

Combinatiebehandelingen voor psoriasis

C.I.M. Busard¹, Ph. I. Spuls²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Correspondentieadres:

Drs. C.I.M. Busard

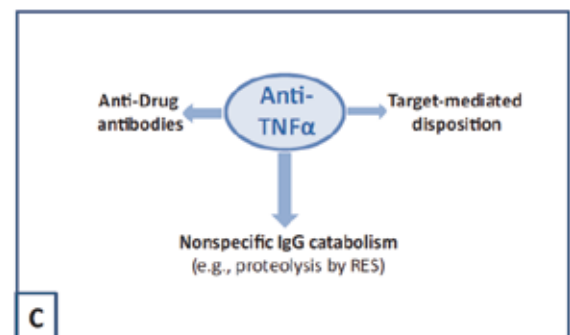
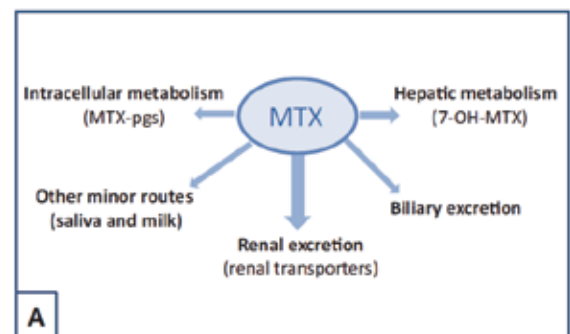
E-mail: c.i.busard@amc.uva.nl

Sinds de introductie in 2005 zijn er vijf biologicals geregistreerd voor de behandeling van psoriasis; TNF-antagonisten adalimumab, infliximab en etanercept, IL-17-remmer secukinumab en IL-12/23-remmer ustekinumab. De ontwikkeling van deze innovatieve therapieën is het resultaat van een toegenomen inzicht in de onderliggende moleculaire mechanismen en identificatie van specifieke pro-inflammatoire cytokines die de pathofysiologie van immuungemedieerde ziekten aandrijven.¹ De werking van biologicals is zeer specifiek, als zodanig geven zij een verminderd risico op non-target toxiciteit. Biologicals zijn doorgaans effectieve middelen waarbij het behalen van behandeldoelen als volledige remissie en PASI 90 mogelijk zijn.² Desondanks, behaalt een deel van de patiënten ook met biologicals geen gewenst effect (primaire non-responders) of geen aanhoudend effect na een initiële goede response (secondaire non-responders).³ Er zijn verschillende factoren geïdentificeerd die bijdragen aan deze primaire en secondaire non-response, waaronder de formatie van antistoffen, fluctuerende geneesmiddelenconcentraties en therapieontrouw.⁴ Onderzochte strategieën om primaire en secondaire non-response te voorkomen dan wel tegen te gaan omvatten behandelintensivering (dosis verhoging of interval verkorting), switch naar een middel met een ander werkingsmechanisme of toevoeging van immunosuppressiva of lichttherapie.^{5,7} In dit artikel zal de focus liggen op de laatstgenoemde strategie. Veronderstelde gunstige effecten van combinatiebehandeling zijn een verhoogde effectiviteit, snellere inductie van ziekteremissie en de mogelijkheid tot dosisreductie van afzonderlijke middelen met afname van toxiciteit en verbetering van verdraagbaarheid en therapietrouw.^{3,8} Bovendien zijn er aanwijzingen dat specifieke combinaties, de toevoeging van methotrexaat (MTX) aan een biological, een positieve invloed hebben op immunogeniciteit en

geneesmiddelenconcentraties. Aan de andere kant bestaat er theoretisch gezien een mogelijk verhoogd risico op infecties en carcinogenese ten gevolge van verhoogde immuunsuppressie. Gezien de werkingsmechanismen tussen immunomodulatoren en biologicals echter verschillend zijn en elkaar aanvullen, is het gecombineerde gebruik van deze geneesmiddelen farmacologisch rationeel (figuur 1).² Dit artikel geeft inzicht in de bestaande kennis op het gebied van combinatiebehandelingen, toepassing in de klinische praktijk en lopend onderzoek op dit gebied.

FARMACOKINETIEK EN COMEDICATIE

Combinatiebehandelingen worden reeds op grote schaal toegepast bij chronische ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis (RA). Gezien MTX fungeert als hoeksteen van de behandeling bij RA, worden biologicals doorgaans voorgeschreven in combinatie met MTX. Klinische studies hebben aangetoond dat de combinatie effectiever is dan



Figuur 1. Eliminatie van methotrexaat en anti-TNF α monoklonale antilichamen. Xu et al. *J Clin Pharmacol* 2015.

monotherapie met een biological en leidt tot een (dosisafhankelijke) afname van het aantal patiënten waarbij antistoffen worden gedetecteerd (figuur 2).^{2,9} Immunosuppressiva hebben niet alleen effect op de immunogeniciteit, maar onderdrukken ook de inflammatie, waardoor er minder ongebonden target en meer ongebonden medicijn is. In vergelijking met monotherapie zijn de medicijnconcentraties van biologicals hoger wanneer deze medicijnen worden gecombineerd met MTX (figuur 3).¹⁰ Binnen de gastro-enterologie blijkt eenzelfde synergetisch effect te bestaan tussen infliximab en azathioprine. Of dit effect ook waarneembaar is bij andere immunosuppressieve medicijnen dan MTX en azathioprine is nog niet onderzocht.²

BEWIJS VOOR COMBINATIEBEHANDELINGEN IN PSORIASIS

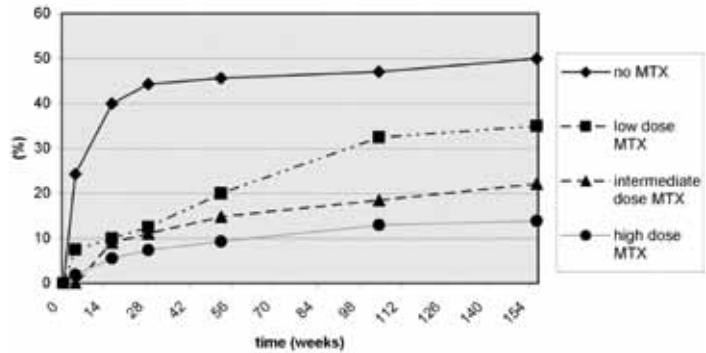
In de afgelopen drie decennia zijn er verschillende gerandomiseerde studies (RCTs) gepubliceerd op het gebied van combinatiebehandelingen voor psoriasis. De mate van bewijs voor combinaties is echter beperkt, met name als gevolg van matige methodologische kwaliteit, beperkte sample size en één RCT per combinatie met uitzondering van etanercept plus MTX. Combinatiebehandelingen kunnen worden onderverdeeld in de volgende categorieën.⁸

Combinatie van systemische therapie en lichttherapie
 Klinische studies laten enige toename in effectiviteit zien bij het toevoegen van lichttherapie aan de behandeling met MTX of biologicals (etanercept, ustekinumab en adalimumab). Er werden geen significante verschillen aangetoond in het aantal en type bijwerkingen.

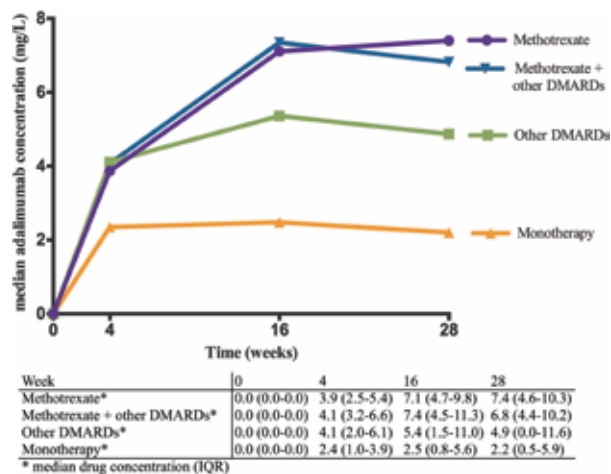
Combinatie van conventionele systemische therapie en biologicals

RCT-data op het gebied van conventionele systemische therapieën in combinatie met biologicals zijn beperkt tot etanercept plus MTX en etanercept plus acitretine. Etanercept plus MTX is onderzocht in twee onafhankelijke gerandomiseerde studies onder respectievelijk 478¹¹ en 60¹² patiënten (matige kwaliteit van bewijs op basis van GRADE-methodiek). In beide klinische studies werd een statistisch significante superieure verbetering in effectiviteit aangetoond voor combinatiebehandeling versus monotherapie op 12 en 24 weken. Het aantal bijwerkingen (in het bijzonder infecties) was hoger in de groepen met combinatiebehandeling in vergelijking met monotherapie. Deze bijwerkingen waren echter mild tot matig in ernst. Ernstige bijwerkingen waren weinig frequent en vergelijkbaar tussen beide groepen.

Vergelijkbare effectiviteit voor etanercept enkele dosis (een keer per week 50 mg) plus acitretine werd aangetoond in vergelijking met etanercept dubbele dosis (twee keer per week 50 mg) (lage kwaliteit van bewijs op basis van GRADE-methodiek). Er werd geen verschil gevonden in het aantal gerapporteerde bijwerkingen.¹³ Deze resultaten ondersteu-



Figuur 2. Het effect van methotrexaat als comedatie op anti-adalimumab antistof detectie in reumatoïde artritis. Kriekkaert et al. Ann Rheum Dis 2012.



Figuur 3. Het effect van methotrexaat als comedatie op adalimumab serum concentraties in reumatoïde artritis en psoriasis arthropathica. Vogelzang et al. Ann Rheum Dis 2015

nen de hypothese dat het toevoegen van een immunomodulator aan behandeling met een biological de potentie heeft doseringen te verlagen en daarmee kosten te besparen en het risico op toxiciteit te beperken.

Combinatie van verschillende conventionele systemische therapieën

Data op het gebied van combinaties van conventionele systemische therapieën zijn beperkt. Zes kleine klinische studies zijn beschreven (sulfasalazine plus pentoxifylline, acitretine plus pioglitazone hydrochloride, MTX plus bethamethason, acitretine plus calcitriol, sirolimus plus cyclosporine en etretinaat plus visolie) en tonen geen tot minimale verbeteringen op het behandelingseffect in vergelijking met monotherapie of een andere combinatiebehandeling (zeer lage kwaliteit van bewijs op basis van GRADE-methodiek).

KLINISCHE TOEPASSING

Ondanks de gelimiteerde data op het gebied van combinatiebehandelingen bij psoriasis worden combinatietherapieën voorgeschreven in de dagelijkse klinische praktijk. Uit een grootschalige pros-

pectieve cohortstudie verricht onder verschillende Europese registers aangesloten bij het PSONET-netwerk blijkt dit zowel te gaan om combinaties ondersteund door ten minste één klinische studie (MTX, acitretine en UVB) als om combinaties waarvoor enkel casestudies beschikbaar zijn (cyclosporine, fumaarzuur, PUVA en zelfs combinaties met verschillende biologicals).¹⁴⁻¹⁶ De combinatie van een biological met MTX wordt veruit het meest voorgeschreven.¹⁶ Frequent voorkomende redenen om te starten met een combinatiebehandeling in de klinische praktijk betreffen verminderde effectiviteit van monotherapie en de aanwezigheid van gewrichtsklachten.¹⁶ Ondanks dat data op het gebied van andere chronische ontstekingsziekten veel inzicht geven in de potentiële voordelen van combinatiebehandeling, kunnen deze resultaten niet direct worden geëxtrapoleerd naar psoriasis (beperkte externe validiteit). Psoriasispopulaties hebben andere eigenschappen (bijvoorbeeld obesitas, alcoholmisbruik, levertoxiciteit) waardoor patiënten mogelijk een groter risico lopen op bijwerkingen dan patiënten met andere inflammatoire ziekten. Huidige aanbevelingen in klinische richtlijnen zijn dan ook beperkt, en meer (langetermijn) data zijn nodig om de plek van combinaties binnen het behandelarsenaal van psoriasis vorm te geven.¹⁷

OPTIMAP-STUDIE

Om de wetenschappelijke basis voor combinatiebehandeling met biologicals en MTX bij psoriasis te vergroten loopt er momenteel een multicenter, gerandomiseerde studie (Academisch Medisch Centrum, Erasmus Medisch Centrum, Radboud Universitair Medisch Centrum) waarbij adalimumab plus MTX wordt vergeleken met adalimumab monotherapie.^{*18} Op basis van reeds bewezen correlaties tussen immunogeniciteit, geneesmiddelenconcentraties en klinische effectiviteit bij behandeling met adalimumab lijkt een positief effect van immunomodulerende comedicaatie aannemelijk.¹⁹ Data op het gebied van de optimale dosering MTX als comedicaatie zijn controversieel. Beschikbare data op het gebied van MTX monotherapie in psoriasis suggereren een dosisafhankelijk effect op MTX toxiciteit, voorts blijkt een lage dosis MTX (7, 5-10 mg) soms reeds afdoende voor een positief behandelresultaat.²⁰ De minimaal benodigde dosis MTX als comedicaatie is echter niet onderzocht. Het is mogelijk dat deze dosis afwijkt van de dosis bij MTX monotherapie. Binnen RA-populaties zijn recent enkele dosering studies verricht.²¹⁻²³ Deze resultaten duiden op een minimaal benodigde dosering van 8 mg per week, echter werd er geen verschil gevonden in effectiviteit en geneesmiddelenconcentraties tussen hogere doseringen van 10 en 20 mg. Ook met betrekking tot het moment van introductie van comedicaatie bestaat discussie. Ondanks dat is aangetoond dat het concomitant toevoegen van MTX aan de behandeling van een biological resulteert in hogere geneesmiddelconcentraties in RA, is tevens bekend dat het even duurt voordat maximaal far-

macokinetisch effect wordt bereikt.^{24,25} Het huidige label van adalimumab indiceert een verminderde klaring van adalimumab van 29% en 44% na een enkelvoudige en meervoudige dosis MTX respectievelijk.²⁶ Om bij aanvang het effect van MTX als comedicaatie optimaal te benutten, wordt het inzetten van MTX voor start van de biological overwogen. Voor de OPTIMAP-studie werd zodoende gekozen voor een dosering van 10 mg per week, gestart twee weken voor start van adalimumab. Ondanks dat een hogere dosering op basis van beschikbare data niet geïndiceerd lijkt, zijn aanvullende toekomstige studies nodig om het effect van verschillende doseringen en startmoment van MTX als comedicaatie in psoriasis te evalueren.

CONCLUSIE

Combinatietherapieën hebben de potentie om de behandeling van psoriasispatiënten te optimaliseren. Op basis van beschikbare data uit de literatuur lijkt combinatie van een biological met MTX het meest geschikt voor langetermijnbehandeling, echter kunnen andere combinaties (bijvoorbeeld het toevoegen van lichttherapie aan MTX of een biological) ook uitkomst bieden bij therapieresistente psoriasis patiënten. Naast een gunstig effect op het behandelresultaat kan het inzetten van een combinatiebehandeling leiden tot dosisreducties en daardoor tot kostenbesparingen. Om belangrijke aspecten van behandeling (dosering, moment van start comedicaatie, effect op de klinische response) en de plaats te bepalen die combinatiebehandelingen uiteindelijk zullen innemen in de behandeling van psoriasis is aanvullend onderzoek nodig.

*Voor deze studie zoeken we adalimumab-naïeve patiënten met matig tot ernstige psoriasis. Geschikte patiënten kunnen worden verwezen naar AMC, Erasmus MC en Radboudumc.

- AMC: onderzoeksteamhuidziekten@amc.uva.nl (Celine Busard)
- Erasmus MC: j.vanbezooijen@erasmusmc.nl (Sun-Jine van Bezooijen)
- Radboudumc: onderzoek@derma.umcn.nl (Juil van de Reek)

In het voorjaar van 2016 zullen het Amphia ziekenhuis (Breda) en Universitair Ziekenhuis Gent (Gent) worden toegevoegd als deelnemend centrum en starten met het rekruteren van patiënten.

LITERATUUR

1. Chan AC, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2010;10:301-16.
2. Xu Z, Davis HM, Zhou H. Clinical impact of concomitant immunomodulators on biologic therapy: Pharmacokinetics, immunogenicity, efficacy and safety. *J Clin Pharmacol* 2015;55 Suppl 3:S60-74.
3. Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:467-78.

4. Hsu L, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:949-58.
5. Lecluse LL, Groot M de, Bos JD, Spuls PI. Experience with biologics for psoriasis in daily practice: switching is worth a try. *Br J Dermatol* 2009;161:948-51.
6. Moots RJ, Mays R, Stephens J, Tarallo M. Burden of dose escalation with tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review of frequency and costs. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:737-45.
7. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One* 2012;7:e33486.
8. Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI. Combined use of systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA Dermatol* 2014;150:1213-20.
9. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1914-5.
10. Vogelzang EH, Pouw MF, Nurmohamed M, et al. Adalimumab trough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2015;74:474-5.
11. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2012;167:649-57.
12. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta dermato-venereologica* 2008;88:495-501.
13. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345-9.
14. Wilsmann-Theis D, Frambach Y, Philipp S, et al. Systemic antipsoriatic combination therapy with fumaric acid esters for plaque-type psoriasis: report on 17 cases. *Dermatology* 2015;230:119-27.
15. Gniadecki R, Bang B, Sand C. Combination of Anti-TNFalpha and Anti-IL12/23 Antibodies In Refractory Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Long-Term Case-Series Observational Study. *Br J Dermatol* 2015 Nov 1. Epub ahead of print.

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

SAMENVATTING

De introductie van innovatieve interventies hebben de behandeling van psoriasis in het afgelopen decennium sterk verbeterd. Gezien een suboptimaal effect van deze dure geneesmiddelen in een deel van de patiënten blijft er echter een noodzaak bestaan om de behandeling verder te optimaliseren. Het voorschrijven van combinatiebehandelingen is één van de strategieën die hiertoe aangewend worden. Naast een gunstig effect op het behandelings- en drug survival kan het inzetten van een combinatiebehandeling leiden tot dosisreducties en daardoor tot kostenbesparingen. Op basis van een recent uitgevoerd literatuuronderzoek laten we zien dat de huidige kwaliteit van bewijs voor combinatiebehandelingen in psoriasis beperkt is. Echter lijkt de potentie van combinatiebehandelingen groot met een positief effect op de klinische effectiviteit behaald met het merendeel van combinaties. Combinaties van biologicals of methotrexate (MTX) met UVB en biologicals met MTX of acitretine werden het meest uitvoerig onderzocht en kunnen reeds worden aanbevolen bij therapieresistente psoriasispatiënten. Beschikbare data op dit gebied vanuit andere chronische inflammatoire aandoeningen vormen een goede basis voor wetenschappelijk onderzoek. Om de kennis met betrekking tot de meest gangbare combinatie (biologisch met MTX) te vergroten loopt er momenteel op nationaal niveau een multicenter, gerandomiseerde studie (OPTIMAP) waarbij adalimumab met MTX wordt vergeleken met adalimumab monotherapie. De data verkregen uit dit onderzoek zullen een belangrijke bijdrage leveren aan het gebruik van combinatiebehandelingen in de klinische praktijk.

TREFWOORDEN

psoriasis – biologicals – combinatiebehandeling – methotrexate

SUMMARY

The introduction of innovative interventions has greatly improved psoriasis treatment in the past decade. As a result of suboptimal treatment results with these expensive drugs in a proportion of patients further optimization of treatment is desired. Initiation of combination therapy is one of the strategies used for this purpose. In addition to a beneficial effect on clinical response and drug survival, the use of combination therapy has the potential to reduce dosages of individual agents and might therefore be cost saving. Based on a recently performed systematic review we demonstrated that currently available evidence for combination therapy in psoriasis is limited. However, beneficial effects with tolerable safety profiles are suggested for the majority of combinations. Combinations of biologics or methotrexate with UVB and biologicals with methotrexate or acitretin have been most extensively investigated and can therefore already be recommended for therapy-resistant psoriasis patients. Available data from other chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis are useful to support scientific research in this field. To enhance currently available knowledge on most commonly prescribed combination therapy (biologic with methotrexate), a multicenter, randomized controlled trial comparing adalimumab with methotrexate with adalimumab monotherapy was developed and is currently recruiting patients. Data derived from this study will eventually play an important role in clinical practice.

KEYWORDS

psoriasis – biologics – combination therapy – methotrexate



GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Prof. dr. Ph.I. Spuls heeft gefungeerd als consult voor LEO Pharma, AbbVie, Anacor en Novartis en tevens independent research grants ontvangen van Schering Plough en LEO Pharma. Daarnaast is zij als principal investigator betrokken bij het uitvoeren van clinical trials voor vele farmaceutische bedrijven.