



Weinig bewijs voor de aanbeveling van routinematig laboratoriumonderzoek in de follow-up bij gebruik van TNF-alfaremmers of ustekinumab voor psoriasis

C.J. de Jonge¹, M.B.A. van Doorn², R.I.F. van der Waal³

In de richtlijn Psoriasis uit 2017 wordt geadviseerd om bij patiënten met een biologic iedere 3-6 maanden laboratoriumonderzoek te verrichten, met daarbij de kanttekening dat mogelijk niet iedere test voor iedere patiënt zinvol zou zijn. In de huidige richtlijn Verantwoord gebruik biologics worden geen uitspraken gedaan over de aan te bevelen frequentie van monitoring door middel van laboratoriumcontroles bij het gebruik van biologics. Deze verschillende en multi-interpretabele richtlijnen leiden tot verwarring en verschillend beleid in verschillende dermatologische centra. Deze CAT* laat zien dat goede onderbouwing ontbreekt voor de aanbeveling van routinematige laboratoriumscreening in de follow-up van gezonde psoriasispatiënten die TNF-alfaremmers of ustekinumab gebruiken.

Steeds vaker vindt er bij patiënten met ernstige psoriasis langdurige behandeling plaats met biologics. [1] De fabrikanten van deze biologics adverteren met het feit dat deze medicatie een beter veiligheidsprofiel kent dan andere vormen van systemische medicatie en dat er tijdens het gebruik geen of nauwelijks laboratoriumonderzoek nodig zou zijn. [2] In de richtlijn *Verantwoord gebruik biologics* wordt geen uitspraak gedaan over de noodzaak van routinematig laboratoriumonderzoek bij psoriasispatiënten. [3] De huidige richtlijn *Psoriasis* van de NVDV adviseert om bij patiënten, behandeld met een biologic, iedere 3-6 maanden laboratoriumonderzoek te verrichten (bloedbeeld, leverenzymen (ALAT, γ GT) en serumkreatinine). [4] Echter onder de betreffende tabel staat de kanttekening dat mogelijk niet iedere test voor elke patiënt zinvol zou zijn. Deze multi-interpretabele adviezen leiden tot verwarring en een inconsistent beleid in de verschillende dermatologische centra. In een review uit 2015 concludeerde men dat er te weinig bewijs is om voor of tegen routinematig laboratoriumonderzoek te pleiten in de follow-up van het gebruik van TNF-alfaremmers en ustekinumab. [5] In een retrospectieve cohortstudie uit 2017 concludeerden de onderzoekers dat routinematig laboratoriumonderzoek onnodig is gedurende langetermijnbehandeling met adalimumab, etanercept en ustekinumab. [6]

De huidige adviezen in de richtlijn *Psoriasis* van de NVDV zijn gebaseerd op de internationale richtlijnen en zijn ongetwijfeld bedoeld om patiënten te beschermen, maar leiden in de praktijk tot routinematig invasief onderzoek en extra tijdsbelasting voor patiënten. Dat leidt tot onnodige kosten voor zorg en maatschappij. De vraag is of dit invasief onderzoek terecht gebeurt.

Het doel van deze CAT is te onderzoeken of het langdurig gebruik van biologics bij psoriasispatiënten zonder pre-existente lever-, nier- of bloedbeeldproblematiek leidt tot bevindingen bij routinematig laboratoriumonderzoek die consequenties hebben voor de patiënt. Hierbij hebben we zowel TNF-alfaremmers als ustekinumab (anti-IL-12/IL-23), secukinumab (anti-IL-17) als de nieuwere generatie anti-IL-17 en anti-IL-23 biologics geïnccludeerd in de zoekstrategie.

METHODE

Zoekstrategie

Zowel in PubMed als Embase is gezocht naar artikelen tot 24 december 2019, waarbij wij de zoektermen refererend aan 'biologics', 'monitoring' en 'psoriasis' met elkaar combineerden (tabel 1). Na ontdebellen werden titel en abstract gescreend op in- en exclusiecriteria.

In- en exclusiecriteria

Inclusie gebeurde als de onderzoekspopulatie grotendeels bestond uit volwassen patiënten zonder bekende nier- of leverfunctiestoornis of -pathologie (zoals bijvoorbeeld hepatitis B en C) en zonder bekende bloedbeeldafwijkingen voorafgaand aan de behandeling met biologics. Als uitkomstmaat moesten bloedbeeldafwijkingen, nierfunctiestoornissen of leverfunctiestoornissen beschreven staan. Type studies die werden geïnccludeerd, waren systematische reviews en meta-analyses, randomized controlled trials, cohortstudies en case-control studies.

Exclusie gebeurde bij studies die uitsluitend patiënten inclueerden met pre-existente bloedbeeldafwijkingen, of functiestoornissen/pathologie van nieren of lever. Dat gebeurde ook met studies waarin mogelijke confounders als comorbiditeit

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie & Allergologie, UMC Utrecht (destijds aios dermatologie Tergooi MC, Hilversum)

² Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, Tergooi MC, Hilversum

of comedicaatie onbenoemd bleven en waarvoor niet werd gecorrigeerd. Buiten beeld bleven dierstudies, studies met een taal anders dan Nederlands of Engels, 'narrative' reviews, casereports, caseseries en expert opinion artikelen.

Datacollectie

Auteur, jaar van publicatie, land van de studie, type studie, type biologic, de follow-up duur, beoogde uitkomstmaten en resultaten van alle studies legden wij vast.

RESULTATEN

Studieselectie

Onze zoekstrategie in Pubmed en Embase leverde 2007 hits op (tabel 1). Na ontdebelling en screening van titel en abstract resteerden 135 artikelen voor verdere analyse. Na screening van de artikelen op in- en exclusiecriteria en het checken van referenties bleven er acht artikelen over voor verdere analyse. Twee van deze acht artikelen betroffen systematische reviews met bijbehorende meta-analyse, respectievelijk uit 2008 en 2015. Omdat in deze reviews tevens onze gevonden artikelen stonden beschreven, zullen wij deze twee reviews in deze CAT niet afzonderlijk bespreken.

Studiekenmerken

Alle patiënten in de onderzochte studies waren bekend met psoriasis (n=6.210), en een deel van deze populatie had daarnaast artritis psoriatica (n=164). (tabel 2, zie pagina 32)

Tabel 1. Zoekstrategie.

| PubMed |
|---|
| ((Biologic therap*[Title/Abstract] OR "Anti-tumor necrosis factor"[Title/Abstract] OR "Tumor necrosis factor"[Title/Abstract] OR Anti-TNF[Title/Abstract] OR "anti TNF"[Title/Abstract] OR TNF inhibit*[Title/Abstract] OR Tumor necrosis factor inhibit*[Title/Abstract] OR Anti-interleukin-17[Title/Abstract] OR Anti-interleukin-12[Title/Abstract] OR Anti-interleukin-23[Title/Abstract] OR "Anti IL-17"[Title/Abstract] OR "Anti IL-12"[Title/Abstract] OR "Anti IL-23"[Title/Abstract] OR Interleukin-17 inhibit*[Title/Abstract] OR Interleukin-12 inhibit*[Title/Abstract] OR Interleukin-23 Inhibit*[Title/Abstract] OR IL-17 inhibit*[Title/Abstract] OR IL-12 inhibit*[Title/Abstract] OR IL-23 inhibit*[Title/Abstract] OR "biologic DMARDS"[Title/Abstract] OR bDMARDS[Title/Abstract] OR Etanercept[Title/Abstract] OR Infliximab[Title/Abstract] OR Adalimumab[Title/Abstract] OR Certolizumab[Title/Abstract] OR Golimumab[Title/Abstract] OR Ustekinumab[Title/Abstract] OR Secukinumab[Title/Abstract] OR Brodalumab[Title/Abstract] OR Ixekizumab[Title/Abstract] OR Guselkumab[Title/Abstract]) AND (Monitoring[Title/Abstract] OR Test*[Title/Abstract] OR Follow up[Title/Abstract] OR Laboratory*[Title/Abstract]) AND (Psoriasis[Title/Abstract]) |
| Embase |
| ('biologic therap':ti,ab OR 'anti-tumor necrosis factor':ti,ab OR 'tumor necrosis factor':ti,ab OR 'anti tnf':ti,ab OR 'tnf inhibit*':ti,ab OR 'tumor necrosis factor inhibit*':ti,ab OR anti-interleukin-17:ti,ab OR anti-interleukin-12:ti,ab OR anti-interleukin-23:ti,ab OR 'anti IL-17':ti,ab OR 'anti IL-12':ti,ab OR 'anti IL-23':ti,ab OR 'interleukin-17 inhibit*':ti,ab OR 'interleukin-12 inhibit*':ti,ab OR 'interleukin-23 inhibit*':ti,ab OR il-17 inhibit*':ti,ab OR il-12 inhibit*':ti,ab OR il-23 inhibit*':ti,ab OR 'biologic dmards':ti,ab OR bdmards:ti,ab OR etanercept:ti,ab OR infliximab:ti,ab OR adalimumab:ti,ab OR certolizumab:ti,ab OR golimumab:ti,ab OR ustekinumab:ti,ab OR secukinumab:ti,ab OR brodalumab:ti,ab OR ixekizumab:ti,ab OR guselkumab:ti,ab) AND (monitoring:ti,ab OR test*:ti,ab OR follow up:ti,ab OR laboratory*:ti,ab) AND (psoriasis:ti,ab) |

Ti, Titel; Ab, Abstract

In alle zes studies werden TNF-alfaremmers onderzocht, waarbij enkele studies daarnaast een aantal patiënten met efalizumab includeerden. [8,9,10] Dit middel, een monoklonaal antilichaam dat gericht is tegen CD11a, werd in 2009 teruggetrokken in verband met een verhoogd risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie. Eén studie includeerde daarnaast het tegen IL-12 en IL-23-gerichte ustekinumab. [6] In geen van de studies onderzocht men anti-IL-17 of anti-IL-23 biologics. De studies van Hoffman et al. en van Van Lümg et al. hanteerden als uitkomstmaat het aantal patiënten met ernstige laboratoriumafwijkingen, zoals gedefinieerd volgens de CTCAE-criteria (Common Terminology Criteria for Adverse Events) graad 3 of 4 (tabel 3). [6,7] De overige studies hanteerden zelfontworpen uitkomstmaten zoals een significante toe- of afname van de onderzochte laboratoriumparameters. De follow-up duur in de studies varieerde van enkele weken tot enkele jaren per biologic. Zie tabel 2 voor de duur van de follow-up per studie.

Resultaten studies

De studie van Van Lümg et al. liet een incidentie van graad 3 en/of graad 4 laboratoriumafwijkingen zien bij 26% van de met etanercept behandelde patiënten en 14% van de met adalimumab behandelde patiënten. [7] Deze laboratoriumafwijkingen bleken grotendeels niet gerelateerd aan het gebruik van de biologic. De gevonden afwijkingen waren al pre-existent aanwezig, van voorbijgaande aard, gerelateerd aan comorbiditeit of gelijktijdig gebruik van methotrexaat. Bij geen enkele patiënt leidden de gevonden laboratoriumafwijkingen tot het staken van de behandeling. De auteurs concluderen dat deze bevindingen de noodzaak van routinematig laboratoriumonderzoek in patiënten met etanercept en adalimumab niet ondersteunen. Een vergelijkbare conclusie werd getrokken uit de studie van Hoffman et al. over de biologics adalimumab, etanercept en ustekinumab. [6]

De studie van Brunasso et al. liet een geïsoleerde trombocytopenie zien bij 5,97% van de patiënten die de TNF-alfaremmers etanercept of infliximab gebruikten binnen het eerste jaar na start van het biologic. [10] Chen et al. bekeken, binnen een groter cohort patiënten, het optreden van trombocytopenie bij patiënten met adalimumab, infliximab, etanercept en efalizumab. Zij vonden daarentegen geen enkele patiënt met

Tabel 3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03.

| | Graad 3 | Graad 4 |
|---------------------------------------|----------------------------|---------------------|
| Hemoglobine (mmol/L) | (♂ = ♀) ≤ 4.9-4.0 | (♂ = ♀) ≤ 4.0 |
| Leukocytose (*10 ⁹ /L) | ≥ 17.0-20.0 | ≥ 20.0 |
| Leukocytopenie (*10 ⁹ /L) | ≤ 2.0-1.0 | ≤ 1.0 |
| Lymfocytose (%) | ≥ 50-55 | ≥ 55 |
| Lymfocytopenie (%) | ≤ 10-5 | ≤ 5 |
| Creatinine (µmol/L) | ♂ ≥ 330-660 ♀ ≥ 270-540 | ♂ ≥ 660 ♀ ≥ 540 |
| Alanine aminotransferase (ALAT) (U/L) | ≥ 225-899 | ≥ 900 |
| γ-Glutamyl transferase (γ-GT) (U/L) | ♂ ≥ 250-999 ♀ ≥ 175-699 | ♂ ≥ 1000 ♀ ≥ 700 |

een trombocytopenie en concludeerden dat deze bevinding zeldzaam is. [9]

De studie van Gisoni et al. gaf een significante toename te zien van triglyceriden bij gebruik van efalizumab en etanercept, en een significante stijging van ASAT en ALAT (OR resp. 1.87 en 1.74) binnen 16 weken na start van infliximab. [8] Hierbij was geen sprake van het gebruik van comedicaatie zoals methotrexaat. In de studie van Melgaço [11] werd ook een significante toename van ASAT en ALAT gezien bij patiënten die infliximab gebruikten en daarbij een acute hepatitis doormaakten. Er kon geen relatie worden gelegd tussen infliximab en de hepatitis omdat deze patiënten ook tegelijkertijd isonia-

zide gebruikten als tuberculose profylaxe, hetgeen een potentieel hepatotoxisch medicijn is.

De studie van Melgaço toonde geen afwijkingen in de creatinineklaring tijdens het gebruik van infliximab, adalimumab en etanercept. [11] Deze bevinding werd ondersteund door de andere studies.

DISCUSSIE

In deze CAT hebben we laten zien dat goede onderbouwing ontbreekt voor routinematige laboratoriumscreening in de follow-up van gezonde psoriasispatiënten die TNF-alfaremmers of ustekinumab gebruiken. Enkele nuancerende kant-

Tabel 2. Studiekarakteristieken en resultaten.

| | Soort patiënten (N) | Behandel- episode biologisch (N) | Duur follow- up | Uitkomstmaat | Relevante resultaten | Discussie |
|--|--|---|---|--|---|---|
| Hoffman et al. 2017 Duitsland Retrospectief cohort | Psoriasis (199) - waarvan 92 met artritis psoriatica | Adalimumab (113) Etanercept (63) Ustekinumab (23) | 340 pj* | CTCAE LAE III- IV** | 15 CTCAE III-IV (8%) in 2 gevallen leidend tot aanpassing biologische therapie (één pre-existente hemochromatose en één nieuw hepatocarcinoom) | Retrospectieve studie (selectiebias) |
| Melgaço et al. 2013 Brazilië Prospectief cohort | Psoriasis (15) | Adalimumab (3) Infliximab (6) Etanercept (6) | Onbekend | Niet beschreven | Geen significante verandering in creatinine klaring Toename van AST en ALT bij patiënten met infliximab | - Kleine onderzoekspopulatie - Geen follow-up duur beschreven - Infliximab patiënten ook hepatotoxische comedicaatie (isoniazide) |
| Gisoni et al. 2013 Italië Prospectief cohort | Psoriasis (10.539) waarvan met biologisch (5554) | Adalimumab (228) Infliximab (898) Efalizumab (1402) Etanercept (3026) | 16 weken per biologisch | Significante variatie LDL, triglyceriden, ASAT, ALAT en creatinine in week 8 en 16 | Significante toename triglyceriden in efalizumab en etanercept patiënten ASAT en ALAT toename bij infliximab patiënten | - Korte follow-up (16 weken) - Verschillende laboratoria (mogelijke variatie labwaarden) |
| Van Lümig et al. 2011 Nederland Prospectief cohort | Psoriasis (162) - waarvan 46 met artritis psoriatica | Adalimumab (155) Etanercept (58) | Adalimumab (54 pj) Etanercept (316 pj) | Primair: Aantal patiënten (%) met CTCAE LAE III-IV Secundair: - Significante labafwijkingen - Stoppen door bijwerkingen | CTCAE LAE III-IV: - Adalimumab (14%) - Etanercept (26%) Geen enkele patiënt moest stoppen door laboratoriumafwijkingen, bij 2 patiënten leidde dit tot een tijdelijke onderbreking | Sterk punt: dagelijkse praktijk |
| Chen et al. 2011 Verenigde Staten Retrospectief cohort | Psoriasis (187) | Adalimumab (143) Infliximab (81) Etanercept (43) Efalizumab (13) | Gemiddeld 135 weken (10-382 weken) | Trombocytopenie (afname trombocyten <50*10 ⁹ /L) | Geen trombocytopenie 2 patiënten <100*10 ⁹ /L waarbij in beide gevallen herstel zonder staken biologisch | Retrospectieve studie (selectiebias) |
| Brunasso et al. 2009 Italië en Oostenrijk Retrospectief cohort | Psoriasis (93) waarvan 26 met artritis psoriatica | Totaal (118) waarvan 67 met anti TNF- alfa Adalimumab (2) Infliximab (26) Efalizumab (51) Etanercept (39) | Gemiddeld 128 weken pp | Trombocytopenie (afname trombocyten <50*10 ⁹ /L) | Trombocytopenie bij 4/67 patiënten met een anti-TNFalfa-remmer: - 1 etanercept, 3 infliximab - Allen in eerste jaar na start - Allen reversibel na staken therapie | - Retrospectieve studie (selectiebias) - Laag aantal TNF-alfa patiënten |

* persoonsjaren.

** CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (zie tabel 3)

tekeningen zijn hierbij op zijn plaats.

Het belangrijkste kritiekpunt is dat de geselecteerde studies cohorten betroffen met heterogene populaties en heterogene uitkomstmaten. Het retrospectieve aspect leidt tot een mogelijke selectiebias en de heterogeniteit van de studies zorgt ervoor dat de resultaten onderling slecht te vergelijken zijn. Het uitvoeren van een meta-analyse bleek hierdoor niet mogelijk. Slechts twee studies bleken specifiek te zijn ontworpen om te beoordelen welke monitoring relevant was. [6,7] Van deze twee studies werd de studie van Van Lümig et al. gesponsord door Wyeth Pharmaceuticals. Al schrijven de auteurs dat deze sponsoring geen rol speelde in de opzet en uitvoering van de studie, het verdere proces van dataverzameling en -management alsook het schrijven van het manuscript. [7] De follow-up in de genoemde studies varieerde van enkele weken tot enkele jaren per biologic. De studie van Gisondi et al. met de grootste studiepopulatie hanteerde een follow-up duur van slechts 16 weken per biologic. In de studie van Brunasso et al. werd slechts de gemiddelde follow-up duur in persoonsjaren per biologic beschreven. [10] In de studie van Melgaço et al. werd de follow-up duur niet expliciet vermeld. [11] De studies van Hoffman en Van Lümig et al. behelsden een gemiddelde follow-up duur van 1,5-2 jaar. [6,7]

Bewijs omtrent de langetermijnresultaten van routinematig laboratoriumonderzoek is derhalve beperkt. Er is daarom behoefte aan meer prospectief onderzoek met real-life data om regelmatige monitoring te rechtvaardigen dan wel te weerleggen. Dit geldt ook voor de IL-12/IL-23 inhibitor (ustekinumab) en de nieuwere generaties anti-IL-17 en anti-IL-23 biologics die pas sinds enkele jaren bij psoriasis worden voorgeschreven en waarvan data nu nog ontbreken.

De momenteel beschikbare data laten zien dat behandeling met een TNF-alfaremmers bij gezonde psoriasispatiënten niet zo frequent zou hoeven te worden gemonitord via laboratoriumonderzoek als de huidige NVDV-richtlijn *Psoriasis* adviseert.

Vanwege het ontbreken van enige onderbouwing voor het verrichten van routinematig laboratorium onderzoek voor de andere (IL-12/IL-23 en anti-IL-17 inhibitoren) biologics, is ons advies om ook hier de frequentie niet onnodig hoog te houden. Gezien de in de onderzochte studies licht tegenstrijdige bevindingen van afwijkende laboratoriumparameters in de eerste maanden tot een jaar na start van het gebruik, zou men bijvoorbeeld kunnen kiezen voor het slechts na drie en zes maanden na start van het biologic routinematig screenen op afwijkende bloedwaarden. Dit zou al een grote reductie beteken van invasief onderzoek en tijdbelasting voor de patiënt ten opzichte van de huidige gehanteerde frequentie. Daarnaast kan deze verandering in beleid leiden tot een cumulatieve, aanzienlijke kostenreductie voor de zorg en dus ook voor de maatschappij. Hiermee bedoelen wij zowel de kosten voor de laboratoriumbepaling zelf en het (telefonische) consult bij de arts, als de kosten voor het arbeidsverzuim van de patiënt voor het laten uitvoeren van het betreffende onderzoek. In het huidige zorgklimaat, gekenmerkt door de aandacht voor gepast gebruik van de beschikbare middelen alsmede zinnige en zuinige zorg, zou dit een passende ontwikkeling zijn.

Concluderend is er op dit moment geen goede onderbouwing voor het routinematig uitvoeren van laboratoriumonderzoek bij gezonde psoriasispatiënten die een biologic gebruiken. Dit wil echter niet zeggen dat follow-up door middel van laboratoriumonderzoek volledig verlaten kan worden. Het blijft van belang om per individu een beslissing te nemen, met inachtneming van de voorgeschiedenis, comorbiditeit en comedatie.

* CAT staat voor 'critically appraised topic': een systematische beschrijving van de literatuur over een bepaald onderwerp.

De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

LEERPUNTEN

- De huidige richtlijn *Psoriasis* adviseert om bij het gebruik van een biologic iedere 3-6 maanden laboratoriumonderzoek te verrichten.
- Deze CAT onderzoekt of het gebruik van biologics bij psoriasispatiënten zonder bekende pre-existente bloedbeeld-, lever- en nierproblematiek leidt tot laboratoriumbevindingen die klinische consequenties hebben voor de patiënt.
- Er zijn weinig studies verricht naar de relevantie van monitoring.
- Er is weinig bewijs is voor de aanbeveling van routinematige laboratoriumscreening in de follow-up van gezonde psoriasis patiënten die een TNF-alfa remmer of ustekinumab gebruiken.
- Het blijft belangrijk om de meerwaarde van laboratorium-

onderzoek af te wegen voor de individuele psoriasis patiënt, met inachtneming van voorgeschiedenis, comorbiditeit en comedatie.

TREFWOORDEN

psoriasis – monitoring – biologic – TNF-alfaremmers – laboratoriumonderzoek

KEYWORDS

psoriasis – monitoring – biologic – TNF-alpha inhibitor – laboratory test

(Financiële) belangenverstrengeling
Geen belangenverstrengeling gemeld.

CORRESPONDENTIEADRES

Els de Jonge

E-mail: c.j.dejonge-3@umcutrecht.nl