



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Bone and joint disorders: screening and early clinical drug development

Vrouwe, J.P.M.

Citation

Vrouwe, J. P. M. (2022, December 7). *Bone and joint disorders: screening and early clinical drug development*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3503538>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3503538>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

De diagnose en behandeling van ziekten is het meest efficiënt als gerichte screening, accurate diagnostische middelen en doelgerichte behandeling kunnen worden toegepast. Voor een optimaal proces, kunnen gedefinieerde risicopopulaties gericht worden gescreend. De methoden voor screening en diagnostiek moeten een goede voorspellende waarde hebben en ten slotte moet de behandeling van een gedetecteerde ziekte doeltreffend zijn: de aandoening moet worden behandeld zonder dat er overmatige bijwerkingen optreden.

Dit proefschrift heeft als doel, tot nieuwe inzichten te komen betreffende het diagnose- en behandelproces voor pathologische aandoeningen van de botten en de gewrichten.

DEEL I

TESTIS-, EN PROSTAATCARCINOOM EN HET SKELET

Deel I beschrijft of- en hoe urologische maligniteiten bij de man (testisen prostaatkanker) van invloed kunnen zijn op het skelet. Of dit kan worden vastgesteld middels kwantitatieve echografie, en er wordt in een klinische studie onderzocht of gerichte therapie voor bottumoren middels PEG-liposomen veilig kan worden toegediend.

Hoofdstuk 2 – De invloed van testiscarcinoom en de behandeling daarvan op botdichtheid

In **hoofdstuk 2** wordt met behulp van een systematische literatuur review getracht tot inzicht te brengen of testiscarcinoom en de therapieën hiertegen een effect hebben op de botkwaliteit. De behandeling van testiscarcinoom, met name chemotherapie, kan voor teloorgang van de botdichtheid zorgen. Dit maakt het aannemelijk dat patiënten na hun behandeling van testiscarcinoom een verhoogd risico hebben op een lage botkwaliteit. Botten die in een slechte staat verkeren kunnen leiden tot botbreuken bij laag-energetisch trauma en kunnen daarmee leiden tot een negatief effect op de levensduur en kwaliteit van leven.

Dat deze patiëntengroep een verhoogd risico heeft op botontkalking, werd deels bevestigd in de systematische literatuur review in **hoofdstuk 2**. Met name behandeling met chemotherapie en langere follow-up periode verhoogden dit risico. Grote zekerheid over deze conclusies ontbreekt echter, door de wisselende opzet van de studies en wijze van rapportage van de geïncludeerde studies. De uitkomstmaten waren divers, waardoor deze niet

één-op-één kunnen worden vergeleken. Daarnaast ontbreken in veel van de studies belangrijke klinische uitkomstmaten, zoals fractuurfrequentie.

Ondanks deze beperkingen, adviseren we screening voor osteoporose in de populatie mannen die behandeling voor testiscarcinoom heeft ondergaan. Verder prospectief onderzoek moet uitwijzen of opname hiervan in de richtlijnen voor follow-up van (subgroepen) patiënten die behandeld zijn voor testiscarcinoom gerechtvaardigd is.

Hoofdstuk 3 – Diagnostiek van botdichtheid bij patiënten met prostaatcarcinoom

Hoofdstuk 3 gaat in op de methoden voor diagnostiek van osteoporose bij patiënten met prostaatcarcinoom. Bij prostaatcarcinoom zorgt de toegepaste androgeen deprivatie therapie, door farmacologisch geïnduceerde hypogonadisme, voor botontkalking. De gouden standaard voor analyse van de botdichtheid is een dual-energy x-ray absorptiometrie (DEXA)-scan. Het maken van een DEXA-scan is relatief omslachtig: patiënten moeten een aparte afspraak maken en naar het ziekenhuis komen. Daarbij is het duur en niet overal beschikbaar. Quantitative ultrasonography (QUS) is een andere techniek waarmee botdichtheidsmetingen kunnen worden gedaan. Het geeft niet alleen een uitkomst voor de botdichtheid, maar ook voor de microarchitectuur van het bot. Deze metingen kunnen tijdens een poli-afspraak door een getrainde medewerker worden gedaan, met een minder duur apparaat.

In **hoofdstuk 3** wordt bij prostaatkankerpatiënten onderzocht of een lage botdichtheid kan worden geïdentificeerd met calcaneus QUS-metingen, door de uitkomst hiervan te vergelijken met de uitkomst van hun DEXA-scans. Daarnaast werden patiënten vervolgd in de tijd, om vast te stellen welke patiënten een fractuur opliepen. Calcaneus QUS bleek een uitstekend hulpmiddel te zijn voor de identificatie van mensen die een verhoogd risico hebben op een lage botdichtheid. Door QUS zouden patiënten kunnen worden geselecteerd die verdere diagnostiek- en behandeling tegen osteoporose nodig hebben. Op dit moment is er nog onvoldoende bekend over de waarde van QUS voor het voorspellen van fracturen om DEXA volledig te vervangen.

Hoofdstuk 4 – Targeting van botmetastasen

In **hoofdstuk 4** wordt een first-in-human studie beschreven. Het onderzoeksmiddel, liposomale dexamethason, is ontwikkeld met het doel zich op te hopen in botmetastasen. Door een geneesmiddel (dexamethason) in

kleine vetbolletjes (liposomen) te verpakken zou de blootstelling aan het geneesmiddel ter plaatse van de botmetastasen hoger moeten zijn dan elders in het lichaam. Zo kan met deze liposomale formulering van het geneesmiddel gerichte behandeling worden bereikt, waardoor in theorie een hogere effectiviteit- en minder toxiciteit wordt bewerkstelligd.

In deze studie werden de veiligheid en farmacokinetiek van liposomale dexamethason onderzocht bij patiënten met ossaal gemetastaseerd, castratie-resistente prostaatkanker. De veiligheid blijkt nu goed en de farmacokinetiek is voldoende bekend voor verdere ontwikkeling van het middel. Wat echter nog niet duidelijk is uit dit onderzoek, is of de liposomen daadwerkelijk meer worden opgenomen in de metastasen dan elders in het lichaam en of dit ook een positief behandelingseffect heeft.

DEEL II

FARMACOTHERAPEUTISCHE INTERVENTIES VOOR ARTROSE

Deel II is gericht op gewrichtsartrose: een pathofysiologische toestand van de gewrichtsweefsels die gepaard gaat met laaggradige inflammatie. Hierbij zijn het synovium, subchondraal bot en het kraakbeen betrokken. De inflammatie en de door artrose veroorzaakte degeneratie van het gewricht zorgen voor aanpassing van de gewichtsstructuren, waardoor pijn- en de functiebeperking van het gewicht veroorzaakt worden. Op dit moment zijn er nog geen behandelingen geregistreerd die artrose kunnen vertragen of genezen.

De ontwikkeling van middelen tegen artrose wordt bemoeilijkt doordat artrose een zeer heterogene en multifactoriële aandoening is. In andere woorden: meerdere, nog onbekende, pathofysiologische wegen leiden tot het ontstaan van artrose. Daarnaast gaat de degeneratie langzaam, waardoor geneesmiddeleffecten moeilijk vast te leggen zijn.

Door middel van een review van recent geregistreerde- en afrondde studies, wordt in **hoofdstuk 5** inzichtelijk gemaakt op welke vlakken de huidige ontwikkelingen gaande zijn. Dit is opgesplitst in vier categorieën: pijn, inflammatie, therapieën met lichaamseigen materialen, en therapieën die aanpassing van het kraakbeenmetabolisme tot doel hebben. Er werden veel kandidaat-middelen gevonden in de review, sommigen daarvan lijken hoopvol. Bij de afgeronde studies werden echter nauwelijks studies gevonden die een ziektemodificerend effect van een middel hadden, laat staan zonder belangrijke bijwerkingen.

Op dit moment zijn er weinig tools (bijvoorbeeld biomarkers) voorhanden om tussen patiënten te kunnen differentiëren. Ook in het meten van de effecten kunnen nog stappen worden gemaakt. Hierin moet een balans worden gevonden in uitkomsten die door de patiënt gerapporteerd worden, op basis van pijn en functie, en objectieve, kwantificeerbare uitkomstmaten, zoals bijvoorbeeld biomarkers in het bloed, in beeldvorming of gemeten met wearables.

Hoewel de ontwikkeling van artrose geneesmiddelen dus op volle toeren is, zou deze geholpen zijn bij het hebben van universele biomarkers die deze ontwikkeling kunnen sturen- en uitkomsten beter kunnen evalueren

Hoofdstukken 6 en 7 – Fase I-II studies naar middelen voor artrose

In twee van de beschreven categorieën van **hoofdstuk 5** – het beïnvloeden van de inflammatie en het kraakbeenmetabolisme in artrotische gewrichten – zijn in dit proefschrift klinische studies beschreven: in **hoofdstukken 6 en 7**. Beiden beschrijven vroege fase klinische studies, waarin werd beoogd de systemische veiligheid, lokale tolerabiliteit en de farmacokinetiek te onderzoeken.

Het middel LRX712 stimuleert, na intra-articulaire toediening in de knie, de ontwikkeling van kraakbeen-voorloper cellen tot volwassen kraakbeen-cellen. Dit moet het beschadigde kraakbeen herstellen. Tijdens de in **hoofdstuk 6** beschreven first-in-human studie bleken hogere doseringen meer (mild- en matig ernstige) ongewilde lokale reacties te geven dan lagere doseringen en placebo. Bij een post-hoc analyse, werden ook systemisch verhoogde concentraties van het C-reactief proteïne gevonden bij de patiënten die een hogere dosering kregen. Desalniettemin wordt het veiligheids- en tolerabiliteits-profiel van de middeldoseringen die getest zijn voldoende geacht voor verdere ontwikkeling van LRX712 als middel tegen knie-artrose.

Effectiviteit is wel geëxploreerd in dit onderzoek, middels activiteits monitoring en vragenlijsten over pijn- en functionaliteit, maar is nog niet aangetoond.

In **hoofdstuk 7** wordt een het middel ART-IO2 onderzocht. Nadat radiologisch synovitis werd vastgesteld, werd het middel middels intra-articulair toediening in een vingergewricht van patiënten met inflammatoire artritis gebracht. ART-IO2 wordt geïnternaliseerd in de synoviocyten, waar het – door stimulatie door NF- κ B en HGHPA – IFN- β tot expressie brengt, dat een anti-inflammatoir effect moet hebben in het gewricht.

Helaas bleek de lokale tolerabiliteit van ART-102 onvoldoende om de voorgenomen 12 patiënten te includeren; de studie werd vroegtijdig gestopt. In de MRI-scans gemaakt na de dosering, werd een verergering van de inflammatie ter plaatse van het target gewricht ten opzichte van die voor de dosering bevestigd. Geen van de geïncludeerde patiënten heeft een operatie aan het geïnjecteerde gewricht ondergaan, wat weefselonderzoek en het verder vaststellen van de exacte etiologie van de bijwerkingen onmogelijk maakt.