

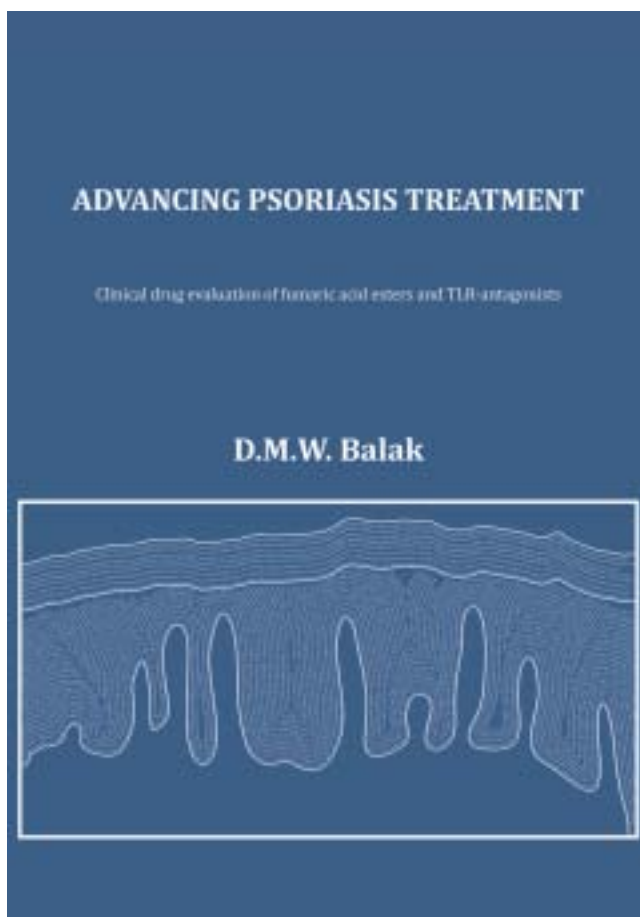


Advancing psoriasis treatment:

clinical drug evaluation of fumaric acid esters and TLR-antagonists

D.M.W. Balak

Op 19 juni 2018 promoveerde Deepak Balak aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op het proefschrift getiteld *Advancing psoriasis treatment: Clinical drug evaluation of fumaric acid esters and TLR-antagonists*. [1] Het onderzoek werd verricht onder begeleiding van promotor prof. dr. H.A.M. Neumann en copromotor dr. H.B. Thio. In het proefschrift schetst hij nieuwe ontwikkelingen op het gebied van klinisch geneesmiddelenonderzoek voor psoriasis aan de hand van twee verschillende geneesmiddelen: fumaraten en toll-like receptor (TLR)-antagonisten.



FUMARATEN BIJ DE BEHANDELING VAN PSORIASIS

Onconventionele geneesmiddelenontwikkeling

Fumaraten zijn de ester derivaten van fumaarzuur, een lichaamseigen stof die betrokken is bij de cellulaire energiehuishouding. In 1959 rapporteerde de Duitse chemicus Schweckendiek in enkele zelfexperimenten – hij leed zelf aan psoriasis – dat zijn psoriasis in ernst afnam door orale toediening van fumaraten. [2]

Doordat formeel geneesmiddelenonderzoek naar fumaraten echter uitbleef, werd het gebruik van fumaraten als conventionele psoriasisbehandeling niet algemeen geaccepteerd. Het voorschrijven van fumaraten bleef initieel beperkt tot enkele centra onder andere in Zwitserland en Duitsland. In een later stadium is via de patiëntenverenigingen het gebruik van fumaraten overgewaaid naar Nederland. Ondanks een status als niet-geregistreerd geneesmiddel, nam de toepassing van fumaraten gestaag toe. Belangrijke vragen omtrent de effectiviteit, veiligheid en werkingsmechanisme van fumaraten als systemische psoriasisbehandeling bleven echter onbeantwoord. [3]

Werkzaamheid

Om de effecten van fumaraten in de behandeling van psoriasis in kaart te brengen, voerden we een systematisch literatuuronderzoek uit met brede zoek- en inclusiecriteria. [4] In totaal konden we 68 artikelen includeren, gepubliceerd in de periode 1987-2015. Zeven van de geïncludeerde artikelen waren gerandomiseerde klinische onderzoeken (totaal aantal patiënten: 449). Deze zeven studies waren relatief klein qua studie-grootte, vaak incompleet beschreven en waren in studieopzet te heterogeen om de resultaten met een meta-analyse te kunnen onderzoeken. Globaal nam de ernst van psoriasis gemeten met de PASI af met 42-65% na 12 tot 16 weken behandeling. Naast de gerandomiseerde studies konden we 37 observatoire studies (totale patiëntenaantal 3457) opnemen in het systematisch literatuuronderzoek. Deze studies hadden een hoog risico op bias, maar ondersteunden over het algemeen de resultaten van de gerandomiseerde studies.

In de praktijk voegt men fumaraten soms toe aan etanercept, een 1e generatie anti-TNF-alfabiologic, wanneer onder etanerceptbehandeling een verlies van effectiviteit optreedt, hoewel bewijskracht hiervoor ontbreekt. In een gerandomiseerde exploratieve studie onderzochten we de toegevoegde waarde van combinatiebehandeling van fumaraten met etanercept

Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Allergologie, UMC Utrecht

versus etanercept monotherapie. [5] Na randomisatie kregen 33 patiënten behandeling met etanercept of behandeling met etanercept en fumaraten. Na 24 weken behandeling bleek de proportie die een PASI 75-respons behaalde groter te zijn in de combinatiegroep vergeleken met de etanercept monotherapiearm (respectievelijk 78% en 57%). Dat verschil was niet statistisch significant.

Een belangrijke limitatie van fumaraten is het relatief frequent optreden van gastro-intestinale bijwerkingen en flushing-klachten, wat kan leiden tot voortijdig staken van de behandeling in 6-40% van de patiënten. [4] Strategieën om fumaraten-gerelateerde bijwerkingen te kunnen minimaliseren, zijn daarom van klinisch belang. Een deel van de bijwerkingen zou mogelijk histaminerg bepaald zijn, waardoor het zinvol kan zijn om een antihistaminicum toe te voegen aan de fumaratenbehandeling. In een gerandomiseerde studie onderzochten wij of toevoeging van de histamine 1-receptorantagonist cetirizine de bijwerkingen van fumaraten kan reduceren. Vijftig psoriasispatiënten kregen in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie een behandeling met fumaraten gecombineerd met cetirizine 10 mg per dag of fumaraten gecombineerd met placebo. [6] Na twaalf weken behandeling bleek de incidentie van bijwerkingen niet verschillend tussen beide groepen. Ook het percentage dat de fumaratenbehandeling voortijdig diende te staken, was niet significant verschillend tussen beide groepen. Toevoeging van cetirizine ter voorkoming of vermindering van bijwerkingen tijdens fumaratenbehandeling lijkt derhalve niet klinisch zinvol.

Veiligheid

Twee zeldzame, maar klinisch belangrijke bijwerkingen die kunnen optreden tijdens fumaratenbehandeling zijn progressieve multifocale leuco-encefalopathie (PML) en het fanconisyndroom.

PML is een zeldzame, opportunistische infectie van het centrale zenuwstelsel ten gevolge van reactivatie van het John Cunningham (JC)-virus. Meerdere immunosuppressieve

In de afgelopen twee decennia zijn er grote vooruitgangen geboekt in de behandeling van psoriasis. Toch is er nog steeds een blijvende, klinische noodzaak voor farmacologisch onderzoek naar evaluatie en optimalisatie van bestaande geneesmiddelen en ontwikkeling van nieuwe behandelopties.



Promovendus Deepak Balak geflankeerd door drs. Jeetindra Balak (links) en Roshni Balak.

geneesmiddelen kunnen aanleiding geven tot het optreden van PML, waaronder ciclosporine en methotrexaat. In 2013 verschenen de eerste gevalbeschrijvingen over PML tijdens fumaratenbehandeling. Een caseseries van acht PML-casussen gelinkt aan fumaratenbehandeling bij psoriasis toonde dat in alle gevallen sprake is van een verlaging van het aantal lymfocyten. [7] Gemiddeld bedroeg de blootstelling aan een lymfocytopenie 2 jaar (range 1 tot 5 jaar). Het nauwlettend controleren van het absolute lymfocytenaantal is van belang om het risico op PML te minimaliseren. In de huidige psoriasisrichtlijn staat als advies bij een lymfocytenaantal $< 500/\mu\text{L}$ de fumaratenbehandeling te stoppen. [8] Naast monitoring van het lymfocytenaantal is het raadzaam te waken voor het optreden van neurologische symptomen.

Het fanconisyndroom is een andere zeldzame bijwerking gerelateerd aan fumaratengebruik bij psoriasis. Het syndroom ontstaat door schade aan de proximale niertubuli, met als gevolg een toegenomen verlies van aminozuren, glucose en fosfaat via de urine. Indien persisterend, kan het verlies van fosfaat leiden tot een hypofosfatemische osteomalacie. In een caseseries analyseerden we twee nieuwe gevallen uit Nederland en negen eerder gerapporteerde casussen. [9] Alle elf patiënten met het fanconisyndroom betroffen vrouwen met een relatief lange behandeling met fumaraten in de voorgeschiedenis (gemiddeld zestig maanden). De meeste patiënten hadden specifieke klachten, waaronder spierpijnen, vermoeidheidsklachten en artralgie. Bij drie patiënten was sprake van pathologische botfracturen. Geassocieerde laboratoriumafwijkingen betroffen een verlaagd serum fosfaat- en urinezuurgehalte, proteïnurie en glycosurie. Concluderend is het fanconisyndroom een zeldzame bijwerking van fumaraten die met name voorkomt bij vrouwen. Waakzaamheid voor persisterende proteïnurie en serum hypofosfatemie is aangewezen.

Werkingsmechanisme

Een belangrijke limitatie van fumaratengebruik is het onopgehelderd zijn van het exacte werkingsmechanisme waardoor fumaraten leiden tot psoriasisverbetering. In een eerste genexpressie-profilingstudie is onderzocht in hoeverre fumaraten veranderingen in de huid induceren op genexpressieniveau. In een groep van 9 patiënten behandeld met fumaraten namen we lesionale huidbiopten af voorafgaand aan de start van de therapie en na 12 weken behandeling. [10] Met genexpressie-profiling is vervolgens bekeken hoe fumaraten welke genen en processen beïnvloeden. Onder de groep patiënten die een PASI 75-respons behaalde met fumaratenbehandeling was het genexpressieniveau van in totaal 458 genen significant veranderd na 12 weken behandeling: 166 genen kwamen verhoogd tot expressie, terwijl van 292 genen het expressieniveau daalde. Nadere correlatieanalyse van deze genen toonde aan dat fumaraten onder andere de interleukine-17A-pathway inhiberen, die bekend staat als een belangrijk therapeutisch aangrijpingspunt voor psoriasis.

TOLL-LIKE RECEPTORANTAGONISME

Intracellulaire toll-like receptoren (TLR) zijn een groep receptoren van het aangeboren immuunsysteem die normaal gesproken een belangrijke rol vervullen in de verdediging tegen virussen en bacteriën. Bij psoriasis is er sprake van een overstimulatie die zorgt voor aberrante TLR-activatie. In diverse muismodellen leidde de blokkade van TLR-activatie tot verbetering van inflammatie. TLR's zijn daarom een interessant doelwit voor nieuwe behandelingen. IMO-8400, een first-in-class oligonucleotideantagonist van TLR's 7, 8 en 9, is ontwikkeld als een potentieel nieuwe biologic voor psoriasis. Op het Centre for Human Drug Research (CHDR) in Leiden voerden we, onder begeleiding van dr. R. Rissmann (klinisch farmacoloog, CHDR) en dr. M.B.A. van Doorn (dermatoloog, Erasmus MC) een vroege fase 2a klinische trial uit met IMO-8400 in psoriasis. [11] In deze studie werden 46 patiënten met psoriasis gerandomiseerd naar 1 van 4 doseringen IMO-8400 of placebo. Toediening van de studiemedicatie gebeurde 1 keer per week via subcutane injecties; de behandelduur was in totaal 12 weken, gevolgd door een follow-upperiode van 7 weken. Alle doseringen van IMO-8400 bleken goed verdraagzaam en tijdens de gehele studieperiode zag men geen ernstige bijwerkingen. Van de 29 patiënten behandeld met IMO-8400 behaalden 5 (17%) een PASI 75-respons en 11 (38%) een PASI 50-respons, vergeleken met respectievelijk 0 en 1 (11%) in de placebogroep. Deze verschillen waren echter niet statistisch significant. Ook was er geen duidelijke dosis-responsrelatie. Concluderend toonde deze fase 2-studie aan dat het blokkeren van TLR-activatie leidt tot psoriasisverbetering in ten minste een subgroep van patiënten met plaque psoriasis.

CONCLUSIES

In de afgelopen twee decennia zijn er grote vooruitgangen geboekt in de behandeling van psoriasis. Toch is er nog steeds een blijvende, klinische noodzaak voor farmacologisch onderzoek naar evaluatie en optimalisatie van bestaande geneesmiddelen en ontwikkeling van nieuwe behandelopties. Dit proefschrift richtte zich op geneesmiddelenevaluatie en

-ontwikkeling van fumaraten en TLR-antagonisten bij psoriasis. In een *drug rediscovery*-benadering onderzochten wij de effecten en werkingsmechanisme van fumaraten. De opgeleverde inzichten zijn behulpzaam in het accurater voorspellen van de effecten van fumaraten en het beter positioneren van fumaraten in de psoriasis-behandelalgoritmes. Een eerste fase 2a klinische trial naar een nieuw TLR-antagonist in patiënten met psoriasis gaf tegenvallende effectiviteitsresultaten, maar bood wel nieuwe inzichten in de rol van TLR-activatie in de pathogenese van psoriasis.

LITERATUUR

1. Balak DMW. *Advancing psoriasis treatment: clinical drug evaluation of fumaric acid esters and TLR-antagonists*. Erasmus University Rotterdam, 2018. Available from: <http://hdl.handle.net/1765/105973>
2. Schweckendiek W. *Treatment of psoriasis vulgaris*. *Med Monatsschr* 1959;13(2):103-4.
3. Balak DM. *Fumaric acid esters in the management of psoriasis*. *Psoriasis (Auckl)* 2015;5:9-23.
4. Balak DM, Fallah Arani S, Hajdarbegovic E, et al. *Efficacy, effectiveness and safety of fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a systematic review of randomized and observational studies*. *Br J Dermatol* 2016;175(2):250-62.
5. van Bezooijen JS, Balak DM, van Doorn MB, et al. *Combination therapy of etanercept and fumarates versus etanercept monotherapy in psoriasis: a randomized exploratory study*. *Dermatology* 2016;232(4):407-14.
6. Balak DM, Fallah-Arani S, Venema CM, Neumann HA, Thio HB. *Addition of an oral histamine antagonist to reduce adverse events associated with fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a randomized double-blind placebo-controlled trial*. *Br J Dermatol* 2015;172(3):754-9.
7. Balak DMW, Hajdarbegovic E, Bramer WM, Neumann HAM, Thio HB. *Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with fumaric acid esters treatment in psoriasis patients*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(9):1475-82.
8. van der Kraaij GE, Balak DMW, Busard CI, et al. *Highlights of the updated Dutch evidence- and consensus-based guideline on psoriasis* 2017. *Br J Dermatol* 2019;180(1):31-42.
9. Balak DM, Bouwes Bavinck JN, de Vries AP, et al. *Drug-induced Fanconi syndrome associated with fumaric acid esters treatment for psoriasis: a case series*. *Clin Kidney J* 2016;9(1):82-9.
10. Onderdijk AJ, Balak DM, Baerveldt EM, et al. *Regulated genes in psoriatic skin during treatment with fumaric acid esters*. *Br J Dermatol* 2014;171(4):732-41.
11. Balak DM, van Doorn MB, Arbeit RD, et al. *IMO-8400, a toll-like receptor 7, 8, and 9 antagonist, demonstrates clinical activity in a phase 2a, randomized, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis*. *Clin Immunol* 2017;174:63-72.

CORRESPONDENTIEADRES

Deepak Balak

E-mail: balak.dmw@gmail.com