

# Switchen van etanercept naar adalimumab is effectief en veilig bij psoriasispatiënten met falen of bijwerkingen

P.P.M. van Lümig <sup>a\*</sup>, L.L.A. Lecluse <sup>b</sup>, R.J.B. Driessen <sup>a</sup>, P.I. Spuls <sup>b</sup>, J.B.M. Boezeman <sup>a</sup>, P.C.M. van de Kerkhof <sup>a</sup> en E.M.G.J. de Jong <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen.

<sup>b</sup> Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

\* Correspondentie: paula.vanlumig@radboudumc.nl.

## Kernpunten

- Switchen van etanercept naar adalimumab is effectief en veilig bij psoriasispatiënten die naïef waren voor behandeling met biologicals op het moment dat ze startten met etanercept.
- De meerderheid van de patiënten had een goede respons op adalimumab, onafhankelijk van de reden voor het staken van etanercept (primair falen, secundair falen of *adverse events*).
- Voorafgaande behandeling met etanercept leidde niet tot meer of andere *adverse events* tijdens behandeling met adalimumab.

## Inleiding

De introductie van TNF- $\alpha$ -antagonisten heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan het therapeutisch arsenaal voor patiënten met matige tot ernstige psoriasis. Een deel van de patiënten reageert echter niet goed op TNF- $\alpha$ -antagonisten. In onze patiëntenregistratie uit de dagelijkse praktijk haalt ongeveer 60% van de patiënten geen verbetering van 75% op de Psoriasis Area and Severity Index (PASI-75) na 24 weken behandeling met etanercept [1, 2]. Bij sommige patiënten blijkt de behandeling al in de beginfase niet effectief te zijn (primair falen), bij andere patiënten treedt later verlies van effectiviteit op (secundair falen) en bij sommige patiënten treden *adverse events* op (intolerantie) waarbij met name ernstige *adverse events* (zoals infecties, maligniteiten, cardiovasculaire aandoeningen en auto-immuunziekten) reden kunnen zijn om de behandeling te staken [3-6].

van Lümig PPM, Lecluse LLA, Driessen RJB, Spuls PI, Boezeman JBM, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ. Switchen van etanercept naar adalimumab is effectief en veilig bij psoriasispatiënten met falen of bijwerkingen. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1528.

## ABSTRACT

*Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept*

### OBJECTIVE

To evaluate the efficacy and safety of adalimumab in patients with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept in daily practice.

### DESIGN

Prospective observational cohort study.

### METHODS

Data were extracted from two prospective registries from all patients with failure on etanercept treatment who switched to adalimumab therapy. 30 patients fulfilled these criteria. All patients were naïve to biologics when etanercept was initiated. Primary endpoints were the percentage of patients achieving a 50% or 75% improvement of the baseline Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (PASI-50 and PASI-75, respectively) at weeks 12, 24 and 48. Secondary endpoints were the percentage of patients achieving PASI 90, the mean percentage improvement in PASI from baseline and the adverse event rate.

### RESULTS

Compared with the baseline PASI before the start of etanercept, the mean percentage improvement in PASI and the PASI-50/75/90 response rates to adalimumab until week 48 were comparable to those achieved with etanercept. From the patients failing on etanercept, PASI-75 was achieved by 27%, 36% and 54% at weeks 12, 24 and 48 of adalimumab treatment, respectively. The majority of patients showed a beneficial response to adalimumab, irrespective of the reason for discontinuation of etanercept. Previous treatment with etanercept did not increase the adverse event rate nor change the nature of the side-effects.

### CONCLUSION

Adalimumab seems an effective and safe treatment option for psoriasis patients who failed etanercept treatment irrespective of the reason for discontinuation.

Dit artikel is een vertaling van: van Lümig PP, Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept. Br J Dermatol. 2010 Oct;163(4):838-46.

Aangezien biologicals vaak als laatste behandeloptie worden voorgeschreven, is kennis van effectiviteit en veiligheid van achtereenvolgende behandeling met verschillende biologicals belangrijk. Deze informatie is echter beperkt voorhanden. Er zijn enkele kleine cohortonderzoeken gepubliceerd over patiënten bij wie switchen van etanercept naar adalimumab succesvol was [7, 8]. De relatie tussen de reden voor het staken van etanercept en de respons op adalimumab is niet eerder onderzocht.

In dit prospectieve onderzoek uit de dagelijkse praktijk beschrijven wij de effectiviteit en veiligheid van 48 weken behandeling met adalimumab bij patiënten bij wie behandeling met etanercept niet succesvol was.

## Methoden

### Patiënten

Alle patiënten die behandeld worden met een biological voor psoriasis op de afdeling Dermatologie van het Radboudumc (Nijmegen) en het Academisch Medisch Centrum (AMC, Amsterdam) worden geïncludeerd in een prospectieve patiëntenregistratie waarin gegevens worden verzameld over effectiviteit en farmacovigilantie [9-12]. Voor dit onderzoek werden gegevens uit deze registraties gehaald van alle patiënten die behandeld waren met etanercept voor een ongedefinieerde duur en hiermee gestopt waren in verband met primair falen, secundair falen, bijwerkingen of om andere redenen, en die vervolgens tussen september 2002 en januari 2010 geswitcht waren naar adalimumab. Alle patiënten waren nog niet eerder met een biological behandeld voor de start met etanercept (naïef voor behandeling met biologicals).

Alle patiënten voldeden aan de vergoedingscriteria voor behandeling met een biological op het moment dat ze startten met etanercept, wat inhoudt dat behandeling met lichttherapie, methotrexaat en ciclosporine onvoldoende effect had gehad of had geleid tot bijwerkingen óf dat deze behandeling niet toegepast had kunnen worden vanwege contra-indicaties. Daarnaast was een PASI-score [13] van ten minste 10 vereist op het moment van screening. De PASI is de meest gebruikte maat in klinische onderzoeken voor de ernst van psoriasis en is gebaseerd op de ernst van het erytheem, de induratie en de desquamatie van de psoriasisplekken en het aangedane lichaamsoppervlak per lichaamsgedeelte. De PASI loopt van 0 tot 72; in de praktijk komen echter alleen PASI-scores in het bereik van 0 tot ongeveer 30 voor. Bij een PASI-score groter of gelijk aan 10 is reeds sprake van ernstige psoriasis.

### Protocol

Voor de start met een biological werd een thorax-röntgenopname gemaakt en een Mantoux-test verricht ter uitsluiting van tuberculose. Daarnaast werd bij elke patiënt algemeen bloed- en urineonderzoek gedaan. Op het moment dat de patiënten in dit onderzoek behandeld werden, vereisten de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor

Dermatologie en Venereologie (NVDV) en de Nederlandse vergoedingsrichtlijn een verbetering van minimaal 50% van de aanvangs-PASI (PASI-50) na twaalf weken behandeling. De behandeling moest gestaakt worden bij patiënten die geen PASI-50-respons haalden.

Voor etanercept werden twee doseringsschema's gebruikt. 23 patiënten (77%) werden gedurende ten minste twaalf weken twee keer per week subcutaan behandeld met 50 mg etanercept. 7 patiënten (23%) werden gedurende ten minste twaalf weken twee keer per week subcutaan behandeld met 25 mg etanercept. Na deze twaalf weken werden patiënten behandeld naar het inzicht van de behandelend dermatoloog, inclusief dosisverhogingen en dosisverlagingen in het geval van etanercept (de dosis varieerde van 50 tot 100 mg per week) en verkorting van het toedieningsinterval in het geval van adalimumab (40 mg per tien dagen of 40 mg per week). Er werden geen dosis-aanpassingen gedaan op basis van het lichaamsgewicht.

Patiënten hadden elke twaalf weken een controleafspraak. Demografische gegevens werden vastgelegd op het moment van screening en PASI-scores en *adverse events* werden prospectief geregistreerd bij elk polikliniekbezoek.

### Primair falen, secundair falen en intolerantie

Een niet succesvolle respons op etanercept werd ingedeeld in primair falen, secundair falen en intolerantie. Primair falen op etanercept was gedefinieerd als een onvoldoende respons (patiënten die geen PASI-50-respons haalden) in week 12 [7, 14]. Secundair falen op etanercept was gedefinieerd als verlies van respons bij patiënten die een PASI-50-respons hadden gehaald in week 12. Intolerantie was gedefinieerd als het stoppen van de behandeling vanwege bijwerkingen. Primair falen op adalimumab was gedefinieerd als een onvoldoende respons (patiënten die geen PASI-50-respons haalden) in week 12 vergeleken met de aanvangs-PASI voor de start met etanercept ('etanercept-aanvangs-PASI').

De respons op adalimumab werd geanalyseerd in de totale groep patiënten en in de subgroepen met primair falen, secundair falen of intolerantie tijdens behandeling met etanercept.

### Effectiviteit

De effectiviteit van de behandeling werd geanalyseerd op vaste tijdstippen, namelijk week 12, week 24 en week 48 van elke behandeling. Primaire eindpunten waren de percentages patiënten die een PASI-50- en PASI-75-respons bereikten. Secundaire eindpunten waren het percentage patiënten die PASI-90 bereikten, de gemiddelde procentuele verbetering van de PASI ten opzichte van de aanvangs-PASI op de vaste tijdstippen en het aantal *adverse events*. Het aantal *adverse events* werd uitgedrukt per patiëntjaar blootstelling aan etanercept en adalimumab.

De respons op adalimumab werd geanalyseerd in relatie tot de aanvangs-PASI voor de start met adalimumab ('adalimumab-aanvangs-PASI') en in relatie tot de etanercept-aanvangs-PASI [6, 15, 16]. Tevens werd de gemiddelde laagste

**Tabel 1** Patiëntenkarakteristieken (N = 30)

Man; n (%)	19 (63%)
Leeftijd (jaren); gemiddelde ± SD; spreiding	52 ± 12; 29-75
Duur van de psoriasis (jaren); gemiddelde ± SD; spreiding	26 ± 12; 10-48
Arthritis psoriatica; n (%)	9 (30%)
Andere comorbiditeiten	23 (77%)
- BMI (kg/m <sup>2</sup> ); gemiddelde ± SD	29,5 ± 7,1
- obesitas (BMI > 30); n (%)	14 (47%)
- diabetes; n (%)	8 (27%)
- hypertensie; n (%)	12 (40%)
- hyperlipidemie; n (%)	9 (30%)
- myocardinfarct; n (%)	2 (7%)
- cerebrovasculaire aandoening; n (%)	1 (3%)
Voorafgaande behandelingen; n (%)	
- ultraviolet B (UVB)	29 (97%)
- psoralenen plus ultraviolet A (PUVA)	14 (47%)
- methotrexaat	28 (93%)
- ciclosporine	23 (77%)
- acitretine	20 (67%)
- fumaarzuur	13 (43%)

BMI: *body mass index*; SD: standaarddeviatie.

**Tabel 2** Behandelkarakteristieken

	Etanercept (N = 30)	Adalimumab (N = 30)
Aanvangs-PASI; gemiddelde ± SD; spreiding	17,7 ± 8,6; 5,9-39,0	10,7 ± 4,0; 3,0-19,4
Behandelduur (jaren); gemiddelde ± SD; spreiding	2,1 ± 1,3; 0,2-5,7	1,1 ± 0,4; 0,6-2,2
Follow-up (patiëntjaren)	64,2	33,9
Gelijktijdig toegepaste behandeling; n (duur)		
- methotrexaat	6 (3 dagen; 3 weken; 2 maanden; 3 maanden; 8,4 maanden; 1 jaar)	2 (6 maanden; 9,2 maanden)
- ciclosporine	2 (4,6 maanden; 3,3 weken)	0
- acitretine	2 (12 dagen; 9 maanden)	0
- fumaarzuur	1 (2 maanden)	0
- ultraviolet B	0	1
- ditranol	2 (2,2 maanden; 5 weken)	3 (1 maand; 7,4 weken; 4,4 maanden)
Gemiddelde wekelijkse dosering (mg)	73,4	23,0

PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: standaarddeviatie.

PASI tijdens behandeling met etanercept respectievelijk adalimumab en de gemiddelde laatste PASI tijdens behandeling met etanercept berekend, onafhankelijk van het tijdstip.

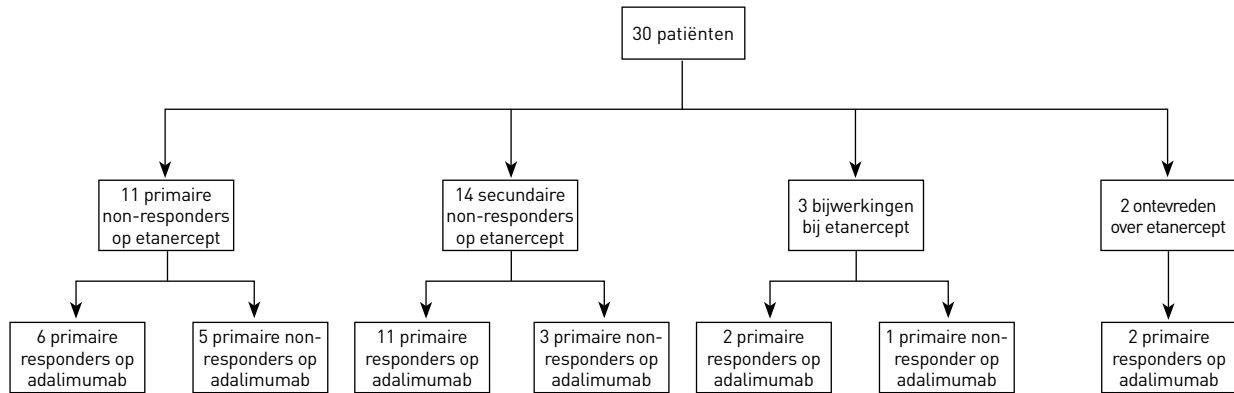
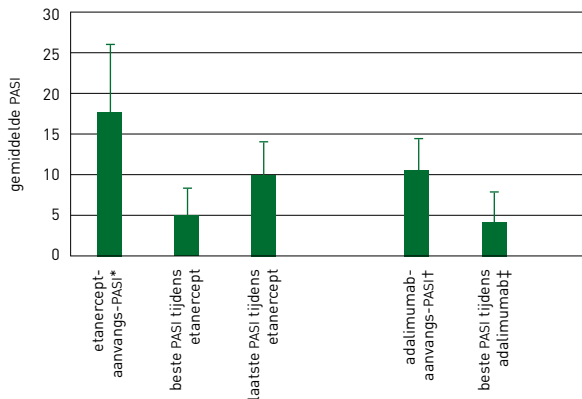
## Resultaten

### Patiënten en behandelingen

19 patiënten van het Radboudumc en 11 patiënten van

het AMC werden behandeld met etanercept gevolgd door adalimumab. Hun patiëntenkarakteristieken staan weergegeven in tabel 1. Het gemiddelde aantal systemische behandelingen waarmee patiënten behandeld waren voor de start met etanercept was 4,2 (± 1,3).

Alle patiënten hadden matige tot ernstige psoriasis met een gemiddelde aanvangs-PASI van 17,7 (± 8,6) op het moment dat er gestart werd met etanercept (etanercept-aan-

**Figuur 1 Resultaten van de behandeling met etanercept en adalimumab bij 30 psoriasispatiënten****Figuur 2 Behandelresultaten (gemiddelde ± SD)**

PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

\* Aanvangs-PASI voor de start met etanercept.

† PASI voor de start met adalimumab, na een transitie-interval.

‡ Tot aan het moment van analyse, onafhankelijk van het tijdstip.

vangs-PASI) (tabel 2). De gemiddelde behandelduur met etanercept was 2,1 (± 1,3) jaar. Het aantal patiëntjaren behandeling met etanercept was 64,2.

De tijd tussen het stoppen met etanercept en de start met adalimumab varieerde tussen 0 dagen en 1,8 jaar (gemiddeld 1,9 ± 5,2 maanden). Bij 1 patiënt werd methotrexaat gecontinueerd tijdens het transitie-interval en een andere patiënt werd tijdens het transitie-interval behandeld met ditranol.

De gemiddelde aanvangs-PASI voor de start met adalimumab (adalimumab-aanvangs-PASI) was 10,7 (± 4,0). Op het moment van analyse was de gemiddelde behandelduur van adalimumab 1,1 (± 0,4) jaar. Het aantal patiëntjaren behandeling met adalimumab was 33,9.

11 patiënten (37%) werden tijdens het gebruik van etanercept tevens behandeld met een andere systemische therapie en/of ditranol (tabel 2). 5 patiënten (17%) werden tijdens het gebruik van adalimumab behandeld met een

andere systemische therapie en/of ditranol (tabel 2). Bij de meeste patiënten was het gelijktijdig gebruik van deze andere therapieën tijdelijk.

De gemiddelde wekelijkse dosering etanercept was 73,4 mg en die van adalimumab was 23,0 mg, waarbij rekening is gehouden met dosisverhogingen en onderbrekingen van de behandeling. De gemiddelde wekelijkse dosering etanercept bij de 14 obese patiënten was 71,1 mg en bij de 16 niet-obese patiënten 75,8 mg. De gemiddelde wekelijkse dosering adalimumab bij de obese patiënten was 24,0 mg en bij de niet-obese patiënten 22,1 mg.

### Primair falen, secundair falen en intolerantie

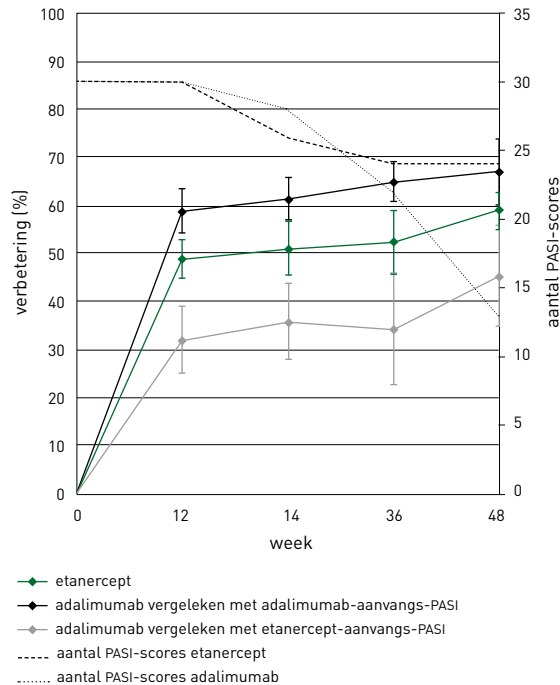
11 patiënten waren primaire non-responders op etanercept en 14 patiënten waren secundaire non-responders op etanercept (figuur 1). Bij 3 patiënten werd de behandeling met etanercept gestaakt vanwege bijwerkingen. De overige 2 patiënten waren geen primaire of secundaire non-responders en hadden geen bijwerkingen, maar waren niet tevreden over het effect van etanercept op de lange termijn.

Vergeleken met de etanercept-aanvangs-PASI haalden 9 van de 30 patiënten geen PASI-50-respons in week 12 van de behandeling met adalimumab en waren ze dus primaire non-responders op adalimumab.

Van de 11 primaire non-responders op etanercept waren er 6 primaire responders op adalimumab en 5 primaire non-responders op adalimumab (figuur 1). 11 van de 14 secundaire non-responders op etanercept waren primaire responders op adalimumab en 3 patiënten waren primaire non-responders op adalimumab. Van de 3 patiënten die gestopt waren met etanercept vanwege bijwerkingen, waren er 2 primaire responders op adalimumab en 1 patiënt was een primaire non-responder op adalimumab. De 2 patiënten die ontevreden waren over het effect van etanercept op de lange termijn, waren beiden primaire responders op adalimumab.

7 van de 11 (64%) primaire non-responders op etanercept en 5 van de 9 (56%) primaire non-responders op ada-

**Figuur 3** Verbetering van de PASI tijdens behandeling met etanercept en adalimumab in week 12, 24, 36 en 48 (gemiddelde  $\pm$  SEM)



PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SEM: *standard error of the mean*. De respons op adalimumab werd vergeleken met de aanvangs-PASI voor de start met adalimumab (adalimumab-aanvangs-PASI) en de aanvangs-PASI voor de start met etanercept (etanercept-aanvangs-PASI).

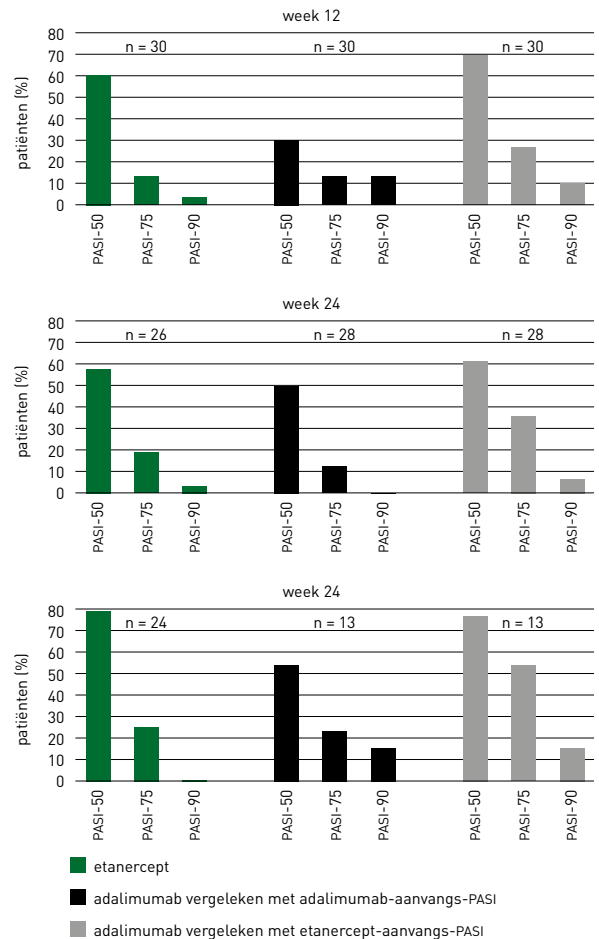
limumab waren oobeas. 3 van de 5 (60%) primaire non-responders op zowel etanercept als adalimumab waren oobeas.

### Effectiviteit

De gemiddelde beste PASI tijdens behandeling met etanercept was 5,0 ( $\pm$  3,6) bij een gemiddelde behandelduur van 1,2 ( $\pm$  1,0) jaar (spreiding 30 dagen tot 4,0 jaar) (figuur 2). De gemiddelde laatste PASI tijdens behandeling met etanercept was 10,2 ( $\pm$  4,1) bij een gemiddelde behandelduur van 2,1 ( $\pm$  1,3) jaar (spreiding 2,7 maanden tot 5,5 jaar). De gemiddelde beste PASI tijdens behandeling met adalimumab tot aan het moment van analyse was 4,2 ( $\pm$  3,8) bij een gemiddelde behandelduur van 6,0 ( $\pm$  3,3) maanden (spreiding 30 dagen tot 1,0 jaar).

Wanneer de respons op adalimumab wordt berekend in vergelijking met de adalimumab-aanvangs-PASI, is de gemiddelde procentuele verbetering van de PASI in week 12, 24, 36 en 48 minder dan de verbetering tijdens de behandeling met etanercept (figuur 3). Maar wanneer de respons op adalimumab wordt berekend in vergelijking met de etanercept-aanvangs-PASI, is de gemiddelde procentuele verbetering van de PASI beter dan tijdens de behandeling met etanercept.

**Figuur 4** Percentages patiënten die een PASI-50-, PASI-75- en PASI-90-respons haalden in week 12, week 24 en week 48



PASI: Psoriasis Area and Severity Index. De aantallen beschikbare PASI-scores zijn weergegeven boven de balken.

Tijdens behandeling met etanercept bereikten 18 patiënten (60%) PASI-50 in week 12 (figuur 4). Het percentage patiënten die een PASI-50-respons haalden op adalimumab in week 12 in relatie tot de adalimumab-aanvangs-PASI en de etanercept-aanvangs-PASI was respectievelijk 30% ( $N = 9$ ) en 70% ( $N = 21$ ). PASI-75 in week 12 werd bereikt door 13% ( $N = 4$ ), 13% ( $N = 4$ ) en 27% ( $N = 8$ ) van de patiënten in de drie verschillende categorieën.

In week 24 haalde 58% ( $N = 15$ ), 50% ( $N = 14$ ) en 61% ( $N = 17$ ) van de patiënten een PASI-50-respons in respectievelijk de etanerceptcategorie, de categorie adalimumab versus adalimumab-aanvangs-PASI en de categorie adalimumab versus etanercept-aanvangs-PASI (figuur 4). 19% ( $N = 5$ ), 7% ( $N = 2$ ) en 36% ( $N = 10$ ) van de patiënten in de drie respectieve categorieën behaalde PASI-75.

In week 48 haalde 79% ( $N = 19$ ), 54% ( $N = 7$ ) en 77% ( $N = 10$ ) van de patiënten in de drie categorieën een PASI-50-respons (figuur 4). 25% ( $N = 6$ ), 23% ( $N = 3$ ) en

**Tabel 3 Incidentie van *adverse events* per patiëntjaar bij patiënten behandeld met etanercept gevolgd door adalimumab**

<i>Adverse events</i>	Etanercept	Adalimumab
Infecties	1,03	0,91
- griepachtige symptomen	0,23	0,09
- bovenste luchtweginfecties	0,56	0,56
- huidinfecties	0,11	0,06
- urineweginfecties	0,04	0
- gastro-intestinale infecties	0,02	0,03
- infecties van de onderste luchtwegen	0,03	0,12
- ooginfecties	0,03	0,06
(Pre)maligniteiten	0,03	0,18
- actinische keratosen	0	0,03
- basaalcelcarcinoom	0	0,06*
- plaveiselcelcarcinoom	0,03†	0,09†
Spier- en gewrichtsklachten	0,34	0,35
Huidaandoeningen	0,47	0,44
Gastro-intestinale klachten	0,14	0,09
Cardiovasculaire aandoeningen	0,06	0,03
Oorklachten	0,06	0
Oogklachten	0,06	0
Endocriene aandoeningen	0,03	0,03
Overig	1,18	1,15
Totaal	3,41	3,18

Wanneer een bepaalde *adverse event* meerdere keren voorkwam bij dezelfde patiënt, werden deze allemaal meegeteld.

\* 1 patiënt kreeg 2 basaalcelcarcinomen.

† 1 patiënt kreeg 5 plaveiselcelcarcinomen; 2 tijdens etanercept en 3 tijdens adalimumab.

54% (N = 7) van de patiënten behaalde PASI-75.

Tijdens behandeling met etanercept behaalde 1 patiënt een PASI-90-respons in week 12 en 1 patiënt behaalde PASI-90 in week 24. In vergelijking met de adalimumab-aanvangs-PASI werd een PASI-90-respons op adalimumab gehaald door 4 (13%) en 2 (15%) patiënten in respectievelijk week 12 en week 48. In vergelijking met de etanercept-aanvangs-PASI werd een PASI-90-respons op adalimumab gehaald door 3 (10%), 2 (7%) en 2 (15%) patiënten in respectievelijk week 12, 24 en week 48.

Er waren geen statistisch significante verschillen tussen etanercept en adalimumab met betrekking tot het percentage patiënten die een PASI-50- en PASI-75-respons haalden in week 12 (McNemar's test).

### Veiligheid

De behandeling met etanercept en adalimumab werd over het algemeen goed verdragen. Het totale aantal *adverse*

**Tabel 4 Incidentie van ernstige *adverse events* per patiëntjaar bij patiënten behandeld met etanercept gevolgd door adalimumab**

Ernstige <i>adverse events</i>	Etanercept	Adalimumab
Basaalcelcarcinoom	0	0,06*
Plaveiselcelcarcinoom	0,03†	0,09†
Erysipelas	0,02	0
Pneumonie	0,02	0
Myocardinfarct	0,03	0
Atriumfibrilleren	0,02	0,03
Exacerbatie psoriasis	0,06‡	0
Operatie vanwege hernia cicatricialis	0,02	0
Peesruptuur schouder	0,02	0
Fractuur schouder	0,02	0
Gewrichtsklachten, gewichtsverlies, malaise	0	0,03
Totaal	0,22	0,21

Wanneer een bepaalde *adverse event* meerdere keren voorkwam bij dezelfde patiënt, werden deze allemaal meegeteld.

\* 1 patiënt kreeg 2 basaalcelcarcinomen.

† 1 patiënt kreeg 5 plaveiselcelcarcinomen; 2 tijdens etanercept en 3 tijdens adalimumab.

‡ Bij 1 patiënt was er 2 keer sprake van een exacerbatie van psoriasis.

*events* tijdens behandeling met etanercept was 3,41 per patiëntjaar, vergeleken met 3,18 *adverse events* per patiëntjaar tijdens behandeling met adalimumab (tabel 3).

Bovenste luchtweginfecties kwamen het meest voor, gevolgd door huidafwijkingen, spier- en gewrichtsklachten en griepachtige symptomen. Het aantal ernstige infecties was 0,03 per patiëntjaar bij etanercept (1 erysipelas en 1 pneumonie). Tot aan het moment van analyse zijn er geen ernstige infecties tijdens behandeling met adalimumab gemeld (tabel 4).

Bij een patiënt met een voorgeschiedenis van non-melanoma-huidkanker werden twee plaveiselcelcarcinomen van de huid gediagnosticeerd tijdens behandeling met etanercept en drie plaveiselcelcarcinomen van de huid tijdens behandeling met adalimumab. Het eerste plaveiselcelcarcinoom werd vastgesteld binnen een aantal weken na de start met etanercept. Bij een andere patiënt werd drie maanden na de start met adalimumab twee keer de diagnose basaalcelcarcinoom gesteld.

### Beschouwing

Voor de meeste patiënten was etanercept de eerste biological omdat etanercept behoorde tot de eerste biologicals die in Europa geregistreerd werden voor psoriasis. Wanneer de behandeling met etanercept gestaakt werd vanwege onvoldoende effectiviteit of bijwerkingen, werden patiënten vervolgens met name behandeld met adalimu-



mab. Om praktische redenen en omdat er infusiereacties kunnen optreden tijdens behandeling met infliximab, wordt infliximab gereserveerd voor patiënten met zeer ernstige psoriasis bij wie een zeer snelle verbetering gewenst is. Met de registratie van ustekinumab is een alternatieve behandeloptie ontstaan naast de TNF- $\alpha$ -blokkers; de ervaring met ustekinumab was ten tijde van dit onderzoek echter nog beperkt.

In ons onderzoek sloot primair falen op etanercept een goede respons op adalimumab – ook een TNF- $\alpha$ -blokker – niet uit. De kans op een primaire respons op adalimumab in week 12 was zelfs groter dan de kans op primair falen. Hetzelfde geldt voor patiënten met secundair falen op etanercept, bijwerkingen tijdens behandeling met etanercept of patiënten met algemene ontevredenheid over het effect van etanercept op de lange termijn.

Voorafgaande behandeling met etanercept leidde niet tot een toename van het aantal *adverse events* of andere *adverse events* tijdens behandeling met adalimumab. Tijdens de 24 weken durende ADEPT-trial [17], waarin biological-naïeve patiënten met arthritis psoriatica behandeld werden met om de week 40 mg adalimumab, was het aantal infecties 1,53 per patiëntjaar, vergeleken met 0,91 per patiëntjaar in onze patiëntengroep. Andere onderzoeken ondersteunen onze bevindingen met betrekking tot de veiligheid van adalimumab bij patiënten die eerder behandeld zijn met andere biologicals [8, 14, 18]. Een mogelijk nadeel van switchen naar adalimumab is dat zich tijdens behandeling met adalimumab antistofvorming kan voordoen, wat geassocieerd is met een afname van de effectiviteit bij een deel van de patiënten [19].

De respons op adalimumab werd op twee manieren berekend. Vergeleken met de etanercept-aanvangs-PASI was de respons op adalimumab over het algemeen beter dan de voorafgaande respons op etanercept. Vergeleken met de adalimumab-aanvangs-PASI was de respons op adalimumab over het algemeen slechter. Dit kan verklaard worden door het overdrachtseffect van etanercept, wat inhoudt dat de PASI op het moment van start met adalimumab lager was als gevolg van het effect van de voorafgaande behandeling [16]. De resultaten worden ook beïnvloed door ‘regressie naar het gemiddelde’ [12, 16, 20, 21]. Er was minder regressie naar het gemiddelde tijdens behandeling met adalimumab als gevolg van de lagere aanvangs-PASI. Om een eerlijke vergelijking te kunnen maken, geven wij de voorkeur aan het gebruik van de etanercept-aanvangs-PASI.

De lagere gemiddelde wekelijkse dosering etanercept en de kleine toename in de wekelijkse dosering van adalimumab bij de obese patiënten vergeleken met de niet-obese patiënten zou het relatief grote aandeel obese patiënten onder de primaire non-responders op elk van de biologicals apart en onder de primaire non-responders op beide biologicals kunnen verklaren. Om subgroepanalyses te kunnen doen, zijn echter onderzoeken met grotere aantallen patiënten nodig.

Het antwoord op de vraag of de effectiviteit van een tweede TNF- $\alpha$ -antagonist lager is dan de effectiviteit van

de eerste TNF- $\alpha$ -antagonist bij patiënten met reumatoïde artritis, is nog controversieel. In ons onderzoek bij psoriasispatiënten werd dit niet gevonden.

Onderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis toonden dat de respons op een tweede TNF- $\alpha$ -antagonist afhangt van de reden voor het stoppen van de eerste TNF- $\alpha$ -antagonist. Een tweede TNF- $\alpha$ -antagonist was over het algemeen effectiever bij patiënten met secundair falen op de eerste TNF- $\alpha$ -antagonist dan bij patiënten met primair falen op de eerste TNF- $\alpha$ -antagonist. In ons onderzoek was het percentage psoriasispatiënten die een primaire respons haalden op adalimumab ook hoger onder de secundaire non-responders dan onder de primaire non-responders op etanercept.

Het is niet bekend waarom adalimumab effectief kan zijn bij non-responders op etanercept. Mogelijke verklaringen hiervoor kunnen zijn: verschillen in molecuulstructuur, in farmacologische eigenschappen of in genetische predispositie. Het falen van etanercept op de langere termijn kan mogelijk verklaard worden door verminderde biologische beschikbaarheid of door biologische adaptatie aan langdurige blokkade van TNF- $\alpha$  [4].

De respons op adalimumab vergeleken met de etanercept-aanvangs-PASI was hoger dan de respons op etanercept, maar lager dan de respons in de gerandomiseerde klinische studies met adalimumab [4, 7, 8, 14, 18, 22-25]. Dit kan verklaard worden door het feit dat patiënten in de dagelijkse praktijk over het algemeen een hogere therapieresistentie hebben en doordat patiënten die geïnccludeerd worden in gerandomiseerde klinische studies ‘gezond’ zijn, terwijl patiënten in de dagelijks praktijk comorbiditeit en comedicatie hebben.

Concluderend lijkt switchen van etanercept naar adalimumab bij psoriasispatiënten met primair falen, secundair falen of bijwerkingen tijdens behandeling met etanercept een effectieve en veilige behandeloptie. Continue prospectieve monitoring van deze patiënten is belangrijk om meer informatie en langetermijninformatie te krijgen over de effectiviteit en veiligheid van deze behandeling.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

## Literatuur

- 1 van Lümig PP, Driessen RJ, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Long-term efficacy of etanercept for psoriasis in daily practice. *Br J Dermatol.* 2012 Feb;166(2):445-7.
- 2 van Lümig PP, Driessen RJ, Kievit W, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Results of three analytical approaches on long-term efficacy of etanercept for psoriasis in daily practice. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Jan;68(1):57-63.
- 3 Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, et al. Sustained response to long-term biologics and switching in psoriatic arthritis: results from real life experience. *Ann Rheum Dis.* 2008 May;67(5):717-9.
- 4 Haitz KA, Kalb RE. Infliximab in the treatment of psoriasis in patients previously treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Jul;57(1):120-5.
- 5 Papp K, Crowley J, Ortonne JP, et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol.* 2011 Feb;164(2):434-41.
- 6 Pitarch G, Sánchez-Carazo JL, Mahiques L, Oliver V. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology.* 2008;216(4):312-6.
- 7 Martyn-Simmons CL, Green L, Ash G, Groves RW, Smith CH, Barker JN. Adalimumab for psoriasis patients who are non-responders to etanercept: open-label prospective evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Dec;23(12):1394-7.
- 8 Ryan C, Kirby B, Collins P, Rogers S. Adalimumab treatment for severe recalcitrant chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Oct;34(7):784-8.
- 9 Berends MA, Driessen RJ, Langewouters AM, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Etanercept and efalizumab treatment for high-need psoriasis. Effects and side effects in a prospective cohort study in outpatient clinical practice. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(2):76-83.
- 10 de Groot M, Appelman M, Spuls PI, de Rie MA, Bos JD. Initial experience with routine administration of etanercept in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006 Oct;155(4):808-14.
- 11 Driessen RJ, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol.* 2009 Mar;160(3):670-5.
- 12 Lecluse LL, de Groot M, Bos JD, Spuls PI. Experience with biologics for psoriasis in daily practice: switching is worth a try. *Br J Dermatol.* 2009 Oct;161(4):948-51.
- 13 Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238-44.
- 14 Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, et al. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Aug;57(2):269-75.
- 15 Keystone E, Fleischmann R, Emery P, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec;56(12):3896-908.
- 16 van Vollenhoven RF. Switching between biological agents. *Clin Exp Rheumatol.* 2004 Sep-Oct;22(5 Suppl 35):S115-21.
- 17 Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):702-9.
- 18 Pitarch G, Sanchez-Carazo JL, Mahiques L, Perez-Ferriols MA, Fortea JM. Treatment of psoriasis with adalimumab. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Jan;32(1):18-22.
- 19 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 Feb;146(2):127-32.
- 20 Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther.* 2009;11 Suppl 1:S1.
- 21 Wolfe F, Michaud K, Dewitt EM. Why results of clinical trials and observational studies of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy differ: methodological and interpretive issues. *Ann Rheum Dis.* 2004 Nov;63 Suppl 2:ii13-ii17.
- 22 Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Oct;55(4):598-606.
- 23 Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct;52(10):3279-89.
- 24 Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan;58(1):106-15.
- 25 Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008 Mar;158(3):558-66.