

ARTIKELN

Serumspiegel- en antistofbepaling bij biologicals voor psoriasis in de dermatologische dagelijkse praktijk

S.P. Menting¹, C.I.M. Busard¹, L.L.A. Lecluse², Ph.I. Spuls¹

¹ Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Bergman Clinics, Amsterdam en Rijswijk, en U-clinic, Amsterdam

Correspondentieadres:

S.P. Menting

E-mail: s.p.menting@amc.uva.nl

Sinds 2005 zijn er vijf verschillende biologicals geregistreerd voor de behandeling van psoriasis. De ontwikkeling van deze geneesmiddelen is gebaseerd op een toegenomen inzicht in de immunopathogenese van de ziekte waardoor specifieke targets voor behandeling zijn geïdentificeerd. Adalimumab, infliximab en etanercept grijpen aan op tumornecrosefactor- α (TNF), ustekinumab op interleukines 12 en 23 (IL-12/IL-23) en secukinumab op interleukine 17 (IL-17). Biologicals worden veelal toegepast na falen of bij contra-indicaties voor conventionele systemische behandelingen (methotrexaat, cyclosporine en fumaarzuur).¹ De kosten van een biological zijn echter aanzienlijk hoger dan die voor conventionele systemische behandelingen² wat het doelmatig inzetten van deze geneesmiddelen noodzakelijk maakt.

De klinische respons bij behandeling van patiënten met een biological in eenzelfde dosering varieert, mogelijk door een grote interindividuele variatie in serumspiegelconcentraties. De serumspiegelconcentratie in het bloed kan door verschillende factoren worden beïnvloed, onder andere door de ziekteactiviteit, de dosering van de biological en de vorming van antistoffen tegen de biological (immunogeniteit). Voor sommige biologicals is aangetoond dat er een duidelijke correlatie bestaat tussen klinische respons en de hoogte van de serumspiegel.³

Dit artikel geeft inzicht in de relevantie van serumspiegel- en antistofbepaling bij biologicals in de dagelijkse praktijk bij psoriasis.

MEETMETHODEN

Voor serumspiegelbepalingen van adalimumab, infliximab, etanercept en ustekinumab is diagnostiek beschikbaar voor commercieel gebruik (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assays* (ELISA) (onder andere Diagnostiek Sanquin, Amsterdam, <http://www.sanquin.nl/producten-diensten/diagnostiek/biologicals/>)). Voor secukinumab wordt gewerkt aan een ELISA, de verwachting is dat deze test in 2016 beschikbaar komt. Ook zijn er *dried blood spot assays* (DBA) in ontwikkeling, waarbij patiënten mogelijk zelf de serumspiegel kunnen meten.

Een ELISA meet enkel een 'vrije' biological; een biological waar geen antistoffen aan gebonden zijn. Het serum dient op gestandaardiseerde momenten afgenomen te worden, zodat resultaten onderling vergeleken kunnen worden, bijvoorbeeld vlak voor de volgende injectie, de zogenoemde dalspiegel. Ook antistoffen kunnen worden gemeten, dit gebeurt door middel van een radio-immunoassay. Dit antistoffen assay meet enkel antistoffen die niet aan een biological gebonden zijn. Daarom dient een antistofbepaling te worden verricht op een dalspiegel: complexvorming tussen medicijn en antistoffen zou anders kunnen leiden tot een fout-negatieve uitslag.

CORRELATIE TUSSEN SERUMSPIEGEL, ANTISTOFVORMING EN EFFECTIVITEIT

De serumspiegel kan onder andere beïnvloed worden door comediatie (immunosuppressiva), inflammatie (ziekteactiviteit, met andere woorden de hoeveelheid target, de hoeveelheid antigeen), therapie-

trouw, eigenschappen van het medicijn (dosering, halfwaardetijd, toedieningsvorm) en zoals hierboven genoemd, ook door antistoffen. Antistoffen binden aan het medicijn, daar waar anders het ontstekings-eiwit bindt, bijvoorbeeld TNF. Deze antistoffen worden bij een deel van de patiënten door het lichaam gevormd als reactie op het binnendringen van lichaamsvreemd eiwit (de biological). Doordat antistoffen aan de biological binden op de plaats waar anders het ontstekings-eiwit bindt, wordt het ontstekings-eiwit niet meer weggevangen, de biological is geneutraliseerd.

De mate waarin de aan- of afwezigheid van antistoffen en de serumconcentraties van het medicijn gecorreleerd zijn aan de klinische respons blijkt afhankelijk van het type biological. Bij psoriasis is voor adalimumab gebleken dat er een duidelijke correlatie bestaat tussen de klinische effectiviteit, serumspiegels en de mate van antistofvorming.^{4,5} Deze correlatie lijkt ook bij infliximab te bestaan.³ Voor etanercept is enkel bij reumatoïde artritis een correlatie gevonden tussen afgenomen effectiviteit en verlaagde serumspiegels.⁶ Bij psoriasis werd deze correlatie (in een kleine studie) niet gevonden.⁷ Echter de verlaging van de serumconcentratie kan bij etanercept niet verklaard worden door antistoffen. Bij etanercept lijkt er namelijk geen sprake te zijn van neutraliserende antistofvorming. Dit wordt mogelijk verklaard door het feit dat de sequentie van het TNF-bindend deel van etanercept lichaamseigen is, waardoor de vorming van neutraliserende antistoffen minder waarschijnlijk is. Voor ustekinumab werd er (nog) geen duidelijke correlatie gevonden tussen klinische effectiviteit, ustekinumab serumspiegel en antistofvorming.⁸ Mogelijk bestaat een dergelijke correlatie ook niet, daar IL-12 en IL-23 regulatoire cytokines zijn en geen effector cytokines zoals TNF. Er moet voor ustekinumab gezocht worden naar andere markers die een rol spelen in de farmacokinetiek, zoals een set serummarkers⁹ of HLA-Cw6.¹⁰ Voor secukinumab zijn nog geen onafhankelijke studies beschikbaar op dit gebied. In een grote farmaceutische studie wordt gerapporteerd dat antistofvorming tegen secukinumab zelden voorkomt en dat het de effectiviteit niet beïnvloedt.¹¹ Concluderend, lijkt er tot dusver alleen voor adalimumab en infliximab sprake te zijn van een correlatie tussen serumspiegel, antistofvorming en effectiviteit. De vraag is of het zinvol is om serumspiegels en/of antistofvorming te bepalen in de klinische praktijk. Beïnvloedt de uitkomst het klinisch handelen?

SERUMSPIEGEL- EN ANTISTOFBEPALINGEN IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

In de klinische praktijk wordt tegenwoordig bij afname van klinische effectiviteit regelmatig aanvullende diagnostiek verricht naar de vorming van antistoffen. Dit is in overeenstemming met de Nederlandse Richtlijn Psoriasis (2011). Hierin wordt genoemd dat bepaling van antistoffen kan worden overwogen

bij behandeling met adalimumab en infliximab in geval van primaire (er treedt geen effect op sinds start behandeling) of secundaire ineffectiviteit (eerder behaalde effectiviteit gaat verloren tijdens de behandeling) of bij het optreden van een infusie-reactie (alleen bij infliximab). Afhankelijk van de aan- of afwezigheid van antistoffen (in hoge of lage concentratie) al dan niet in combinatie met serumspiegel en wel of geen ineffectiviteit wordt een aanpassing van het beleid aanbevolen. Bijvoorbeeld, bij aanwezigheid van een lage concentratie antistoffen (met lage serumspiegel) en onvoldoende effectiviteit wordt geadviseerd de frequentie van toediening te intensiveren om zo de mogelijke antistofvorming te overrulen.

Er bestaat echter nog onvoldoende bewijs voor het baseren van klinisch handelen (bijvoorbeeld het intensiveren van de toedieningsfrequentie, het inzetten van een immunosuppressief middel zoals methotrexaat als comedicaatie of het switchen naar een andere biological) op antistof- en of serumspiegelconcentraties.

In een observationeel cohort¹⁷ onder reumatoïde-artritispatiënten, die werden behandeld met adalimumab en waarbij sommige patiënten vanwege afname van effectiviteit overgestapt zijn naar etanercept, bleek dat patiënten die faalden op adalimumab met daarbij een lage biological serumspiegel (vaak veroorzaakt door antistofvorming) beter reageerden op etanercept dan patiënten die faalden met daarbij een hoge biological serumspiegel. Verondersteld wordt dat het ontstekings-eiwit TNF mogelijk een minder grote rol speelt bij patiënten in deze laatste categorie. In deze laatste klinische situatie zou de uitkomst van de serumspiegelbepaling het klinisch handelen dus wel beïnvloeden.

TOEKOMST: THERAPEUTISCH ALGORITME?

Omdat de serumspiegel doorslaggevend blijkt voor de effectiviteit en antistofvorming maar een van de factoren is die de serumspiegel beïnvloedt, ligt de focus tegenwoordig op de serumspiegel en niet op antistofvorming. Zoals hierboven beschreven, zijn er aanwijzingen dat beleidsbepaling op basis van serumspiegelconcentraties nuttig is.

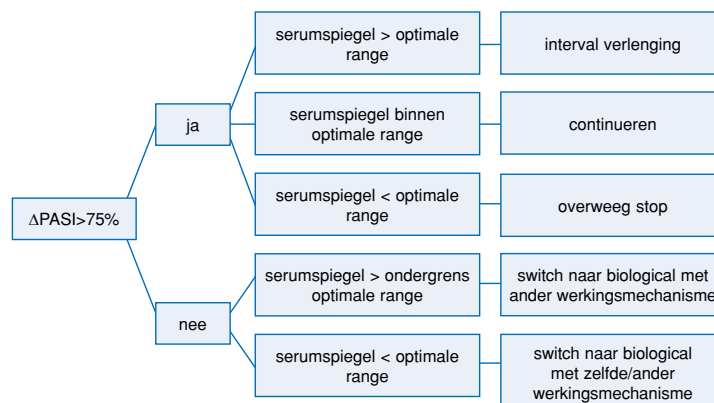
Mogelijk kan in de toekomst een therapeutisch algoritme op basis van serumspiegels worden gehanteerd voor biologicals waarbij een duidelijke correlatie tussen bestaat serumspiegel en effectiviteit. Deze correlatie is aangetoond voor adalimumab. De optimale serumspiegel van adalimumab is prospectief onderzocht (n=135) en vooralsnog vastgesteld op 3,51 mg/L tot 7 mg/L.¹² Een hypothetisch algoritme gebaseerd hierop is te zien in figuur 1. Bij reumatoïde artritis wordt door sommige reumatologen tegenwoordig al dosisreductie of intervalverkorting toegepast in de praktijk indien er remissie is bereikt. Bij aanhoudende remissie wordt de biological gestopt.

Bij patiënten met een goede effectiviteit bij een concentratie boven de optimale range valt geen verbetering van de effectiviteit te verwachten. Daarom zou in deze categorie patiënten dosisintervalverlenging of dosisverhoging kunnen worden toegepast. De verwachting is dat de concentratie binnen de optimale range komt te liggen. Bij patiënten met een goede effectiviteit waarbij de concentratie binnen de optimale range valt kan het dosisinterval gehandhaafd blijven. Bij patiënten met een goede effectiviteit met een suboptimale serumspiegel (bijvoorbeeld door antistoffen), kan overwogen worden om te stoppen, daar geen effect meer valt te verwachten van de biological en de ziekteactiviteit wellicht is afgenomen. Bij patiënten bij wie er sprake is van therapiefalen in combinatie met een serumspiegel binnen of boven de optimale range, kan worden overwogen te switchen naar een biological met een ander werkingsmechanisme, omdat bij deze patiënten de ziekte waarschijnlijk wordt gedreven door een ander target dan waar deze biological op ingrijpt. Bij patiënten bij wie er sprake is van therapiefalen in combinatie met een suboptimale spiegel zou kunnen worden geswitcht naar een biological met eenzelfde of ander werkingsmechanisme. Het moet worden benadrukt dat een dergelijk therapeutisch algoritme nog niet prospectief getest is.

FARMACOKINETIEK EN COMEDICATIE

Ook immunosuppressieve comedicaatie kan invloed hebben op de medicijnconcentraties en immunogeniciteit van biologicals. Uit grote trials bij patiënten met reumatoïde artritis blijkt dat methotrexaat de farmacokinetiek van TNF-blokkers beïnvloedt enerzijds via een effect op de immunogeniciteit en anderzijds door onderdrukking van inflammatie. De dosering methotrexaat die als comedicaatie wordt gebruikt lijkt van invloed te zijn op het percentage patiënten dat antistoffen ontwikkelt. Hoe hoger de dosering methotrexaat, des te lager het percentage patiënten dat positief testte voor antistoffen.¹³ Immunosuppressiva onderdrukken ook de inflammatie, waardoor er minder ongebonden target en meer ongebonden medicijn is. In vergelijking met monotherapie zijn de medicijnconcentraties van TNF-blokkers hoger wanneer deze medicijnen worden gecombineerd met methotrexaat.¹⁴

Of een dergelijk synergisme ook kan worden bereikt binnen de behandeling van psoriasis is (nog) niet onderzocht. Tot op heden zijn enkel twee gerandomiseerde klinische studies (RCT's) gepubliceerd op het gebied van een biological in combinatie met methotrexaat (beide combinaties betroffen etanercept + methotrexaat).¹⁵ In geen van beide studies is gerapporteerd over het effect van de toevoeging van methotrexaat op de immunogeniciteit van de biological (dit effect is waarschijnlijk ook te verwaarlozen daar er geen neutraliserende antistofvorming optreedt bij etanercept). Desondanks worden dergelijke combinatiebehandelingen meer en meer toegepast bij de behandeling van matig tot ernstige psoriasis. Om een wetenschappelijke basis te vor-



Figuur 1. Mogelijk toekomstig therapeutisch algoritme gebaseerd op Krieckaert et al.¹⁶ voor biologicals waarbij een duidelijke correlatie is tussen serumspiegel en effectiviteit.

men voor deze behandelingen loopt er momenteel een multicenter RCT op nationaal niveau waarbij de invloed op de farmacokinetiek van het toevoegen van methotrexaat aan de behandeling met adalimumab wordt onderzocht. Of er ook een dergelijke rol is weggelegd voor het toevoegen van andere immunosuppressiva aan de behandeling met biologicals is onbekend, en zal door middel van toekomstig onderzoek moeten worden uitgezocht.

CONCLUSIE

Een therapeutisch algoritme op basis van serumspiegels is voor geen enkele biological in een prospectieve studie onderzocht. Een beleid bepalen op basis van serumspiegels kan daarom nog niet geadviseerd worden voor de dagelijkse praktijk. Op basis van de huidige kennis op dit gebied heeft het monitoren van biologicals met behulp van serumspiegels wel de potentie om de behandeling van psoriasis in de toekomst te verbeteren. Natuurlijk kan nieuwsgierigheid naar reden van verlies aan effectiviteit reeds een reden zijn om een serumspiegelbepaling uit te laten voeren, houdt hierbij rekening met het kostenaspect.

LITERATUUR

1. Schmitt J, Rossumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014;170:274-303.
2. D'Souza LS, Payette MJ. Estimated cost efficacy of systemic treatments that are approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:589-98.
3. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Anti-drug Antibodies in Psoriasis: A Systematic Review. *Br J Dermatol* 2014;170:261-73.
4. Menting SP, Lumig PP van, Vries AC de, et al. Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow-up. *JAMA dermatology* 2014;150:130-6.

5. Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2010;146:127-32.
6. Jamnitski A, Kriekaert CL, Nurmohamed MT, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheumatic Dis* 2012;71:88-91.
7. Mahil SK, Arkir Z, Richards G, Lewis CM, Barker JN, Smith CH. Predicting treatment response in psoriasis using serum levels of adalimumab and etanercept: a single-centre, cohort study. *Br J Dermatol* 2013;169:306-13.
8. Menting SP, Reek JM van den, Baerveldt EM, et al. The correlation of clinical efficacy, serum trough levels and antidrug antibodies in ustekinumab-treated patients with psoriasis in a clinical-practice setting. *Br J Dermatol* 2015;173:855-7.
9. Onderdijk AJ, AS IJ, Menting SP, Baerveldt EM, Prens EP. Potential serum biomarkers of treatment response to ustekinumab in patients with psoriasis: a pilot study. *Br J Dermatol* 2015;173:1536-9.
10. Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol* 2013;169:458-63.
11. Klein U, Liang E, Vogel B, Kolbinger F, Bruin G, Lloyd P. Immunogenicity of the novel anti-IL-17A antibody, secukinumab, with intravenous and subcutaneous dosing regimens in healthy subjects and patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):630.
12. Menting SP, Coussens E, Pouw MF, et al. Developing a Therapeutic Range of Adalimumab Serum Concentrations in Management of Psoriasis: A Step Toward Personalized Treatment. *JAMA Dermatol* 2015;151:616-22.
13. Kriekaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheumatic Dis* 2012;71:1914-5.
14. 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 Rheumatic Dis* 2015;74:474-5.
15. 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.
16. Kriekaert CL, Nair SC, Nurmohamed MT, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. *Ann Rheumatic Dis* 2015;74:361-8.
17. Bartelds GM, Kriekaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *Jama*. 2011;305:1460-8.

SAMENVATTING

Biologicals zijn een effectieve maar kostbare behandeling voor psoriasis vulgaris. Dit maakt het doelmatig inzetten van deze geneesmiddelen noodzakelijk. De klinische respons bij behandeling van patiënten met een biological in eenzelfde dosering varieert, mogelijk door een grote inter-individuele variatie in serumspiegelconcentraties. De serumspiegelconcentratie in het bloed kan door verschillende factoren worden beïnvloed, onder andere door het verschil in ziekteactiviteit, de dosering van de biological en de vorming van antistoffen tegen de biological (immunogeniciteit). Alleen voor adalimumab en infliximab lijkt tot dusver sprake te zijn van een correlatie tussen serumspiegel en effectiviteit. Voor het bepalen van een beleid op basis van de serumspiegel (intensiveren van de toedieningsfrequentie, het switchen naar een andere biological of het inzetten van een immunosuppressief middel zoals methotrexaat als comedicaatie) bestaat tot op heden nog onvoldoende bewijs. In de toekomst kan een therapeutisch algoritme op basis van serumspiegels mogelijk worden ingezet om de behandeling met biologicals waarbij een duidelijke correlatie bestaat tussen serumspiegel en effectiviteit te optimaliseren.

TREFWOORDEN

psoriasis – biologicals – serumspiegel – antistof

SUMMARY

Biologicals are an effective but costly treatment for plaque type psoriasis. This makes the efficient use of these drugs a necessity. Clinical response in patients treated with the same dose of a biological varies, possibly due to a large inter-individual variation in drug serum levels in the blood. Serum levels can be affected by several factors, for example, by the dosage of the biological and the formation of antibodies against the biological (immunogenicity). For adalimumab and infliximab a correlation appears to exist between drug serum levels and effectiveness. There is insufficient evidence for a therapeutic algorithm based on serum levels (e.g. intensifying dosing frequency, switching to a different biological or adding immunosuppressive therapy like methotrexate as a co-medication). Possibly in the future, a therapeutic algorithm based on serum levels can be developed for biologicals where a clear correlation exists between serum levels and effectiveness.

KEYWORDS

psoriasis – biologicals – drug levels – antibodies

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Spuls: consultancies voor LEO Pharma, AbbVie, Anacor en Novartis, independent research grants van Schering Plough en LEO Pharma, betrokken bij het uitvoeren van klinische studies voor vele farmaceutische bedrijven.