

PROEFSCHRIFT

Drug Survival and Treatment Optimisation of Biological Therapies for Severe Psoriasis

J.M.P.A. van den Reek

Postdoctoraal arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentie:

Juul van den Reek

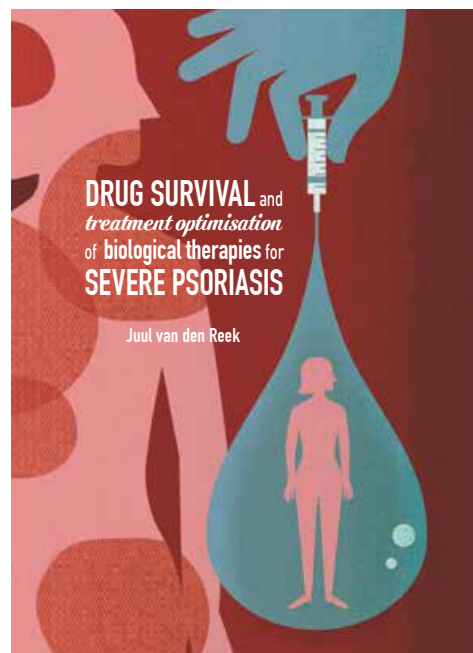
E-mail: Juul.vandenReek@radboudumc.nl

Op 22 juni 2016 promoveerde Juul van den Reek aan het Radboudumc op het proefschrift getiteld *Drug Survival and Treatment Optimisation of Biological Therapies for Severe Psoriasis*. Haar promotoren waren prof. dr. E.M.G.J. de Jong en prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof, haar copromotoren waren dr. W. Kievit en dr. M.M.B. Seyger.

Ernstige psoriasis heeft een aanzienlijke negatieve invloed op de kwaliteit van leven van patiënten en op de maatschappij. Dit proefschrift betreft onderzoeken over de behandeling met de beste middelen van de laatste jaren: biologicals. Deze middelen zijn zeer effectief gebleken in gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's). Echter, omdat RCT's zijn gebaseerd op strikte protocollen en met name relatief gezonde patiënten worden geïncludeerd, vormen observationele studies met langdurige follow-up een belangrijke aanvulling hierop. Deze geven namelijk informatie over de dagelijkse praktijk omdat ze ook patiënten includeren met comorbiditeit, medicatie en vaak een uitgebreide medische voorgeschiedenis.

Dit proefschrift is gebaseerd op het observationele prospectieve BioCAPTURE-cohort. Data voor de BioCAPTURE worden al meer dan tien jaar verzameld in het Radboudumc en meer dan vijf jaar in niet-academische ziekenhuizen in de omgeving. Data over effectiviteit, veiligheid, patiëntgerapporteerde uitkomsten en kosten worden geregistreerd.

Voor dit proefschrift evalueerden we de meestgebruikte biologics (etanercept, adalimumab en ustekinumab) en zochten naar mogelijkheden om deze behandelingen te optimaliseren.



Cover proefschrift.

DRUG SURVIVAL

Een groot deel van het proefschrift betreft onderzoeken naar *drug survival*. Hiermee wordt de duur dat patiënten een geneesmiddel gebruiken gemeten (*on drug-tijd*) en geëvalueerd met kaplan-meiersurvival-analyse. *Drug survival* is een parameter die de langetermijnprestaties van een geneesmiddel weerspiegelt en is inmiddels een belangrijke maat geworden om behandelingen te evalueren. *Drug survival* kan onder andere worden beïnvloed door het gedrag van patiënt en arts, en historische veranderingen (zoals introductie van nieuwe biologicals). In de dagelijkse praktijk onderzochten we de langetermijn-drug survival van etanercept en adalimumab. Voor etanercept toonden we aan dat 77% van de patiënten het middel na een jaar nog steeds gebruikte. Na 7,5 jaar gold dit nog slechts voor een derde van de patiënten. Voor adalimumab was het percentage *on drug*-patiënten 76% na een jaar en 52% na 4,5 jaar. Bij beide behandelingen was ineffectiviteit de

meest frequente stopreden. Bijwerkingen vormden minder vaak een reden om te stoppen. Een belangrijke bevinding was dat mannelijk geslacht en lagere body mass index (BMI) geassocieerd waren met langdurige *drug survival*. De bevinding dat mannen een langere *drug survival* hebben is inmiddels in meerdere onderzoeken gevonden, maar het exacte mechanisme hierachter is onbekend. Het mechanisme ontrafelen zou mogelijk een aangrijpingspunt vormen om de *drug survival* voor een grote groep patiënten te verbeteren; hetzelfde geldt voor BMI. We hebben tevens de eenjaars-*drug survival* van drie biologicals direct vergeleken, en lieten zien dat ustekinumab over het algemeen genomen een betere *drug survival* had dan etanercept en een trend vertoont naar een betere *drug survival* ten opzichte van adalimumab.

Daarnaast vergeleken we de *drug survival* van adalimumab in patiënten met reumatoïde artritis, de ziekte van Crohn en psoriasis. We toonden aan dat patiënten met reumatoïde artritis een kortere adalimumab *drug survival* hebben dan patiënten met psoriasis of de ziekte van Crohn. Deze verschillen zijn te verklaren door diverse factoren zoals eerdere behandelingen met biologicals en ziekteduur tot aanvang van de behandeling. Met de wetenschap dat adalimumab verschillend presteert in deze drie immunogemedieerde ziekten kunnen we concluderen dat resultaten die worden gevonden bij de ene indicatie niet zomaar kunnen worden geëxtrapoleerd naar de andere. Tot nu toe werd dit in de dagelijkse praktijk wel vaak gedaan. Ook worden de nieuwe biosimilars slechts in één indicatie getest alvorens geregistreerd te worden voor verschillende aandoeningen.

Als laatste introduceerden we de *Happy Drug Survival*, waarbij we lieten zien dat het mogelijk is om *drug survival* te combineren met een maat voor gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (hier: *Dermatology Life Quality Index*, DLQI). Op deze manier geeft *drug survival* een nog breder beeld van de prestatie van een middel. Zoals verwacht had de meerderheid (73%) van de patiënten een slechte DLQI (score > 5, *unhappy*) op het moment van de start van een biological. Van de patiënten die hun biological na een jaar nog steeds gebruikten, rapporteerde 79% een goede DLQI (score ≤ 5, *happy*). Opvallend was dat 20% van de patiënten die het middel na een jaar nog gebruikten een slechte kwaliteit van leven aangaven. Deze laatste groep patiënten heeft meer aandacht nodig in de dagelijkse praktijk, bij voorkeur door vast te stellen wat hun onvervulde behoeften zijn.

OPTIMALISATIE VAN BEHANDELING

Bij sommige patiënten is een biological vanaf het begin niet effectief of verliest het zijn effectiviteit in de loop van de behandeling. Het is belangrijk om de therapie eerst te optimaliseren voordat wordt overgestapt op een andere biological, omdat

er relatief weinig alternatieve behandelingsopties bestaan. Bepaalde behandelstrategieën kunnen de effectiviteit verbeteren, zoals het ophogen van de dosis of het toevoegen van andere medicatie. We onderzochten de meerwaarde en risico's (bijwerkingen) van dosisverhoging van adalimumab en/of het toevoegen van methotrexaat (MTX) in de dagelijkse praktijk. Bij 25% van de patiënten die een episode van adalimumab-dosisverhoging ondergingen verbeterde het klinische effect van de behandeling significant. We adviseerden echter om een adalimumab-dosisverhoging slechts gedurende een beperkte periode te proberen bij patiënten met onvoldoende respons op de normale adalimumab-dosis, omdat dit een dure interventie is. Het toevoegen van MTX aan adalimumab was zeer effectief, maar slechts bij een klein deel (9%) van de patiënten. Er werden geen veiligheidsproblemen bemerkt tijdens de studie.

Enkele jaren geleden zijn behandeldoelen (*treatment goals*) geformuleerd. Dit zijn afkappaarden die kunnen worden gehanteerd om het succes van behandeling te kunnen bepalen en waarbij een arts proactief dient te handelen (bijvoorbeeld door medicatie te wijzigen) indien de behandeldoelen niet worden bereikt. Echter, deze behandeldoelen zijn formeel niet in de klinische zorg geïmplementeerd. We onderzochten in hoeverre de huidige zorg al overeenkomt met deze behandeldoelen. Bij controleafspraken waarbij de behandeldoelen niet bereikt waren, werd in 64% geen actie ondernomen door de arts. We moeten dus concluderen dat behandeldoelen in de dagelijkse praktijk niet automatisch door de dermatoloog bij elke patiënt toegepast worden. Deze uitkomst laat ons ook zien dat een substantiële groep patiënten waarschijnlijk onvoldoende behandeld wordt. Implementatie van de behandeldoelen in de huidige zorg zou dit probleem op kunnen lossen. Echter, voordat wordt overgegaan tot implementatie, denken we dat herdefiniëring van de behandeldoelen overwogen moet worden. We zouden onder andere liever een absolute PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), in plaats van PASI₇₅ als eindpunt zien, omdat een absolute PASI minder wordt beïnvloed door baselinemetingen. Daarnaast zouden we graag willen zien dat er strategieën aan de behandeldoelen worden toegevoegd voor patiënten die de behandeldoelen wél behalen.

Het wordt steeds meer erkend dat patiëntgerapporteerde uitkomstmaten belangrijk zijn voor de evaluatie van behandelingen. Tevredenheid van patiënten over de behandeling met door hen gebruikte medicijnen is een dergelijke uitkomstmaat. We hebben dit gemeten met de *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM) bij patiënten die zijn behandeld met biologicals. De TSQM geeft inzicht in vier domeinen: tevredenheid over effectiviteit, bijwerkingen, behandelgemak en de algehele tevredenheid van een geneesmiddel. Voor de totale groep van de patiënten die werd behandeld met adalimumab, etanercept of ustekinumab, werd



Juul van den Reek krijgt haar bul van professor Elke de Jong.

in vergelijking met de start van de behandeling na 3-6 maanden op alle domeinen van TSQM een statistisch significante verbetering waargenomen. Patiënten waren uiterst tevreden over de veiligheidsaspecten van biologicals. Wel was er volgens de patiënten nog ruimte voor verbetering op de domeinen 'effectiviteit' en 'behandelgemak'.

BIOMARKERS

Er is een grote behoefte aan (bio)markers die de respons op de behandeling of bijwerkingen bij psoriasispatiënten kunnen voorspellen. We onderzochten of genetische polymorfismen de verschillen in het behandel-effect van adalimumab, etanercept of ustekinumab kunnen voorspellen. De belangrijkste bevindingen van onze studie waren dat heterozygotie (GA) voor een polymorfisme in *CD84* geassocieerd was met een betere respons op etanercept dan de referentiegroep (meest frequente homozygote combinatie, GG); heterozygote dragers van het T-allel van de *IL12B*-variant hadden een betere respons op ustekinumab dan de referentiegroep (CC) en patiënten homozygoot (GG) voor de variant in *TNFAIP3* hadden een slechtere reactie op ustekinumab dan de referentiegroep (TT). In tegenstelling tot de resultaten van andere studies was *HLA-C*06*-dragerschap in ons cohort *niet* geassocieerd met een goede respons op ustekinumab. Het gebruik van farmacogenetische markers zou in de toekomst kunnen leiden tot beter op de patiënt toegesneden therapie.

Als laatste hebben we ons gericht op een biomarker die tot doel heeft de veiligheid van methotrexaat (MTX) te bewaken. MTX is een effectief middel voor psoriasis, maar wordt echter geassocieerd met de ontwikkeling van leverfibrose. Tot voor kort werden er bij iedere patiënt die MTX gebruikt periodiek leverbiopsieën uitgevoerd om tijdens de MTX-behandeling de ontwikkeling van leverfibrose te controleren. Biopsieën zijn echter invasieve procedures die geassocieerd zijn met morbiditeit en mortaliteit. Het detecteren van de ontwikkeling van leverfibrose met markers in het bloed heeft

daarom de voorkeur boven een biopsie. Dit wordt tegenwoordig uitgevoerd door middel van het meten van 'type III-procollageen aminoterminale peptide' (PIINP), een afbraakproduct van fibroëgenese. Omdat er weinig bekend is over wat het meten van PIINP in de dagelijkse praktijk oplevert, vonden wij het zinvol om de PIINP-metingen en de consequenties hiervan in drie Nederlandse ziekenhuizen te onderzoeken. Van de 183 onderzochte patiënten werd in 78% normale seriële PIINPs gevonden, waardoor onnodige leverbiopsieën in deze groep konden worden weggelaten. Van alle patiënten met verhoogde seriële PIINPs had slechts één patiënt (0,5% van alle patiënten) leverfibrose, gedetecteerd middels leverbiopsie. Twee patiënten (1% van alle patiënten) vertoonden tekenen van fibrose op de FibroScan. Veel patiënten bleken leversteatose te hebben, dit werd zowel gezien bij patiënten met hoge PIINPs, als bij patiënten met normale PIINPs. Het is bekend dat leversteatose ook een risicofactor is voor leverfibrose. Op basis van onze bevindingen denken wij dat niet alleen MTX een risicofactor is voor leverfibrose bij psoriasispatiënten, maar ook leversteatose, een aandoening die veel voorkomt bij deze patiëntengroep.

CONCLUSIE

Dit proefschrift biedt inzicht in langetermijneffectiviteit, veiligheid en patiëntenperceptie van biologicals bij psoriasis, die relevant zijn voor de dagelijkse klinische praktijk. We hebben aangetoond dat er belangrijke verschillen zijn tussen de prestaties van verschillende biologicals door middel van *drug survival-analyses*. Daarnaast hebben we meer inzicht gegeven in de behandeltevredenheid en kwaliteit van leven van psoriasispatiënten en zijn optimalisatiestrategieën voor behandelingen verkend. Externe validatie van een deel van onze bevindingen (predictoren van *drug survival*, biomarkers) is een belangrijke volgende stap voor implementatie in de klinische zorg. Andere bevindingen kunnen onmiddellijk worden gebruikt om de gezondheidszorg te personaliseren, zoals de kennis over behandeltevredenheid, kwaliteit van leven, *drug survival* en PIINP.