

Langzeitdaten aus der klinischen Anwendung - Zirkulierende Monozyten als Marker für das Ansprechen auf Adalimumab bei Patienten mit Hidradenitis suppurativa

Nessr Abu Rached^{1,2}, Jana Herbst¹, Thilo Gambichler^{2,4}, Schapoor Hessam¹, Lennart Ocker^{1,2},
Marina Skrygan^{1,2}, Eggert Stockfleth^{1,2}, Falk G. Bechara^{1,2}

¹ International Centre for Hidradenitis suppurativa / Acne inversa (ICH), Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Ruhr-University Bochum, Germany

² Skin Cancer Center, Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Ruhr-University Bochum, 44791 Bochum, Germany

³ Department of Dermatology and Phlebology, Christian Hospital Unna, 59423 Unna, Germany

⁴ Department of Dermatology, Dortmund Hospital, Witten/Herdecke University, Faculty of Health/School of Medicine, Dortmund, Germany

Einleitung:

Hidradenitis suppurativa (HS) ist eine chronische entzündliche Erkrankung, deren mittelschwere bis schwere Formen mit Biologika behandelt werden. Adalimumab ist das am längsten zugelassene Biologikum zur Behandlung von HS. Allerdings sprechen nicht alle Patienten auf eine Behandlung mit Adalimumab an. In der klinischen Praxis fehlt es an Biomarkern und klinischen Merkmalen, die mit dem Ansprechen auf Adalimumab assoziiert sind. Das Ziel war die Identifizierung von klinischen Merkmalen und Serum-Biomarkern zur Vorhersage des Ansprechens auf eine Adalimumab-Therapie.

Methodik:

Es wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, um mögliche prädiktive Parameter zu identifizieren. In die Studie wurden insgesamt 143 Patienten mit HS eingeschlossen, davon 52 mit Hurley I, 53 mit Hurley II und 38 mit Hurley III (Tabelle 1). Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Therapieabbruch mit dem Ereignis der Unwirksamkeit von Adalimumab.

Ergebnisse:

Die mediane Zeit bis zum Absetzen von Adalimumab betrug 501 Tage (IQR 28-2219). Die meisten Patienten (88,8%, n=127) wurden mit nicht generischem Adalimumab behandelt (Tabelle 2). 57 der Patienten brachen die Behandlung aus unterschiedlichen Gründen ab (39,9 %). 10,5% der Patienten (n=15) brachen die Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit ab, 17,5% (n=25) wegen unerwünschter Ereignisse und 11,9% (n=17) auf eigenen Wunsch. Alter, BMI, Erkrankungsdauer der HS, Schweregrad der Erkrankung, Verwendung eines Biosimilars, Injektionsschema und Komorbiditäten waren nicht mit dem Ansprechen auf Adalimumab assoziiert (alle $p > 0,05$). HS-Patienten mit einer Monozytenzahl $\geq 925/\mu\text{l}$ zu Studienbeginn hatten mit einer Hazard Ratio von 5,87 (95% CI: 2,01-17,2, $p = 0,001$; Abbildung 1) ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Unwirksamkeit von Adalimumab. Nach 12 bzw. 24 Monaten betrug die Überlebensrate in der Gruppe mit der niedrigeren Monozytenzahl 95,7% bzw. 90,6% im Vergleich zu 61,5% bzw. 52,7% in der Gruppe mit der höheren Monozytenzahl (Tabelle 3).

Zusammenfassung:

Erstmals konnte gezeigt werden, dass die absolute Anzahl von zirkulierender Monozyten bei HS-Patienten ein unabhängiger Marker für das Langzeitansprechen auf Adalimumab ist. Bei HS-Patienten mit einer Monozytenzahl von $\geq 925/\mu\text{l}$ zu Therapiebeginn war die Wirksamkeit von Adalimumab über die Zeit signifikant reduziert.

parameters	values
Sex, n (%)	68 (47.5)
Female	75 (52.5)
Male	43 (33.5-54)
Age, median (IQR), y	20 (17-30)
Age of HS onset, median (ICR), y	17 (11-29)
Duration of HS, median (ICR), y	31.4 (27.5-37.6)
BMI, median (IQR), kg/m ²	24.5 (22.5-27.5)
Family history of HS, n (%)	35 (24.5)
Positive	108 (75.5)
Negative	
Smoking status, n (%)	
Active smokers	88 (61.5)
Non-smokers	38 (26.6)
Ex-smoker	17 (11.9)
Hurley stage, n (%)	
Hurley I	52 (36.4)
Hurley II	53 (37.1)
Hurley III	38 (26.6)
mHSS, median (IQR)	42 (18-81)
Number of inflammatory nodules, median (range)	5.5 (0-87)
Flare-ups in the last 4 weeks, median (range)	2 (0-20)
Number of fistula tracts, median (range)	1 (0-37)
Current pain on a visual analogue scale, median (IQR)	3 (0-6)
Total number of previous HS operations, median (IQR)	3 (1-7.5)
Comorbidities ^b , n (%)	
Obesity	80 (55.9)
Hypertension	41 (28.7)
Acne vulgaris/conglobata	40 (28)
Diabetes mellitus	20 (14)
Depression	19 (13.3)
Hypothyroidism	18 (12.6)
Bronchial asthma	10 (7)
Dyslipidaemia	8 (5.6)

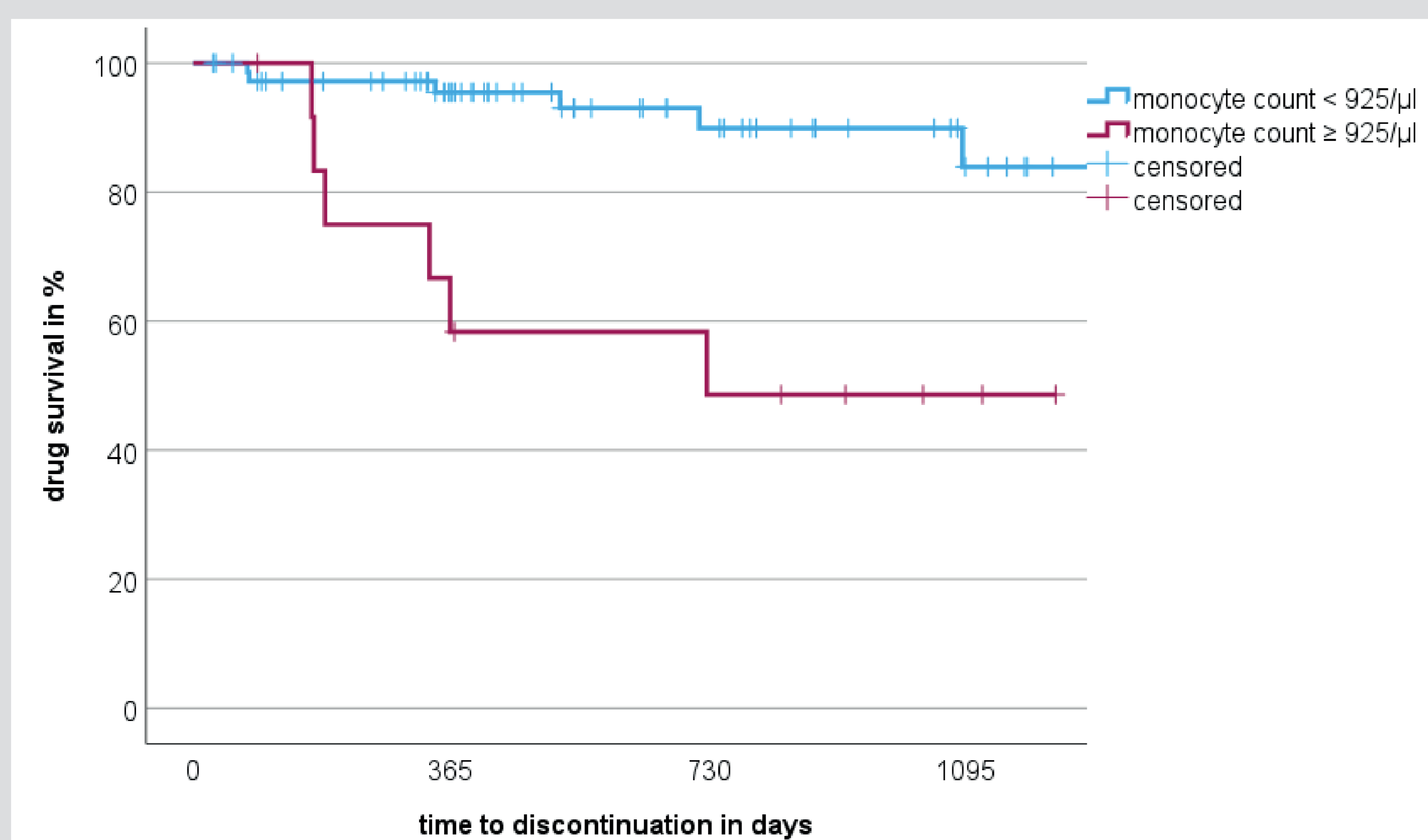
Abbreviation: n, absolute number of patients; y, years; BMI, body mass index; IQR, interquartile range; mHSS, modified Hidradenitis Suppurativa Score; HS, hidradenitis suppurativa.
^a Total number of HS patients: 143.
^b Eight most common comorbidities in our cohort.

Tabelle 1. Persönliche und krankheitsspezifische Merkmale von den HS-Patienten

parameters	values
Maintenance dose of adalimumab, n (%)	
40 mg weekly	79 (55.2)
80 mg every 2 weeks	64 (44.8)
Biosimilar vs. non-biosimilar, n (%)	
Biosimilar	16 (11.2)
Non-Biosimilar	127 (88.8)
Time to discontinuation, median (ICR), d	501 (28-2219)
Total number of discontinuations, n (%)	57 (39.9)
Reasons for discontinuation, n (%)	
No discontinuation (Group 1)	86 (60.1)
No or insufficient efficiency (Group 2)	15 (10.5)
Adverse events (Group 3)	25 (17.5)
Patient wish (Group 4)	17 (11.9)
Adverse events: reasons for discontinuing therapy, n (% of all patients with adverse events)	
Respiratory tract infections or other infections	10 (40)
Adalimumab-induced paradoxical psoriasis	7 (28)
Adalimumab-induced lupus erythematosus	3 (12)
Cardiovascular decompression	1 (4)
Headache	1 (4)
Transaminase elevation	1 (4)
Malignancy	1 (4)
Unknown	1 (4)

Abbreviation: n, absolute number of patients; d, days; IQR, interquartile range.
^a Total number of HS patients: 143.

Tabelle 2. Behandlungsspezifische Daten für Adalimumab bei HS-Patienten



Time	Adalimumab survival in %	Adalimumab survival in %
	Monocyte count at baseline < 925/ μl	Monocyte count at baseline $\geq 925/\mu\text{l}$
6 months	97.3%	84.6%
12 months	95.7%	61.5%
18 months	93.4%	52.7%
24 months	90.6%	52.7%

Abbildung 1 und Tabelle 3: Kaplan-Meier-Kurve zeigt die längere Überlebensdauer von Adalimumab bei HS-Patienten mit Monozyten bei Studienbeginn < 925/ μl im Vergleich zu HS-Patienten mit Monozyten bei Studienbeginn $\geq 925/\mu\text{l}$