

# Effectiviteit en veiligheid van dupilumab als behandeling bij chronische rhinosinusitis met neuspoliepen

**Bron:** Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019;2;394:1638-50.

**Auteur:** drs. A.E. Ummels, semi-arts KNO-Heelkunde, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2021;21(2):70-1)

## INLEIDING

Dupilumab is een monoklonaal antilichaam dat interleukine (IL)-4 en IL-13 remt, en daarmee type 2-ontstekingsreacties. Ook het ontstaan van neuspoliepen is in de meeste gevallen geassocieerd met een type 2-ontstekingsreactie. Neuspoliepen zijn vaak moeilijk onder controle te krijgen; de meeste patiënten krijgen dan ook snel een recidief. Dupilumab is al bewezen effectief bij ernstig constitutioneel eczeem en astma. In deze studie wordt gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van dupilumab bij patiënten met neuspoliepen.

## STUDIEOPZET

LIBERTY NP SINUS-24 en LIBERTY NP SINUS-52, 2 gerandomiseerde, dubbelblinde studies, werden gebruikt om de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van dupilumab bij patiënten met neuspoliepen te onderzoeken. Tussen december 2016-augustus 2017 werden patiënten uit 67 ziekenhuizen in 13 landen voor SINUS 24 geïncludeerd, voor SINUS-52 werden tussen november 2016-augustus 2017 patiënten uit 117 ziekenhuizen in 14 landen geïncludeerd. Inclusiecriteria waren 18 jaar of ouder, bilaterale neuspoliepen (minimaal nasale-poliepscore van 2 aan beide kanten), klachten van chronische rhinosinusitis (ten minste 2 van de volgende klachten: neusobstructie, verlies reukvermogen, rinorroe, 'post nasal drip') ondanks lokale corticosteroiden en in de voorafgaande 2 jaar noodzaak voor systemische corticosteroiden of het ondergaan van een 'functional endoscopic sinus surgery'

(FESS) of intolerantie voor systemische corticosteroiden.

In de studies werd gebruikgemaakt van gestratificeerde blokrandomisatie, waarin gestratificeerd werd voor astma, eerder ondergaan FESS en het land. In SINUS-24 werden patiënten 1:1 gerandomiseerd voor subcutaan dupilumab 300 mg of placebo elke 2 weken gedurende 24 weken. In SINUS-52 werden patiënten 1:1:1 gerandomiseerd voor dupilumab 300 mg elke 2 weken gedurende 52 weken, dupilumab 300 mg elke 2 weken gedurende 24 weken en elke 4 weken gedurende de resterende 28 weken, of placebo elke 2 weken gedurende 52 weken.

Gedurende het onderzoek werden meermaals CT-scans en UPSIT-reuktesten uitgevoerd, SNOT-22-vragenlijsten ingevuld, en 'visual analog scale' voor rhinosinusitis en fiberoscopieën verricht.

NPS-, neusobstructie- en 'sinus LUND-Mackay CT'-scores werden gebruikt als uitkomstmaat.

## RESULTATEN

In totaal werden 724 patiënten geïncludeerd: 276 in SINUS-24 en 448 in SINUS-52.

De gemiddelde leeftijd was 52 jaar (spreiding 42-61 jaar). Het merendeel van de patiënten was man (60%). Dupilumab toonde een significante verbetering op alle uitkomstmaten bij beide studies. De meest voorkomende complicaties (nasofaryngitis, toename van neuspoliepen en astma, hoofdpijn, bloedneuzen) werden vaker gezien in de placebogroep (41,8% versus 12,5% bij de patiënten met dupilumab).

**Trefwoorden:** biologicals, chronische rhinosinusitis, dupilumab, neuspoliepen.

**Keywords:** biologicals, chronic rhinosinusitis, dupilumab, nasal polyps.

ONTVANGEN 15 MAART 2021, GEACCEPTEERD 22 MAART 2021.

## CONCLUSIE

De resultaten van deze studie tonen aan dat dupilumab kan zorgen voor een reductie van de grootte van neuspoliepen, afname van sluiering van de bijholten en afname van de ernst van de klachten bij patiënten met chronische rhinosinusitis met poliepen, die niet onder controle is met standaardbehandeling. Het werd over het algemeen goed getolereerd zonder ernstige bijwerkingen.

## COMMENTAAR

Deze studie toont aan dat dupilumab uitkomst kan bieden voor patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen die moeilijk onder controle te krijgen is met standaardbehandeling. Bij astma en constitutioneel eczeem wordt in de praktijk echter nu al vaak gezien dat het niet lukt om dupilumab na een jaar af te bouwen. Ook in SINUS-24 werd gezien dat patiënten vaak een terugval kregen wanneer na 24 weken werd gestopt met de behandeling. Het is dan ook goed mogelijk dat patiënten ook na een jaar nog afhankelijk blijven van dupilumab. Langetermijneffecten van dupilumab zijn tot op heden onbekend en moeten verder worden onderzocht. Ook moet worden onderzocht of het middel veilig kan worden gebruikt door mannen en vrouwen met een kinderwens. Bovendien is in de praktijk gebleken dat sommige patiënten baat hebben bij een langer behandelinterval. In het artikel van Bachert et al. wordt beschreven dat de groep die om de 2 weken dupilumab krijgt, het beter doet dan de groep die het om de 4 weken krijgt. Dit berust echter niet op een significant verschil en het verschil lijkt minimaal. De vraag blijft dan ook of de behandelintervallen bij sommige patiënten niet langer kunnen dan om de 2 weken.

Tevens is niet elke neuspoliep geassocieerd met een type 2-reactie, bijvoorbeeld bij astma. Hoewel er tot op heden geen goede test is om te bepalen of het gaat om een type 2-reactie, reageren neuspoliepen die geassocieerd zijn met een type 2-ontstekingsreactie vaak ook goed op systemische corticosteroiden en kan dit eventueel worden gebruikt bij de selectie van patiënten. Daarnaast zijn er ook nog andere biologicals, zoals omalizumab, die al worden ingezet bij de behandeling van neuspoliepen. Op dit moment is echter nog niet duidelijk welk middel het beste voor welke patiënt werkt.

De studie beschrijft dat bijwerkingen vaker voorkwamen in de placebogroep dan in de groep die dupilumab kreeg. Een van de bijwerkingen die de studie niet benoemd is conjunctivitis. In de praktijk is dit een van de bijwerkingen die vaker wordt gezien, al is dit bij de behandeling van neuspoliepen slechts een milde bijwerking. Vooral bij een behandeling met dupilumab bij constitutioneel eczeem

wordt conjunctivitis vaker als bijwerking gezien.

Een andere kanttekening van dupilumab is de prijs. Slechts een beperkte groep patiënten zal in aanmerking komen voor de behandeling met dit middel. Ook de kosteneffectiviteit zal nog verder moeten worden onderzocht.

Deze studie toont duidelijk aan dat een behandeling met dupilumab veelbelovend is voor patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen. Enkele vraagstukken blijven echter nog onbeantwoord, waaronder de langetermijneffecten, kosteneffectiviteit en het gebruik van dupilumab bij patiënten met een kinderwens. Verder onderzoek zal noodzakelijk zijn om deze vraagstukken te kunnen beantwoorden.