

PROEFSCHRIFT

De behandeling van psoriasis op maat: naar een veiliger en effectievere systemische behandeling

S.P Menting

Aios, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
Stef Menting
E-mail: s.p.menting@amc.uva.nl*

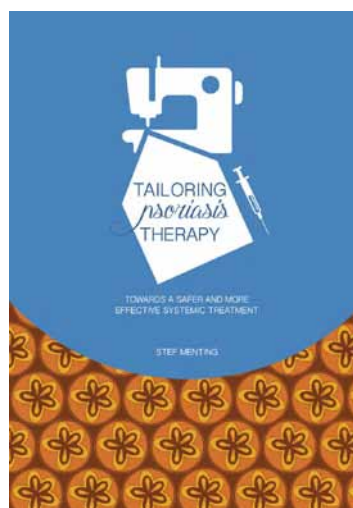
Op 16 december 2016 promoveerde Stef Menting aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift *Tailoring psoriasis therapy: Towards a safer and more effective systemic treatment*. Zijn promotoren waren prof. dr. Ph.I. Spuls en prof. dr. M.A. de Rie, zijn copromotor was dr. L. Hooft.

Dit proefschrift richt zich op de behandeling van psoriasis vulgaris met methotrexaat en biologicals. Het doel is om bestaande behandelingen te optimaliseren. In het eerste deel onderzoeken we de veiligheid en effectiviteit van de behandeling met methotrexaat en biologicals van psoriasis in de dagelijkse praktijk. In het tweede deel richten we ons op het optimaliseren van de behandelingen met methotrexaat en biologicals.

HOOFDSTUK 1

De algemene introductie in hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de geschiedenis, epidemiologie, comorbiditeiten, klinische kenmerken en de pathogenese van psoriasis. Het biedt ook een compleet overzicht van de behandeling van psoriasis vanuit een historisch perspectief.

Vanwege het verschil in patiëntenpopulatie en behandelomgeving tussen gerandomiseerd vergelijkend onderzoek en praktijk, is er een verschil in veiligheid en werkzaamheid van medicijnen tussen deze situaties. Voordat we overgaan op het optimaliseren van bestaande behandelingen zullen we ons eerst concentreren op het waarnemen van de veiligheid en effectiviteit van biologicals en methotrexaat in de dagelijkse praktijk in hoofdstuk 2.



Cover proefschrift.

HOOFDSTUK 2

In hoofdstuk 2a analyseren we het register van de afdeling Dermatologie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Dit register bevat alle opeenvolgende patiënten behandeld voor psoriasis met anti-TNF- α (etanercept, adalimumab, infliximab) en ustekinumab, sinds januari 2005. De patiënten werden verdeeld in een groep naïef of niet-naïef voor behandeling met biologicals. Drugsurvival (het aantal patiënten dat nog behandeld wordt met een bepaald medicijn op een tijdstip) verschilde niet significant voor naïeve behandelingsperiodes tussen de biologicals (etanercept 85% tot 64%, adalimumab 77% tot 77%, infliximab 75% tot 75% voor jaar 1-4), of voor niet-naïeve behandelingsperiodes (etanercept 86% tot 42%, adalimumab 84% tot 56%, infliximab 68% tot 43% voor jaar 1-4; ustekinumab 84% tot 57% voor jaar 1 tot 3). De naïeve groep toonde betere drugsurvival en PASI 75-respons (een 75% verbetering gemeten in PASI vergeleken met de start van het medicijn) op week 12, maar het verschil was niet significant. Een vergelijkbare verbetering van de gemiddelde Δ PASI en

Δ Skindex-29 werd waargenomen op week 12 en 52 voor alle biologicals in beide groepen, ook hier werd geen significant verschil waargenomen tussen de groepen. We concludeerden dat er geen significant verschil in drugsurvival, gemiddelde Δ PASI- of Skindex-29-respons op week 12 of 52 tussen de biologicals of tussen de naïeve en niet-naïeve groepen gevonden werd.

In de dagelijkse praktijk wordt geopperd dat non-melanoma huidkanker (NMCS) een bijwerking is van anti-TNF- α -behandeling. In hoofdstuk 2b analyseren we gegevens van de afdeling Dermatologie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam en de afdelingen Dermatologie en Reumatologie van het Radboudumc in Nijmegen. De incidentie van NMCS bij patiënten behandeld met anti-TNF- α werd vergeleken tussen psoriasis- en reumatoïdeartritispatiënten. Het doel was om te onderzoeken of er een verschil was in de tijd tot de eerste NMCS en het risico op NMCS tussen psoriasis- en reumatoïdeartritispatiënten die anti-TNF- α -therapie gebruiken. Het NMCS-risico was significant hoger in de psoriasisgroep (*adjusted* hazardratio 6,0 [1,6-22,4 95% CI]) met een kortere tijd tot de eerste NMCS in psoriasis in vergelijking met reumatoïde artritis. Middels Poisson regressieanalyse werd berekend dat psoriasispatiënten een 5,5 maal hogere kans hadden op NMCS (2,2-13,4 95% CI). Dit geeft aan dat ziektegerelateerde factoren zoals mogelijk bijvoorbeeld fotherapie belangrijke factor zijn die bijdragen aan NMCS gediagnosticeerd bij psoriasispatiënten die met anti-TNF- α behandeld worden.

Een zorg voor patiënten die langdurig methotrexaat-behandeling voor psoriasis krijgen is de ontwikkeling van leverfibrose. Leverbiopten zijn de manier voor het aantonen van leverfibrose. Procollageen III aminoterminaal peptide (PIIINP) is een waarde in het bloed die wordt gebruikt als prescreening voor het opsporen van leverfibrose. Het is de vraag of PIIINP een geschikte waarde is. In hoofdstuk 2c beschrijven we de resultaten uit de dagelijkse praktijk van de analyse van PIIINP-bepalingen bij psoriasispatiënten behandeld met methotrexaat. In totaal zijn 183 patiënten met 952 patiëntjaren op methotrexaat en 546 patiëntjaren met PIIINP-metingen beschikbaar. Normaal seriële PIIINP-concentraties zijn gevonden in 142 patiënten (78%) en 41 patiënten (22%) hadden verhoogde PIIINP-series. 20 van de 41 patiënten (49%) met verhoogde PIIINP-concentraties hadden verdere diagnostische tests; 1 patiënt had ernstige fibrose (Roeningk 3b) wat bleek uit een biopt, 2 patiënten hadden mogelijk leverfibrose op FibroScan (F3) (Fibroscan is een echo die leverstijfheid meet) en 14 patiënten vertoonden tekenen van leversteatose op echografie of biopsie. Een belangrijke beperking van deze studie was dat slechts 20 van 41 patiënten met verhoogd PIIINP verdere diagnostische tests (bijvoorbeeld een biopt of FibroScan) naar leverfibrose hebben gehad en nog minder patiënten hebben

een leverbiopsie (gouden standaard) gehad. Meer onderzoek is nodig om conclusies te trekken over de geschiktheid van PIIINP als screeningsmethode voor leverfibrose.

HOOFDSTUK 3

In hoofdstuk 3 richten we ons op het optimaliseren van bestaande behandelingen met methotrexaat en biologicals. In de dagelijkse praktijk is de behandeling niet afgestemd per patiënt, er wordt vaak een standaarddosering gehanteerd. Met deze vaste behandelregimes wordt bij patiënten een breed scala aan respons op de behandeling waargenomen. Dit leidde tot de vraag of de behandeling kan worden geoptimaliseerd: kunnen de bestaande behandelingen worden aangepast per patiënt?

De eerste focus ligt op de behandeling met methotrexaat in hoofdstuk 3a. Middels een systematische review vatten we het bewijs samen voor een testdosis, startdosis, doseringsfrequentie, dosisaanpassing, maximale dosering en het gebruik van foliumzuur. We voerden een literatuuronderzoek uit naar gerandomiseerd vergelijkende studies en richtlijnen. 23 gerandomiseerd vergelijkende studies (met 29 behandelgroepen) en 10 richtlijnen zijn opgenomen.

Op basis van de literatuur hebben we suggesties voor de dosering van methotrexaat opgesteld:

- Testdosis: aanbevolen voor kwetsbare patiënten (bijvoorbeeld ouderen of patiënten met een verminderde nierfunctie)
- Startdosering: 5 tot 7,5 mg per week in kwetsbare patiënten en 15 mg per week bij gezonde patiënten. In beide groepen met aanvankelijk frequente laboratoriumcontrole
- Doseringfrequentie: enkelvoudige dosis. Gebruik van het weinsteinschema als gastro-intestinale klachten optreden
- Dosisverhoging in week 8 tot 20 mg per week als onvoldoende respons wordt gezien. In goede responders moeten reducties van de dosis worden overwogen
- De maximale dosis is 25 mg per week
- Foliumzuur wordt aanbevolen, in een dosering en frequentie variërend van 1-5 mg/dag behalve op de dag van toediening van methotrexaat tot 5 mg/week, 24 uur na methotrexaat

De bevindingen uit deze systematische review zijn verwerkt in het hoofdstuk methotrexaat van de richtlijn psoriasis (NVDV, 2017) die spoedig zal verschijnen.

De volgende focus ligt op behandeling met adalimumab. Adalimumab is een biological die TNF- α bindt. In hoofdstuk 3b hebben we onderzocht of er een correlatie bestaat tussen de dalspiegelconcentratie van adalimumab (de concentratie adalimumab gemeten in het bloed vlak voor de volgende injectie), adalimumab antimedijn antilichaamconcentratie (ADA, antistoffen die het lichaam aanmaakt tegen



Stef Menting met zijn doctoraatsbul. Naast hem zijn paranimfen Evelien Roekevisch en Vincent van Overveld.

het medicijn waardoor het niet meer werkt) en klinische respons. Bij 80 patiënten werd de ernst van de ziekte vastgesteld door middel van PASI, bloedmonsters werden verzameld en adalimumab en ADA-concentraties werden bepaald bij aanvang en in week 12, 24 en 52. In 90% van de patiënten die ADA vormden (49% van de patiënten vormt ADA, $n = 39$) werd ADA-vorming voor het eerst geconstateerd voor week 24 van behandeling. Adalimumab en ADA-concentraties, de klinische respons en ADA-concentratie en adalimumab-concentratie en klinische respons hadden correlaties van respectievelijk $-0,872$, $-0,606$ en $0,519$. We concludeerden dat patiënten zonder ADA-vorming in de eerste 24 weken van de behandeling weinig kans hebben op ADA-vorming in de volgende 24 weken. De aanwezigheid van ADA is sterk gecorreleerd met afname van de adalimumab-concentratie en heeft grote invloed op de effectiviteit.

Gebaseerd op de correlatie gevonden tussen adalimumab-serumconcentraties en de effectiviteit, beschreven in hoofdstuk 3b, hebben we de optimale concentratie voor adalimumab-dalpiegels bepaald in hoofdstuk 3c die uiteindelijk gebruikt kan worden voor een meer persoonlijke behandeling. We voerden een multicenter prospectieve observationele cohortstudie uit in een academisch ziekenhuis met gelieerde ziekenhuizen in België (cohort 1) en twee academische ziekenhuizen in Nederland (cohort 2). Beide cohorten bestaan uit volwassen patiënten behandeld met adalimumab voor psoriasis vulga-

ris, voor een periode langer dan 24 weken. Vóór aanvang van adalimumab-behandeling en op het moment van serumafname (op dalspiegelmoment) werd PASI bepaald. Middels een *receiver-operator characteristics analyse* met een *Area Under the Curve* van $0,756$ ($SD = 0,046$; 95% CI $0,666-0,847$, sensitiviteit: 78%, specificiteit: 70%), werd $3,51$ mg/l vastgesteld als minimale waarde voor de optimale concentratie van adalimumab in het bloed. Middels een concentratie-effectcurve, werd 7 mg/l vastgesteld als maximale waarde. Een optimale adalimumab-concentratie van $3,51$ mg / l tot $7,00$ mg/l werd vastgesteld, die correspondeert met het optimale effect. In een derde van de patiënten werd geobserveerd dat de dalspiegelconcentratie de optimale concentratie overschreed. Op basis van de vastgestelde optimale concentratie kan een therapeutisch algoritme voor adalimumab-behandeling voor psoriasispatiënten worden ontwikkeld. Deze moet worden gevalideerd in een prospectief cohort. Door het vaststellen van deze optimale concentratie is een stap gezet richting een rationeler gebruik van biologicals bij psoriasis vulgaris. Bij patiënten die een hoeveelheid adalimumab in het bloed hebben die boven de optimale concentratie ligt bijvoorbeeld, kan de dosering misschien wel verlaagd worden. Het ontwikkelen van een therapeutisch algoritme zal leiden tot minder overbehandeling van patiënten en besparing op de zorgkosten.

Strategieën om behandelresultaten van biologicals te optimaliseren omvatten onder andere gelijktijdig



gebruik van methotrexaat. Dit heeft een gunstig effect op de farmacokinetiek en werkzaamheid van enkele biologicals bij psoriasis en andere inflammatoire ziekten zoals reumatoïde artritis. Echter is dit voor methotrexaat bij adalimumab in de behandeling voor psoriasis nog niet in een gerandomiseerde studie onderzocht. In hoofdstuk 3d wordt het onderzoeksprotocol beschreven van een multicenter gerandomiseerde studie. Het is een studie ontworpen om de combinatiebehandeling van adalimumab en methotrexaat te vergelijken met adalimumab-monotherapie bij patiënten met psoriasis.

Om te onderzoeken of een optimale concentratie ook gevonden kon worden voor ustekinumab-behandeling (een biological die ingrijpt op IL12-IL 23), hebben we het verband tussen ustekinumab-dalspiegel, ustekinumab-antilichaamconcentratie en klinische respons onderzocht in hoofdstuk 3e. Ustekinumab-dalspiegels (bepaald middels een nieuw ontwikkelde ELISA) en ADA naar ustekinumab (bepaald middels een nieuw ontwikkelde anti-

genbindende test) werden gemeten. De correlatie tussen deze factoren en de mate van effectiviteit (gemeten middels PASI) werd onderzocht in een multicenter prospectieve observationele cohortstudie. Zeven procent van de patiënten ($n = 3$) vormde ADA. Geen correlatie werd gevonden tussen de omvang van de effectiviteit en ustekinumab-dalspiegels. Dat er geen correlatie gevonden werd, betekent niet dat deze niet bestaat; het kan zijn dat alle patiënten overgedoseerd zijn, ook kan het zijn dat afname op dalspiegelmoment geen goed beeld geeft van de optimale ustekinumab-concentratie. Het kan ook zijn dat een correlatie pas gevonden wordt bij een grotere groep patiënten dan de door ons gepresenteerde groep. Vanwege het kleine percentage patiënten met ADA (7%) kon geen correlatie met de effectiviteit of serumspiegel worden berekend.

Het volledige proefschrift is te downloaden via de link: https://pure.uva.nl/ws/files/2744761/179378_Menting_Thesis_complete.pdf