



# Kunnen we respons op methotrexaat bij constitutioneel eczeem voorspellen?

L. Ariëns<sup>1</sup>, J. Thijs<sup>2</sup>, D. Bakker<sup>1</sup>, B. Giovanni<sup>3</sup>, F. van Wijk<sup>4</sup>, S. Nierkens<sup>5</sup>, J. Drylewicz<sup>6</sup>, J. van der Schaft<sup>2</sup>, M. de Bruin-Weller<sup>7</sup> | *Fotografie: Shutterstock.com*

**Methotrexaat wordt in toenemende mate voorgeschreven bij patiënten met constitutioneel eczeem die onvoldoende reageren op lokale behandeling. In de dagelijkse praktijk blijkt echter dat een groot deel van de patiënten de behandeling staakt vanwege ineffectiviteit en/of bijwerkingen. Er zijn op dit moment nog geen voorspellers voor een succesvolle behandeling.**

Methotrexaat (MTX) is een foliumzuurantagonist die interfereert met de synthese van nucleïne-zuren en met de celdeling. Naast het remmend effect op de celdeling heeft MTX een immunomodulerend effect. MTX wordt regelmatig off-label gebruikt bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE) met een indicatie voor behandeling met systemische therapie. Een recente studie naar het voorschrijfgedrag van orale immunosuppressiva in Nederland liet zien dat MTX tussen 1 januari 2012 en 1 januari 2017 het meest voorgeschreven oraal immunosuppressivum was voor de behandeling van CE. [1] De klinische effectiviteit van MTX is aangetoond in enkele klinische studies. [2-4]. Echter, drug survival-resultaten uit de dagelijkse praktijk laten zien dat behandeling met MTX bij circa 50% van de patiënten met CE moet worden gestaakt wegens ineffectiviteit of bijwerkingen. [5] Daarnaast kan het 12-16 weken duren voordat het behandel-effect optreedt. Vanwege de trage werking wordt de behandeling met MTX in de eerste weken regelmatig gecombineerd met orale steroïden. Op dit moment is het niet mogelijk om de respons op behandeling met MTX te voorspellen. Door de vertraagde klinische respons en het gegeven dat we respons op dit moment niet kunnen voorspellen, worden sommige patiënten nu gedurende enkele maanden behandeld met MTX zonder hier uiteindelijk behandel-effect van te hebben. Het doel van deze studie was om voorspellers te identificeren voor de klinische respons op MTX op basis van klinische patiëntkarakteristieken en op basis van serum biomarkers.

## METHODE

Alle patiënten behandeld met MTX voor CE tussen 1 januari 2009 en 20 november 2018 in het Nationaal Expertisecentrum Centrum voor Eczeem in het UMC Utrecht werden gescreend

voor inclusie. Exclusiecriteria waren een behandelduur < 6 maanden, leeftijd <18 jaar of missende data waardoor de respons niet kon worden bepaald. Patiënten werden gedefinieerd als MTX-responder als zij een *Investigator Global Assessment* (IGA)-score behaalden van 0-2 (geen-mild CE) na 6 maanden behandeling met MTX zonder het gebruik van systemische corticosteroïden (op het tijdstip 6 maanden). Patiënten met een IGA score van 3-5 (matig-zeer ernstig CE) en/of na 6 maanden nog onder behandeling met systemische corticosteroïden werden gedefinieerd als MTX-non-responder.

Klinische karakteristieken werden geëxtraheerd uit het elektronisch patiëntendossier en beschreven voor de totale groep patiënten en vergeleken tussen MTX-responders en non-responders. Patiënten werden geïnccludeerd voor de biomarker-subanalyse wanneer er restserum voor start van behandeling met MTX beschikbaar was en patiënten op het moment van serumafname niet werden behandeld met orale immunosuppressiva (toestemming METC 18-307). Patiënten zonder beschikbaar serum of met serum dat  $\geq 5$  jaar lag opgeslagen, werden geëxcludeerd voor de biomarker subanalyse.

Er werden 143 biomarkers gemeten in het serum middels Luminex-analyse, zoals eerder beschreven. [6] Er werd een analytische methode, beschreven door Mamtani, gebruikt om een prognostische biomarkercombinatie te construeren. [7] Deze analytische methode bestaat uit 3 stappen: 1. Screening van alle individuele biomarkers op basis van de *Performance Index* (Pi), die een functie is van de *Area Under the Curve* (AUC); 2. Een stapsgewijze meervoudige regressieanalyse om de top n-1 biomarkers te selecteren; 3. Geselecteerde biomarkers combineren met behulp van een lineaire discriminantanalyse.

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Aios dermatologie en post-doc onderzoeker, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Post-doc, Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI), UMC Utrecht

<sup>4</sup> Associate professor, Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI), UMC Utrecht

<sup>5</sup> Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI) en hoofd van U-DAIR, UMC Utrecht

<sup>6</sup> Statisticus, Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI), UMC Utrecht

<sup>7</sup> Dermatoloog, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

## RESULTATEN

### Klinische patiëntkarakteristieken

In totaal werden 78 CE-patiënten die waren behandeld met MTX geïncludeerd voor de analyse van de klinische patiëntkarakteristieken. De klinische karakteristieken van de totale groep patiënten en MTX-responders en non-responders zijn weergegeven in tabel 1. Van de geïncludeerde patiëntenpopulatie was 64% man en de gemiddelde leeftijd op het moment van start met MTX-behandeling was 53 jaar (SD 15). Patiënten hadden een ernstig eczeem op het moment van start van de MTX-behandeling met een gemiddelde *Eczema Area and Severity Index* (EASI) van 17,2 (SD 11,5). MTX was de eerste keuze systemische therapie bij 16 (21%) patiënten en 62 (80%) patiënten waren eerder behandeld met een ander oraal immunosuppressivum. Op het moment van starten van behandeling met MTX werden 25 (32%) patiënten behandeld met systemische corticosteroiden en 19 (24%) patiënten waren opgenomen op de afdeling Dermatologie voor een klinische behandeling van het eczeem.

Van de 78 patiënten werden er 46 (60%) gedefinieerd als MTX-responder en 32 (40%) als non-responder. Leeftijd en atopische voorgeschiedenis hadden geen invloed op de therapierespons na 6 maanden. De ernst van het eczeem op basis van de EASI-score was tevens niet verschillend tussen de MTX-responders (16,3, SD 11,0) en de MTX-non-responders (18,9, SD 12,5) ( $p = 0,400$ ). De therapeutische voorgeschiedenis (geen versus eerdere

behandeling met orale immunosuppressiva) had ook geen invloed op de therapierespons na 6 maanden. In de groep MTX-non-responders werd MTX opgedoseerd tot een significant hogere onderhoudsdosering in vergelijking met de groep MTX-responders (15 vs 16,2 mg/week,  $p = 0,000$ ). In de respondergroep waren er significant meer patiënten die werden behandeld met subcutane injecties (22%) ten opzichte van de non-responders (3%) ( $p = 0,023$ ). Daarnaast werden significant meer patiënten uit de non-respondergroep (50%) behandeld met orale corticosteroiden op het moment van start van behandeling met MTX ten opzichte van de non-respondergroep (20%) ( $p = 0,005$ ).

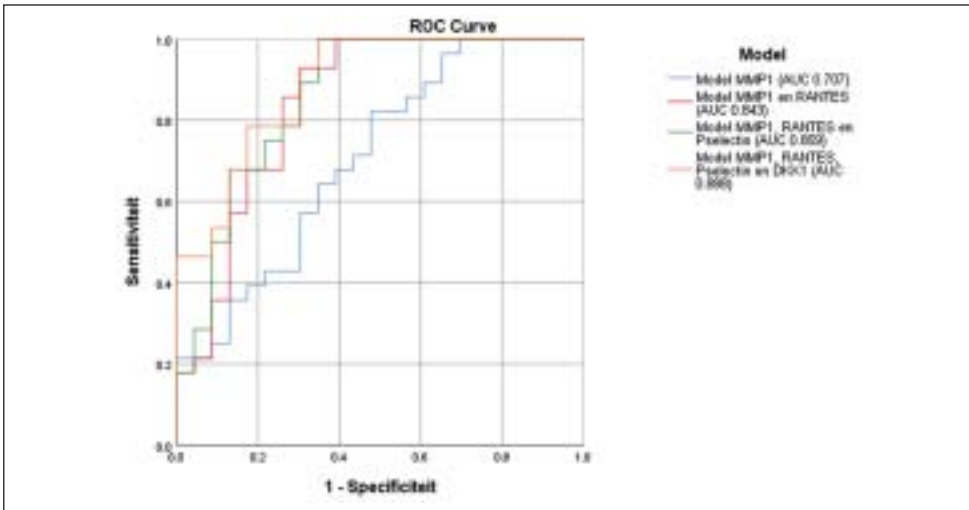
### Prognostische biomarkercombinatie

Van de 78 patiënten was er van 51 serum beschikbaar voor start van MTX-behandeling, deze patiënten werden geïncludeerd in de biomarkersubanalyse. Deze groep patiënten verschilde niet in baselinekarakteristieken ten opzichte van de totale groep patiënten. Van de 51 patiënten werden 28 patiënten (55%) gedefinieerd als MTX-responders en 23 patiënten (45%) als MTX-non-responders. Van de 143 gemeten biomarkers werd voor elke biomarker individueel de Pi bepaald op basis van de AUC en werd uiteindelijk de top-50 (n-1) biomarkers met de hoogste Pi geselecteerd. Het prognostische model met de top 50 biomarkers met de hoogste Pi liet een voorspellend vermogen zien met een sensitiviteit en specificiteit van 100%. Om

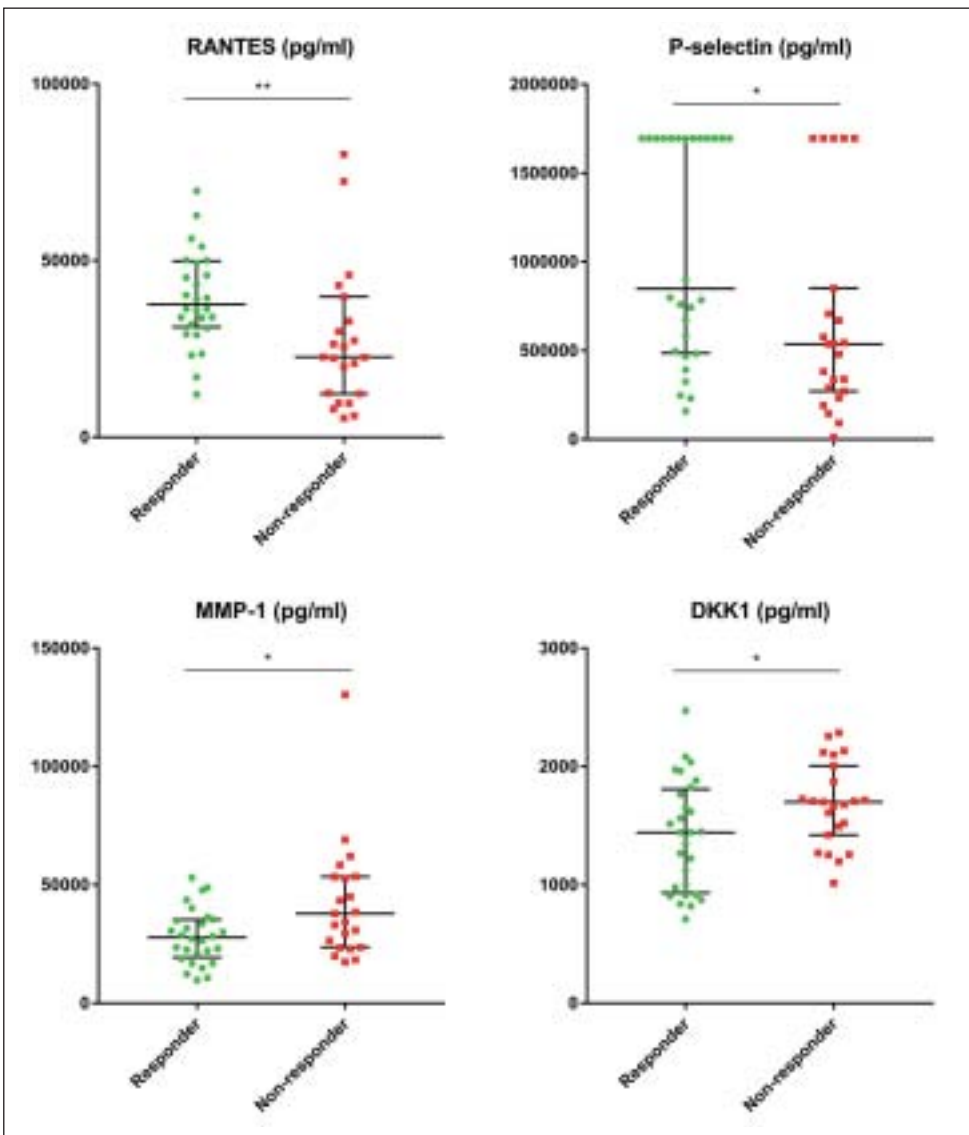
Tabel 1. Klinische karakteristieken van de totale groep patiënten en MTX-responders en non-responders.

	Totale groep n=78	Responders (n=46)	Non-responders (n=32)	p- waarde
Leeftijd op het moment van start MTX-behandeling, gemiddelde (SD)	53,1 (15,1)	53,5 (14,6)	52,5 (16,0)	0,788
Man, n(%)	50 (64,1)	27 (58,7)	23 (50)	0,233
Leeftijd van start CE-klachten				
Kinderjaren	56 (71,8)	32 (69,6)	24 (75,0)	0,600
Volwassen leeftijd	22 (28,2)	14 (30,4)	8 (25,0)	
Allergische comorbiditeit op moment van start MTX, n (%)				
Allergische rinitis	45 (58,4)	28 (60,9)	17 (54,8)	0,598
missende waarde	1 (1,3)	0 (0)	1 (3,1)	
Astma	38 (49,4)	21 (45,7)	17 (54,8)	0,429
missende waarde	1 (1,3)	0 (0)	1 (3,1)	
Voedselallergie	51 (66,2)	15 (32,6)	11 (35,5)	0,794
missende waarde	1 (1,3)	0 (0)	1 (3,1)	
IGA-score voor start MTX-behandeling, mediaan (IQR)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	0,487
EASI-score voor start MTX-behandeling, gemiddelde (SD)	17,2 (11,5)	16,3 (11,0)	18,9 (12,5)	0,400
missende waarde	17 (21,8)	7 (15,2)	10 (31,3)	
Therapeutische voorgeschiedenis				
Geen eerdere behandeling met orale immunosuppressiva, n (%)	16 (20,5)	8 (17,4)	8 (25,0)	0,413
≥ 1 eerdere behandeling met orale immunosuppressiva, n (%)	62 (79,5)	38 (82,6)	24 (75,0)	
Onderhoudsdosering MTX (mg/week), mediaan (IQR)	15 (0,6)	15 (0)	16,2 (2,5)	0,000
Subcutane toediening MTX, n (%)	11 (14,1)	10 (21,7)	1 (3,1)	0,023
Gebruik van orale corticosteroiden op moment van start MTX-behandeling, n (%)	25 (32,1)	9 (19,6)	16 (50)	0,005
Klinische opname op het moment van start MTX-behandeling, n (%)	19 (24,4)	14 (30,4)	5 (15,6)	0,134
Serum TARC (pg/ml) voor start MTX-behandeling, mediaan (IQR)	2068 (5168)	2068 (4249)	2040 (6401)	0,825
Eosinofilie ( $\geq 0,45 \times 10^9/L$ ) voor start MTX-behandeling, n (%)	29 (37,2)	16 (34,8)	13 (40,6)	0,599

MTX, Methotrexaat; SD, Standaarddeviatie; CE, Constitutioneel Eczeem; IGA, Investigators Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; IQR, Interkwartielafstand; TARC, Thymus and activation-regulated chemokine



Figuur 1. ROC-curve prognostische biomarkercombinatie voor het voorspellen van therapierespons bij CE-patiënten behandeld met MTX.



Figuur 2. Verschillen in biomarkerlevels geïnccludeerd in het prognostisch model tussen MTX-responders en non-responders. De horizontale bar representeert de mediane biomarkerlevels met interkwartielafstand. De mann-whitney-U-toets werd gebruikt om het verschil in biomarkerlevels statistisch te testen. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

een klinisch toepasbaar model te creëren werd door middel van een *backward-selectie* het aantal biomarkers gereduceerd, waarbij rekening werd gehouden met het behoud van voorspellend vermogen. De sensitiviteit, specificiteit en AUC voor de prognostisch modellen met de top 1, 2, 3 en 4 biomarkers worden weergegeven in figuur 1. *Backward-selectie* van de geselecteerde biomarkers in een stapsgewijze meervoudige regressieanalyse liet zien dat een biomarkercombinatie van RANTES, MMP1, P-selectin en DKK1 het meest geschikt was om MTX-respons te voorspellen door een reductie van het aantal biomarkers met behoudt van voorspellend vermogen.

Op basis van deze resultaten werd het volgende model ontwikkeld om MTX-respons bij patiënten met CE te voorspellen:  $MTX\text{-respons} = -7.660 - 2.706 * \text{Log RANTES} + 2.819 * \text{Log MMP1} - 0.763 * \text{Log P-selectin} + 3.646 * \text{Log - DKK1}$

Dit predictiemodel liet een voorspellend vermogen zien met een sensitiviteit van 79% en een specificiteit van 83% met een positief voorspellende waarde van 85% en negatief voorspellende waarde van 76%. De biomarkers in dit model lieten significant verschillende waardes zien tussen MTX-responders en non-responders, die zijn weergegeven in figuur 2.

## DISCUSSIE

MTX is een interessante behandeloptie voor patiënten met matig-ernstig CE. Echter, bij circa 50% van de patiënten moet de behandeling met MTX worden gestaakt wegens ineffectiviteit of bijwerkingen. Het voorspellen van behandelrespons op MTX zou van grote toegevoegde waarde zijn, gezien behandelrespons pas na 12-16 weken kan optreden. Opvallend in deze studie was de relatief hoge leeftijd van de geïncludeerde patiënten. Leeftijd lijkt de keuze voor MTX als behandeloptie te beïnvloeden, echter was leeftijd niet van invloed op de behandelrespons na zes maanden behandeling. In het geval van onvoldoende respons op behandeling met MTX werd een dosisverhoging toegepast waarbij de groep non-responders op een significant hogere onderhoudsdosering MTX uitkwam. In deze studie leek subcutane toediening van MTX de behandelrespons na zes maanden gunstig te beïnvloeden. Met het oog op behandelrespons is het belangrijk om subcutane toediening van MTX te overwegen of bij onvoldoende behandelrespons te switchen van orale naar subcutane toediening. Een opvallende bevinding van deze studie was dat meer patiënten uit de non-respondergroep werden behandeld met orale corticosteroïden op het moment van start van behandeling met MTX. Hoewel de EASI-scores bij start van de behandeling vergelijkbaar waren, hadden deze patiënten mogelijk toch een moeilijker behandelbaar eczeem. Behandeling met prednison op baseline heeft de ernst van het eczeem waarschijnlijk verminderd waardoor de EASI-scores in beide groepen vergelijkbaar waren. MTX lijkt daarom voor deze moeilijker behandelbare groep minder geschikt.

In een subgroep hebben we een voorspellend model kunnen identificeren op basis van biomarkers (op basis van serum biomarkers).

De combinatie van serum biomarkers RANTES, MMP1, P-selectin en DKK1 heeft een sensitiviteit van 79% en specificiteit van 83%



voor het voorspellen van respons op behandeling met MTX. Het voorspellen van therapierespons op basis van biomarkerprofielen kan een belangrijke bijdrage leveren voor het selecteren van de juiste behandeling voor de juiste patiënt. Voordat het huidige biomarkerprofiel kan worden toegepast in de selectie van patiënten voor behandeling met MTX, zal het profiel echter moeten worden gevalideerd in een ander patiëntencohort.

## CONCLUSIE

Gezien de introductie en ontwikkeling van diverse kostbare, doelgerichte (*targeted*) therapieën voor de behandeling van CE zal het karakteriseren en stratificeren van CE-patiënten in de toekomst steeds belangrijker worden. Voorspelling van therapierespons op basis van klinische karakteristieken en biomarkers kan in belangrijke mate bijdragen aan het verbeteren en personaliseren van de behandeling van patiënten met CE.

## LITERATUUR

1. Garritsen FM, van den Heuvel JM, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Use of oral immunosuppressive drugs in the treatment of atopic dermatitis in the Netherlands. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1336-42.
2. Roekevisch E, Schram ME, Leeflang MMG, et al. Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(2):825-27 e10.
3. Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, et al. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2018;178(6):1288-96.
4. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, et al. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(2):353-9.
5. Politiek K, van der Schaft J, Coenraads PJ, et al. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;174(1):201-3.
6. Thijs JL, Strickland I, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: Identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):730-7.
7. Mamtani MR, Thakre TP, Kalkonde MY, et al. A simple method to combine multiple molecular biomarkers for dichotomous diagnostic classification. *BMC Bioinformatics* 2006;7:442.

## SAMENVATTING

Constitutioneel eczeem (CE) is een veel voorkomende, chronische, inflammatoire aandoening die langdurige behandeling nodig heeft. Methotrexaat (MTX) wordt frequent off-label gebruikt voor de behandeling van patiënten met matig tot ernstig CE bij wie behandeling met orale immuno-suppressiva geïndiceerd is. Klinische studies hebben de effectiviteit van MTX aangetoond, echter in de dagelijkse praktijk moet de behandeling met MTX worden gestaakt bij circa 50% van de patiënten wegens bijwerkingen of ineffectiviteit. Op dit moment is het helaas niet mogelijk om vooraf de behandelrespons op MTX te voorspellen. Het doel van deze studie was om voorspellers te identificeren voor de klinische respons op MTX op basis van klinische patiëntkarakteristieken en op basis van serum biomarkers. In deze retrospectieve studie werden 78 CE-patiënten geïndiceerd als MTX-responder (60%) of MTX-non-responder (40%). Opvallend in de totale patiëntenpopulatie was de relatief gemiddelde hoge leeftijd (53 jaar, SD 15). In deze studie leek subcutane toediening van MTX de behandelrespons na 6 maanden gunstig te beïnvloeden. Bij de non-responders werden significant meer patiënten behandeld met prednison (50%) op het moment van start van behandeling met MTX in vergelijking tot de responders (20%) ( $p = 0,005$ ). Serum biomarkers werden gemeten bij 51 patiënten van wie 28 (55%) MTX-responders en 23 (45%) MTX-non-responders. Met behulp van een stapsgewijze, meervoudige regressieanalyse werd een prognostisch model ontwikkeld om de respons op MTX-behandeling te kunnen voorspellen. De serum biomarkercombinatie RANTES, MMP1, P-selectin en DKK1 kan respons op MTX voorspellen met een sensitiviteit van 79% en specificiteit van 83%. Gezien de introductie en ontwikkeling van diverse kostbare, doelgerichte therapieën voor de behandeling van CE zal het karakteriseren en stratificeren van CE-patiënten in de toekomst steeds belangrijker worden.

## TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – methotrexaat – biomarkers – gepersonaliseerde zorg

## SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a very common chronic inflammatory skin disease requiring long-term treatment. Methotrexate (MTX) is frequently used off-label in the treatment of patients with moderate to severe AD requiring systemic treatment. Clinical efficacy has been proven in previous studies, however in daily practice nearly half of the patients have to discontinue MTX treatment due to side effects or ineffectiveness. To date, it's unfortunately not possible to predict response to MTX treatment. The aim of this study was to identify predictors based on clinical characteristics and serum biomarkers for response to MTX treatment. In this retrospective study, 78 AD patients treated with MTX were classified as responder (60%) and non-responder (40%). An interesting finding of this study was the relatively high mean age of the total patient population (53 years, SD 15). Subcutaneous administration of MTX had a positive effect on the treatment response after 6 months of treatment. Among the MTX non-responders significantly more patients (50%) were treated with oral corticosteroids at the moment of starting MTX treatment compared to the MTX non-responders (20%) ( $p=0.005$ ). Biomarkers were measured in 51 patients of which 28 (55%) responders and 23 (45%) non responders. Using a stepwise, multivariate regression analysis, a discriminant function was developed to predict MTX treatment response. The combination of serum biomarker RANTES, MMP1, P-selectin and DKK1 was able to predict MTX treatment response, showing a predictive capacity with a sensitivity of 79% and specificity of 83%. As many new targeted therapies are currently developed and registered for the treatment of AD, prognostic models might lead to better identification of patients that can benefit from treatment and will lead to more personalized medicine.

## KEYWORDS

atopic dermatitis – methotrexate – biomarkers – personalized medicine

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Lieneke Ariëns

E-mail: l.f.m.ariens@umcutrecht.nl