder 1793 patiënten met 2366 behandelperiodes waren er in totaal 794 infecties gemeld (incidentie van 19,6 per 100 patiëntjaren). [19] De meeste infecties waren mild (30,6%,  $n=243/794$ ) tot matig (62,5%,  $n=496/794$ ) en vereisten doorgaans geen medische interventie. Bij 52 infecties (6,5%,  $n=52/794$ ) in 41 behandelperiodes (1,7%,  $n=41/2366$ ) leidde de infectie tot het definitief staken van de behandeling. Het staken van de behandeling kwam het meeste voor bij patiënten met het gebruik van JAK-remmers (82,9%,  $n=34/41$ ). De voornaamste oorzaken van staken waren herpes simplex (26,5%,  $n=9/34$ ), herpes zoster (20,6%,  $n=7/34$ ) en bacteriële huidinfecties (26,5%,  $n=9/34$ ). Ernstige infecties (4,9%,  $n=39/794$ ) betroffen met name luchtweginfecties waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was (38,5%,  $n=15/39$ ).

JAK-remmers lieten een hogere incidentie van infecties zien (58,4-65,5 per 100 patiëntjaren) in vergelijking met biologicals (13,6-22,0 per 100 patiëntjaren). [19] Ook na correctie voor mogelijke confounders bleek dat het risico op infectie bij behandeling met JAK-remmers verhoogd was ten opzichte van dupilumab: abrocitinib (hazardratio (HR) 4,1; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 3,1-5,5), baricitinib (HR 4,2; 95% BI: 2,9-6,2) en upadacitinib (HR 4,0; 95% BI: 3,2-5,0); allen met  $p < 0,0001$ . Ook de incidentie van ernstige infecties was hoger bij gebruik van JAK-remmers vergeleken met dupilumab, maar de absolute aantallen waren laag. Herpes simplex kwam duidelijk

vaker voor bij JAK-remmers dan bij biologicals, met een incidentie tot 17,2 per 100 patiëntjaren bij abrocitinib, versus 2,6 per 100 patiëntjaren bij dupilumab. De infectierisico's bij JAK-remmers bleken dosisafhankelijk met een hogere incidentie van infecties bij hogere doseringen. [15-19]

JAK-remmers bieden een effectieve en snelwerkende behandeloptie bij CE, ook bij falen op dupilumab. Het verhoogde risico op (ernstige) infecties vraagt echter om zorgvuldige patiëntselectie en actieve monitoring. Met name voor patiënten met een verhoogd infectierisico kunnen biologicals een veiliger alternatief zijn. De richtlijn *Constitutioneel eczeem* biedt praktische handvatten om een onderbouwde keuze te maken tussen JAK-remmers en biologicals. [5]

### TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – JAK-remmers – effectiviteit – veiligheid – infectierisico

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

L.F. van der Gang is spreker voor AbbVie en Sanofi. M.S. de Bruin-Weller is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Galderma, LEO Pharma, Pfizer, Regeneron, Sanofi and Takeda. 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. De overige auteurs hebben geen belangenverstreming.

### LITERATUUR

1. Kwatra SG, Misery L, Clibborn C, Steinhoff M. Molecular and cellular mechanisms of itch and pain in atopic dermatitis and implications for novel therapeutics. *Clin Transl Immunology*. 2022;9:11(5):e1390.
2. 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;9:2020-8-5.
3. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):309-15.
4. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):1-11.
5. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn constitutioneel eczeem: Startpagina - Constitutioneel eczeem - Richtlijn - Richtlijndatabase. Geraadpleegd op 01-07-2025.
6. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(9):1047-1055.
7. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10348):273-282.
8. Silverberg JI, Hong HC, Calimlim BM, Lee WJ, Teixeira HD, Collins EB, et al. Comparative efficacy of targeted systemic therapies for moderate-to-severe atopic dermatitis without topical corticosteroids: An updated network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(10):2247-2264.
9. Silverberg JI, Armstrong A, Blauvelt A, Reich K. Assessment of efficacy and safety outcomes beyond week 16 in clinical trials of systemic agents used for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in combination with topical corticosteroids. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(6):913-25.
10. Boesjes CM, Kamphuis E, Zuithoff NPA et al. Daily practice experience of baricitinib treatment in patients with difficult-to-treat atopic dermatitis: results from the BioDay registry. *Acta Derm Venereol*. 2022;24:102:adv00820.
11. Boesjes CM, Van der Gang LF, Zuithoff NPA et al. Effectiveness of upadacitinib in patients with atopic dermatitis including those with inadequate response to dupilumab and/or baricitinib: Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv00872.
12. Kamphuis E, Loman L, Han HL et al. Experiences from daily practice of upadacitinib treatment on atopic dermatitis with a focus on hand eczema: Results from the BioDay registry. *Contact dermatitis*. 2023;88:351-62.
13. Kamphuis E, Boesjes CM, Loman L et al. Real-world experience of abrocitinib treatment in patients with atopic dermatitis and hand eczema: up to 28-week results from the BioDay registry. *Acta Derm Venereol*. 2024;104:adv19454.
14. Achten RE, Bakker DS, van Luijk CM et al. Ocular surface disease is common in moderate-to-severe atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy*. 2022 Jun;52(6):801-805.
15. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, et al. Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program. *American journal of clinical dermatology*. 2021;22: 693-707.
16. Katoh N, Ohya Y, Murota H, et al. A phase 3 randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescent and adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Japan (Rising Up): An interim 24-week analysis. *JAAD Int*. 2022;6: 27-36.
17. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145: 877-884.
18. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020.
19. van der Gang LF, Atash K, Zuithoff NPA et al. Infection risk in atopic dermatitis patients treated with biologics and JAK inhibitors: BioDay results. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025 Apr 3. doi:10.1111/jdv.20674. Epub ahead of print. PMID: 40176741.

### CORRESPONDENTIEADRES

Esmé Kamphuis

E-mail: e.kamphuis01@umcg.nl