



Biologics in psoriasis; a step towards individualized treatment

J.S. van Bezooijen

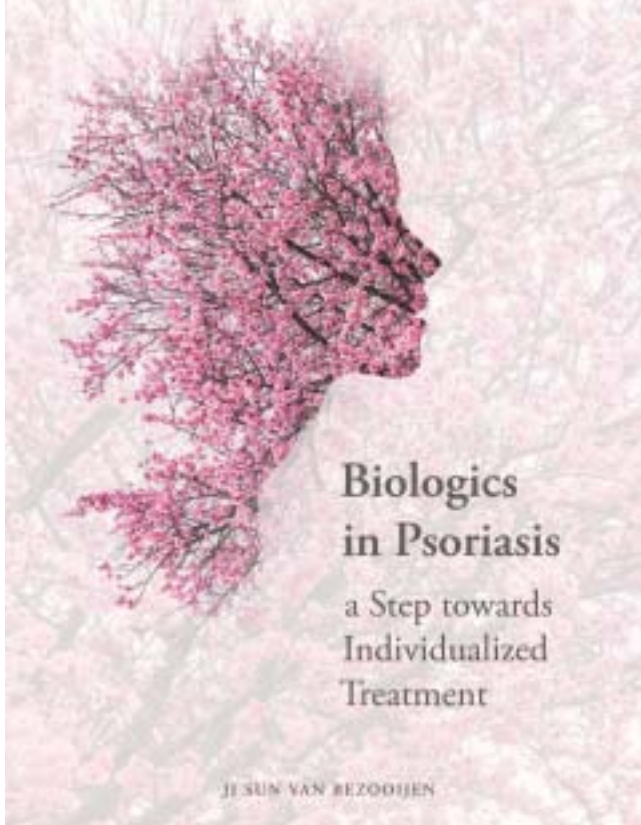
Op 24 mei 2017 promoveerde Sun van Bezooijen aan de Erasmus Universiteit van Rotterdam op het proefschrift *Biologics in psoriasis; a step towards individualized treatment*. Haar promotoren waren prof. dr. T. van Gelder en prof. dr. E.P. Prens en haar co-promotoren waren dr. M.B.A. van Doorn en dr. M.W.J. Schreurs. Het proefschrift gaat over het optimaliseren en individualiseren van de behandeling met biologics die worden ingezet bij matig tot ernstige plaque psoriasis.



Sun van Bezooijen ontvangt haar bul van haar promotor prof. dr. Errol Prens.

Psoriasis is een chronische inflammatoire huidziekte met een prevalentie van 2-3% in de westerse populatie. [1] Tumornecrosefactor-alfa (TNF- α) is een belangrijk cytokine dat betrokken is bij het ontstekingsproces dat zich afspeelt bij actieve psoriasis. [2] Daarom was de eerste generatie biologische geneesmiddelen (hierna: biologics) gericht tegen dit cytokine: de zogenoemde TNF α -remmers (adalimumab, infliximab en etanercept). Onlangs zijn er ook andere cytokinen zoals interleukine (IL)17 en IL23 ontdekt die een belangrijke rol spelen in de pathogenese van psoriasis. [3,4] Er zijn nu ook biologics (in ontwikkeling) die specifiek gericht zijn tegen deze cytokinen: de anti-p40 (IL12 / IL23)-remmers (ustekinumab), IL17-remmers (secukinumab, ixekizumab, brodalumab) en IL23-remmers (guselkumab, risankizumab en tildrakizumab). [5-8] Met de komst van de biologics is de prognose van psoriasispatiënten aanzienlijk verbeterd. Er zijn naast de gunstige effecten echter ook problemen met

de behandeling met biologics. Ten eerste kan een biologic na verloop van tijd zijn werkzaamheid verliezen, hetgeen resulteert in een verminderde *drug survival*. De drug survival is de tijdsperiode waarin patiënten een geneesmiddel blijven gebruiken. [9] Verlies van effectiviteit wordt mede veroorzaakt door de vorming van zogenoemde *anti-drug antibodies* (ADA), antistoffen gericht tegen het geneesmiddel. De vorming van ADA kan optreden doordat de biologics (complexe eiwitstructuren) door het immuunsysteem als lichaamsvreemd worden herkend. Door de neutraliserende werking van deze ADA kan dit resulteren in een verminderde werkzaamheid. [10] Ontwikkeling van ADA kan worden verminderd door te behandelen met immunosuppressieve comedicaatie zoals methotrexaat (MTX). Een andere oorzaak voor verlies van effectiviteit is dat patiënten ongevoelig worden voor een behandeling met een biologic zonder duidelijke oorzaak, of dat de medicatie op den duur minder trouw wordt gebruikt.



Een ander probleem dat zich voordoet bij de behandeling met biologics is overdosering. Patiënten die al jarenlang een stabiele lage ziekteactiviteit hebben, worden veelal met dezelfde dosering en toedieningsinterval doorbehandeld. Bij deze patiënten kan onderzocht worden of de dosering van een biologic kan worden verlaagd of (beter) het toedieningsinterval kan worden verlengd. Een individuele behandeling op maat kan de veiligheid van de behandeling met biologics ten goede komen en de kosten aanzienlijk reduceren. Bovendien zou het monitoren van biologic dalspiegels in het bloed (*therapeutic drug monitoring*; TDM) een nuttig instrument kunnen zijn voor het optimaliseren van geïndividualiseerde behandeling met biologics. Een dalspiegel is het moment waarop de concentratie van de biologic in het bloed wordt gemeten net voor de volgende toediening van het geneesmiddel. Bij TDM wordt ervan uitgegaan dat er een optimale range van de dalspiegel is waarmee het optimale effect voor de patiënt kan worden behaald zonder over te doseren. In dit proefschrift hebben we drie strategieën onderzocht die een geïndividualiseerde behandeling met biologics voor psoriasis in de toekomst zouden kunnen ondersteunen:

1. Is de effectiviteit en drug survival van biologics te verhogen door deze te combineren met klassieke immunomodulerende antipsoriatica?
2. Kunnen we het doseerinterval van de veelgebruikte biologics verlengen bij patiënten met stabiele plaque psoriasis zonder opvlamming van de ziekteactiviteit?
3. Wat zijn de voorwaarden om TDM van een biologic in de praktijk te kunnen gebruiken bij de behandeling van chronische plaque psoriasis?

COMBINATIETHERAPIE

Etanercept monotherapie vs etanercept + fumaraten

In de FUMBREL-studie is prospectief de klinische werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van combinatietherapie met etanercept en orale fumaraten vergeleken met etanercept monotherapie gedurende 48 weken. In totaal werden 33 patiënten geïncludeerd: 18 patiënten werden gerandomiseerd

voor combinatietherapie met etanercept en fumaraten en 15 patiënten voor etanercept monotherapie. De combinatietherapie leidde tot een betere werkzaamheid in vergelijking met monotherapie etanercept (78% vs 57% *Psoriasis Activity Severity Index* (PASI) 75) na 24 weken, echter dit verschil was niet statistisch significant ($p=0,27$). De longitudinale analyse toonde een PASI-reductie van 5,97% per week voor de combinatietherapiegroep en 4,76% voor de monotherapiegroep ($p=0,11$). Wij concludeerden dat hoewel de combinatietherapie met fumaraten goed werd verdragen er geen verschil in effectiviteit tussen etanercept monotherapie en combinatietherapie met fumaraten.

Adalimumab monotherapie vs adalimumab + MTX

Verschillende studies in reumatologische aandoeningen tonen de meerwaarde van combinatietherapie van adalimumab en MTX op effectiviteit en *drug survival*. Op dit moment is er echter onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van deze combinatiebehandeling in psoriasis. In dit kader werd een gerandomiseerde klinische studie (OPTIMAP-studie) opgezet, die vergelijkt of een combinatietherapie met een adalimumab en MTX beter is dan adalimumab monotherapie. Het onderzoek is opgezet door verschillende medische centra (AMC in Amsterdam, Erasmus MC in Rotterdam, en Radboudumc in Nijmegen). Het doel van de OPTIMAP-studie is om voldoende bewijs te verzamelen voor veiligheid en effectiviteit van de combinatietherapie met adalimumab en MTX bij psoriasispatiënten. Deze combinatietherapie kan mogelijk als strategie in de toekomst gebruikt worden om de effectiviteit van de behandeling op korte en lange termijn te verbeteren. Deze studie is nog gaande en publicatie van de resultaten wordt in 2019 verwacht.

Doseerintervalverlenging van een biologic

In de POEMA-studie werden 59 psoriasispatiënten met onderhoudsbehandeling adalimumab ($n=20$), etanercept ($n=21$) of ustekinumab ($n=18$) geïncludeerd. Het primaire doel was om te onderzoeken bij hoeveel patiënten het doseerinterval succesvol kon worden verlengd en vervolgens in de 'per-label' (geregistreerde dosering en interval) behandelde patiënten. Een secundair doel was om te onderzoeken of bij 'off-label' behandelde patiënten (niet geregistreerde dosering en/of interval) het doseerinterval ook verlengd kon worden. Daarnaast onderzochten we of dalspiegels van een biologic (bij inclusie) een voorspellende waarde hadden voor het bereiken van een succesvolle doseerintervalverlenging.

In de 'per label'-groep hadden 7 van de 16 (44%) adalimumabpatiënten, 5 van de 16 (31%) etanerceptpatiënten, 2 van de 10 (20%) ustekinumabpatiënten een succesvolle doseerintervalverlenging. In de off-label-groep was verlenging van het doseerinterval niet mogelijk bij patiënten met reeds verlengde doseerintervallen. Patiënten met doseerintervallen die bij aanvang van de studie korter waren dan in het label vermeld, waren kleine doseerinterval verlengingen mogelijk in 3 van de 17 (17,6%) patiënten. De dalspiegels van de biologics bij inclusie in de studie waren niet voorspellend voor een succesvolle doseerintervalverlenging. Bij vier patiënten was er een toename

van ziekteactiviteit. Nadat deze patiënten weer werden behandeld volgens hun oorspronkelijke doseringsschema kwamen zij weer in remissie. De meest voorkomende bijwerkingen waren infecties van de lucht- en urinewegen. Er waren zes ernstige bijwerkingen waarvan alle patiënten herstelden zonder restverschijnselen. Concluderend kan worden gesteld dat doseerintervalverlenging van de door ons onderzochte biologics 'per-label' haalbaar is bij ongeveer 30% van psoriasispatiënten met lage stabiele ziekteactiviteit. Als gevolg hiervan zouden de geneesmiddelkosten aanzienlijk verminderd kunnen worden. In deze beperkte groep patiënten waren de dalspiegels van de biologics bij start van de studie niet voorspellend voor een succesvolle doseerintervalverlenging.

Voorwaarden om TDM van een biologic in de praktijk te kunnen gebruiken bij de behandeling van chronische plaque psoriasis; wat is de betrouwbaarheid van de verschillende commercieel beschikbare assays?

Twee *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISAs) van Sanquin en Theradiag en één bioassay (iLite) van Eurodiagnostica, commercieel verkrijgbaar werden met elkaar vergeleken. Bloedmonsters werden verzameld van met infliximab, adalimumab- en etanercept behandelde patiënten (van elke biologic veertig bloedmonsters). Controlemonsters waren afkomstig van patiënten die behandeld werden met ustekinumab en gezonde donoren, van ieder waren tien bloedmonsters beschikbaar. De Sanquin-, Theradiag- en iLite-testen waren 100% sensitief en detecteerden adequaat de infliximab-, adalimumab- en etanerceptconcentraties in bloed van de patiënten. De Sanquin ELISA detecteerde de specifieke concentraties van de TNF α -remmers waarvoor deze ontworpen zijn, terwijl de Theradiag en iLite assays kruisreactiviteit vertoonden met andere TNF α -remmers. De aanwezigheid van de IL-12 en IL-23 remmers (ustekinumab) werd niet gedetecteerd in het bloed door deze assays. Sanquin-, Theradiag- en iLite-testen toonden een lineaire kwantitatieve correlatie voor de biologicsconcentraties. Er waren echter statistisch significante kwantitatieve verschillen in de gedetecteerde concentraties tussen de drie afzonderlijke testen. De conclusie was dat alle drie commercieel verkrijgbare testen geschikt zijn voor TDM van de TNF α -remmers wanneer rekening wordt gehouden met de specifieke eigenschappen van de verschillende testen. Vanwege de aange- toonde verschillen in biologicsensitiviteit, dienen therapeutische streefconcentraties specifiek per testsysteem vastgesteld te worden. Voorts is het gebruik van dezelfde test om biologicsconcentraties in een patiënt in de tijd te vervolgen essentieel.

Voorwaarden om TDM van een biologic in de praktijk te kunnen gebruiken bij de behandeling van chronische plaque psoriasis; Intrapatiëntvariabiliteit van biologicdalspiegels

Bloedmonsters van 33 psoriasispatiënten van de FUMBREL-studie op stabiele etanerceptonderhoudsbehandeling werden verzameld. In deze bloedmonsters werden de etanerceptdalspiegels bepaald en de intrapatiëntvariabiliteit (IPV) werd beoordeeld met betrekking tot respons op de behandeling. In deze longitudinale studie tonen we aan dat de mediane IPV van de etanerceptdalspiegels 33,7% (Q1 21,3% en Q3 51,7%) is,

en dat deze varieert van 8% tot 155%. De zes 'non-responders' hadden een hogere IPV in vergelijking met de 23 'responders' (53,9% vs. 24,2%; $p=0,031$). De gemiddelde etanerceptdalspiegel voor elke patiënt varieerde van 0,7 tot 6,8 $\mu\text{g} / \text{ml}$, met een mediane dalspiegel van 2,7 $\mu\text{g} / \text{ml}$. Patiënten met een IPV boven de mediaan hadden een lagere gemiddelde etanerceptdalspiegel in vergelijking met patiënten met een IPV onder de mediaan (1,96 $\mu\text{g} / \text{ml}$, 95%-BI [betrouwbaarheidsinterval] [1,7; 2,4] vs 3,2 $\mu\text{g} / \text{ml}$, 95%-BI [2,7; 4,0]; $p=0,001$).

De IPV, waargenomen in deze studie zal TDM bemoeilijken, beslissingen over dosisaanpassingen of het switchen naar een ander biologic, moet worden gebaseerd op meer dan één enkele meting. Eerst moet therapieontrouw worden uitgesloten als een oorzaak voor de lage of niet-detecteerbare dalspiegels, of voor de grote fluctuaties in concentraties die sommige patiënten hadden. We raden aan om de IPV ook te evalueren voor de andere biologics waarvoor TDM wordt overwogen, zoals adalimumab, infliximab, ustekinumab en secukinumab in de toekomst.

CONCLUSIE

De volgende antwoorden hebben we in dit proefschrift gevonden:

1. Is de effectiviteit en *drug survival* van biologics te verhogen door deze te combineren met klassieke immunomodulerende antipsoriatica? Combinatietherapie met fumaraten verbetert niet de effectiviteit en *drug survival* van etanercept. Combinatietherapie met MTX wordt momenteel onderzocht.
2. Kunnen we het doseerinterval van de veelgebruikte biologics verlengen bij patiënten met stabiele plaque psoriasis zonder opvlamming van de ziekteactiviteit? Bij ongeveer 30% van de door ons onderzochte patiënten zou dit mogelijk zijn, dit kan leiden tot substantiële kostenbesparingen.
3. Wat zijn de voorwaarden om TDM van een biologic in de praktijk te kunnen gebruiken bij de behandeling van chronische plaque psoriasis? Harmonisatie van betrouwbare testen zijn nodig om data over biologicdalspiegels met elkaar te kunnen vergelijken. Tevens zou de intra-individuele variabiliteit in dalspiegels voor de verschillende geneesmiddelen onderzocht moeten worden.

Meer studies zijn nodig voordat een geïndividualiseerde behandeling met biologics voor psoriasis geïmplementeerd kan worden.

LITERATUUR

1. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 2005;141(12):1537-41.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

CORRESPONDENTIEADRES

Sun van Bezooijen

E-mail: sjvanbezooijen@gmail.com