



Dosisreductie van biologics bij psoriasis: stand van zaken en perspectieven

L.S. van der Schoot¹, M.E. van Muijen¹, J.M.P.A. van den Reek², E.M.G.J. de Jong³

In dit artikel willen wij de lezers informeren over de opmars van dosisreductie van biologics bij psoriasis, en een update geven over (inter)nationaal onderzoek naar dit onderwerp. Ook kijken we naar de toekomst en verdere implementatie van dosisreductie in de dagelijkse praktijk.

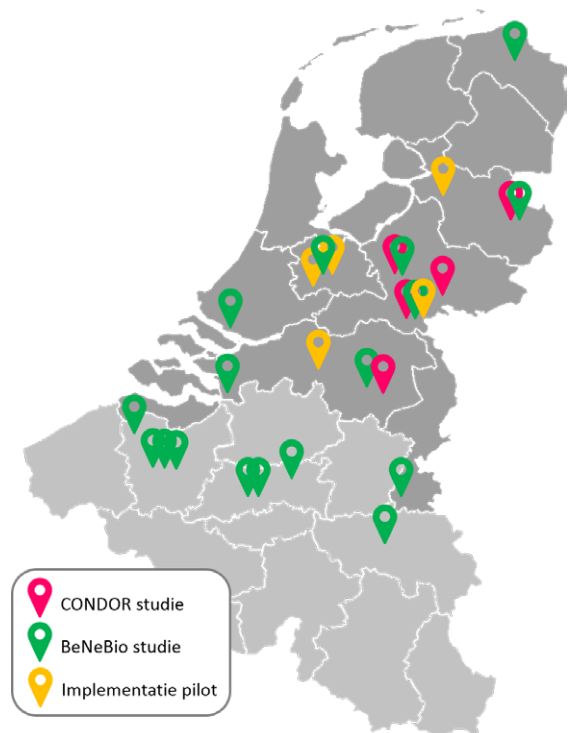
INTRODUCTIE

Met het beschikbaar komen van biologics is het therapeutisch arsenaal voor de behandeling van psoriasis sterk gegroeid in de laatste twee decennia. Momenteel zijn er 11 geregistreerde biologics voor psoriasis, en worden er nog steeds nieuwe biologics ontwikkeld. Biologics zijn meestal zeer effectief als behandeling van matige-ernstige psoriasis. Desondanks kunnen er ook nadelen aan behandeling met biologics kleven, zoals bijwerkingen en hoge kosten. Biologics worden tot op heden volgens label in een standaarddosering voorgeschreven, terwijl uit onderzoek is gebleken dat niet iedere patiënt deze standaarddosis nodig heeft. Dosisreductie van biologics bij patiënten met lage ziekteactiviteit lijkt daarom een veelbelovende manier voor efficiënter gebruik. Echter, dosisreductie kan leiden tot exacerbaties. Het is daarom noodzakelijk dat het op een veilige manier gebeurt. Eerder publiceerden wij in dit tijdschrift de uitkomsten van een enquête onder Nederlandse dermatologen over het toepassen van dosisreductie. [1] In het huidige artikel geven wij een overzicht van de literatuur en gaan we in op toekomstperspectieven ten aanzien van dosisreductie.

EEN TERUGBLIK

Het principe van dosisreductie werd eerder uitgebreid onderzocht binnen de reumatologie. De dosis van biologics werd hierbij verlaagd op geleide van ziekteactiviteit. Voor reumatoïde artritis is een dergelijke 'tight controlled' strategie reeds opgenomen in richtlijnen. [2] Binnen de dermatologie duurde het ongeveer 10 jaar vanaf de introductie van biologics voor psoriasis totdat dosisreductie werd onderzocht. Het was namelijk bekend dat stoppen met een biologic resulteerde in snelle psoriasis exacerbaties. [3] In die tijd waren er weinig alternatieven beschikbaar bij falen van herbehandeling met de oorspronkelijke biologic, waardoor men voorzichtig was met het exploreren van dosisverlaging.

Afgelopen jaar is de beschikbare literatuur aangaande dosisreductie van biologics voor psoriasis samengevat in een scoping review. [4] De meeste beschikbare studies betroffen observationele studies die zich met name richtten op de 'oudere' biologics adalimumab, etanercept en ustekinumab.



Figuur 1. Overzicht samenwerkende partijen binnen verschillende (inter)nationale projecten ten aanzien van dosisreductie van biologics bij psoriasis. Zie kader 1 voor een opsomming van de betrokken centra inclusief hoofdonderzoekers.

¹ Arts-onderzoeker (PhD-kandidaat), afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Arts-onderzoeker (Postdoc), afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

Een uniforme dosisreductie strategie werd in de meeste studies niet vermeld, met als opmerking dat de meeste studies niet waren ontworpen om specifiek het effect van dosisreductie te evalueren. Dosisreductie van adalimumab, etanercept en ustekinumab lijkt op basis van de beschikbare literatuur echter wel mogelijk en veilig bij een substantieel deel van de patiënten met lage ziekteactiviteit. In de meeste studies beschreven de auteurs een minimale behandelduur en/of het bereiken van stabiele lage ziekteactiviteit gedurende minstens 6 tot 12 maanden als criteria voor start met dosisreductie. De dosis van de biologic werd meestal verlaagd in vaste stappen, die echter verschilden per studie. Het merendeel van de patiënten bereikte weer een goede behandelrespons bij het gebruik van de standaarddosis na falen van dosisreductie. [5-7]

Uit de review bleek dat de enige gerandomiseerde, prospectieve studie naar dosisreductie werd uitgevoerd in Nederland; een studie in 2018 naar een dosisreductiestrategie van de biologics adalimumab, etanercept en ustekinumab (CONDOR studie), uitgevoerd in zes Nederlandse ziekenhuizen (zie figuur 1 en kader 1). [7] Deze strategie bestond uit verlaging van de dosis in twee stappen (tot 67% en 50% van de standaarddosis) door verlenging van het injectie-interval, op geleide van ziekteactiviteit (PASI) en kwaliteit van leven (DLQI). Men kon niet aantonen dat dosisreductie non-inferieur (e.g. niet slechter) was dan de standaarddosis wat betreft ziekteactiviteit (PASI). Wat betreft kwaliteit van leven gerelateerd aan huidaandoening (DLQI) was dosisreductie wel non-inferieur. Dosisvermindering was uiteindelijk na één jaar succesvol bij 53% van de patiënten, en bleek een substantiële daling van zorgkosten te geven. [8] Twee-jaar follow-up data lieten zien dat 18/44 (41%) Radboudumc-patiënten een lage dosis bleven gebruiken. Er was geen verschil in langdurige exacerbaties (PASI>5 gedurende ≥3 maanden) tussen de dosisreductiegroep en de controlegroep, en alle patiënten met een exacerbatie bereikten opnieuw een goed effect van dezelfde biologic (PASI<5). [9] Ook bekeek men of antistofvorming een rol speelt bij dosisreductie van adalimumab en ustekinumab. Hierbij werden er geen verschillen in ontwikkeling van anti-drug antistoffen gezien tussen de dosisreductie- en controlegroep. Voor etanercept werd er niet gekeken naar de rol van antistofvorming, omdat eventuele antistoffen die gevormd worden tegen etanercept niet-neutraliserend zijn. [preliminaire data CONDOR studie]

Er zijn weinig studies beschikbaar over dosisreductie van de 'nieuwere' generatie biologics (IL-17 en IL-23 remmers). [4] Echter laten trials waarbij werd gekeken naar volledig staken (*withdrawal*) van deze middelen gunstige resultaten zien ten aanzien het langdurige behoud van respons na staken, en/of het optreden van een goede respons bij herbehandeling. [10-15]

Naast resultaten uit klinisch onderzoek is het tevens van belang om te kijken naar toepassing van dosisreductie in de dagelijkse praktijk. Na het verkrijgen van de eerste resultaten uit de CONDOR studie werd daarom een soortgelijke dosisreductie strategie ingevoerd in de dagelijkse praktijk van het Radboudumc. [16] In plaats van twee-stappen-dosisreductie

Kader 1. Overzicht betrokken instellingen inclusief hoofdonderzoekers.

CONDOR STUDIE

Gelre ziekenhuizen Apeldoorn (M. Koetsier), Slingeland ziekenhuis Doetinchem (M. Berends), St Anna Ziekenhuis Geldrop (R. Mommers), ZGT Almelo/Hengelo (D. Njoo, P. Ossenkoppele), Radboudumc Nijmegen (E. de Jong, J. van den Reek).

BEneBio STUDIE

Nederland: Bravis ziekenhuis Bergen op Zoom (E. van der Voort), Catharina ziekenhuis Eindhoven (S. Dodemont), Erasmusmc (M. van Doorn), MUMC (P. van Lümig), UMCG (B. Horváth), UMCU (M. de Bruin-Weller, C. de Jonge), Slingeland ziekenhuis Doetinchem (M. Berends), ZGT Almelo/Hengelo (D. Njoo, P. Ossenkoppele), Radboudumc Nijmegen (E. de Jong, J. van den Reek).

België: AZ Maria Middelaars (L. Temmerman), AZ Sint-Lucas Gent (L. Dierckxsens), CHU Liège (A. Nikkels), Dermatologie Maldegem (S. Lanssens), UCL Saint-Luc Brussel (P-D. Ghislain), ULB Erasme Brussel (F. Willaert), UZ Gent (J. Lambert), UZ Leuven (T. Hillary).

IMPLEMENTATIE PILOT

Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis Tilburg (M. Bastiaens), Isala Zwolle (D. Enomoto), St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein (A. de Boer), Radboudumc Nijmegen (E. de Jong, J. van den Reek), NVDV, Psoriasispatiënten Nederland.

werd conservatief gestart met één stap (tot 67% van de standaarddosis). Van de 108 geschikte patiënten startten er 80 met dosisreductie. Van de 67 patiënten met één jaar follow-up gebruikten er twee derde nog steeds een lagere dosis na één jaar. Voor patiënten was de belangrijkste reden om te starten met dosisreductie het minimaliseren van medicatiegebruik. Van de patiënten die niet wilden starten met dosisreductie was de belangrijkste reden angst voor een toename van psoriasis. Patiënten werden voorafgaand aan het spreekuur gescreend op geschiktheid voor dosisreductie (onder andere lage ziekteactiviteit en behandeling met de standaarddosis gedurende ≥6 maanden); hiervoor was een extra tijdsinvestering nodig.

WAAR STAAN WE NU?

Momenteel wordt in 17 Nederlandse en Belgische ziekenhuizen een nieuwe gerandomiseerde studie uitgevoerd naar dosisvermindering van IL-17 en IL-23 remmende biologics (BeNeBio studie, NCT04340076) (figuur 1). De dosisreductie-strategie in deze studie is gebaseerd op die uit de CONDOR studie.

Tot op heden zijn er weinig richtlijnen of leidraden over dosisreductie gepubliceerd. Een zoektocht door internationale richtlijnen liet zien dat de optie van het verlagen van de dosis bij een goed effect in enkele richtlijnen werd genoemd. [17,18] Ondanks dat er lange termijn gegevens ontbreken, er weinig data over IL-23 en IL-17 remmers zijn, en dosisreductie niet is opgenomen in de Europese en Nederlandse psoriasis-

richtlijn, bleek uit een inventarisatie onder een deel van de Nederlandse dermatologen dat men al frequent dosisreductie toepast. [1] De motivatie voor toepassen van dosisvermindering bestond uit kostenbesparing, veiligheid en op verzoek van de patiënt. Echter, criteria voor het toepassen ervan en de manier waarop liepen sterk uiteen. De belangrijkste redenen voor het niet toekomen aan dosisvermindering waren de overtuiging dat patiënten het niet willen, vergeten om dosisvermindering te bespreken, of onvoldoende tijd hebben om dosisvermindering in te zetten. Er was onder de respondenten behoefte aan een richtlijn of leidraad over dosisreductie, met aandacht voor wetenschappelijk bewijs en praktische criteria.

BLIK OP DE TOEKOMST

Samenvattend lijkt de beschikbare literatuur erop te wijzen dat dosisreductie van adalimumab, etanercept en ustekinumab mogelijk en veilig is bij een groot deel van de psoriasispatiënten met lage ziekteactiviteit. Meer lange termijn data zijn van belang voor het aanvullen van het wetenschappelijk bewijs. Dosisreductie wordt al wel toegepast in de dagelijkse praktijk, echter er is behoefte aan meer sturing.

In de toekomst ligt de uitdaging bij het verder implementeren van dosisreductie. Aandachtspunten hierbij zijn het defi-

niëren van een optimale strategie die aansluit bij zowel de dagelijkse praktijk als de patiënt. Momenteel wordt er daarom een pilotproject opgezet in samenwerking met de NVDV, patiëntpartners, regionale ziekenhuizen en onderzoekers van het Radboudumc, waarbij men bekijkt of de voorgestelde dosisreductie-strategie vanuit eerder onderzoek toepasbaar is in de dagelijkse praktijk van enkele ziekenhuizen (figuur 1 en kader 1).

Ook zal er in samenwerking met de NVDV een Delphiprocedure worden opgezet om consensus te verkrijgen over criteria voor dosisreductie van biologics bij psoriasis. Nederlandse dermatologen zullen worden uitgenodigd voor deelname. Een Delphiprocedure is een methode om expert opinie te verzamelen via een serie vragen of statements, met als doel het verkrijgen van consensus. Deze vragen moeten klinisch relevant en praktisch van aard te zijn, omdat deze vaak niet in klinische studies worden beantwoord. De criteria waarover consensus wordt bereikt kunnen uiteindelijk worden samengevat tot aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk. Hopelijk leidt dit tot meer uniformiteit en standaardisering van het toepassen van dosisreductie in de Nederlandse praktijk. Wordt vervolgd!

LEERPUNTEN

- Dosisreductie van adalimumab, etanercept en ustekinumab bij psoriasispatiënten met lage ziekteactiviteit lijkt mogelijk en veilig op basis van de huidige literatuur.
- Dosisreductie wordt reeds toegepast in de dagelijkse praktijk, maar er is behoefte aan meer sturing. In samenwerking met de NVDV zal een consensusrapport worden opgesteld via een Delphiprocedure.
- In een samenwerking van meerdere Nederlandse en Belgische ziekenhuizen wordt op dit moment onderzoek gedaan naar dosisreductie van IL-17 en IL-23 remmende biologics.
- Daarnaast wordt onderzoek gedaan naar implementatie van dosisreductie in de dagelijkse Nederlandse praktijk.

TREFWOORDEN

biologics – psoriasis – dosisreductie - samenwerking

KEYWORDS

biologics – psoriasis – dose reduction - collaboration

BELANGENVERSTRENGELING

Geen financiële belangenverstremelingen.

Met dank aan alle samenwerkende partijen binnen verschillende dosisreductie-projecten.

REFERENTIES

1. van Muijen ME, van der Schoot LS, Bovenschen HJ, Dodemont SRP, van Lümig PPM, van Enst WA, et al. Dosisvermindering van biologics voor psoriasis. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. 2021;31(1):22-6.
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99.
3. Driessen RJ, Berends MA, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Psoriasis treatment with etanercept and efalizumab: clinical strategies influencing treatment outcome. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):1098-106.
4. Michielsens CAJ, van Muijen ME, Verhoef LM, van den Reek J, de Jong E. *Dose Tapering of Biologics in Patients with Psoriasis: A Scoping Review. Drugs*. 2021.
5. Hansel K, Bianchi L, Lanza F, Bini V, Stingeni L. Adalimumab Dose Tapering in Psoriasis: Predictive Factors for Maintenance of Complete Clearance. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(3):346-50.
6. Piaserico S, Gisoni P, De Simone C, Marinello E, Conti A, Amerio P, et al. Down-titration of Adalimumab and Etanercept in Psoriatic Patients: A Multicentre Observational Study. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(2):251-2.
7. Atalay S, van den Reek J, den Broeder AA, van Vugt LJ, Otero ME, Njoo MD, et al. Comparison of Tightly Controlled Dose Reduction of Biologics With Usual Care for Patients With Psoriasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020.
8. Atalay S, van den Reek J, Otero ME, Njoo MD, Mommers JM, Ossenkoppele PM, et al. *Health Economic Consequences of a Tightly*

- Controlled Dose Reduction Strategy for Adalimumab, Etanercept and Ustekinumab Compared with Standard Psoriasis Care: A Cost-utility Analysis of the CONDOR Study. *Acta Derm Venereol.* 2020.
9. Atalay S, van den Reek J, Groenewoud J, van de Kerkhof P, Kievit W, de Jong E. Two-year Follow-up of a Dose Reduction Strategy Trial of Biologics Adalimumab, Etanercept, and Ustekinumab in Psoriasis Patients in Daily Practice. *J Dermatolog Treat.* 2020:1-23.
 10. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(4):345-56.
 11. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;175(2):273-86.
 12. Blauvelt A. Secukinumab withdrawal leads to loss of treatment responses in a majority of subjects with plaque psoriasis with retreatment resulting in rapid regain of responses: A pooled analysis of two phase 3 trials. *J AM ACAD DERMATOL.* 2016.
 13. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418-31.
 14. Langley RG. Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab versus Treatment Withdrawal: Results from the Phase 3 IMMhance Trial. *American Academy of Dermatology Annual Meeting; Washington*2019.
 15. Kimball AB, Papp KA, Reich K, Gooderham M, Li Q, Cichanowitz N, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab for plaque psoriasis with continuous dosing, treatment interruption, dose adjustments and switching from etanercept: results from phase III studies. *Br J Dermatol.* 2019.
 16. Atalay S, van der Schoot LS, Vandermaesen L, van Vugt LJ, Eilander M, van den Reek J, et al. Evaluation of a One-step Dose Reduction Strategy for Adalimumab, Etanercept and Ustekinumab in Patients with Psoriasis in Daily Practice. *Acta Derm Venereol.* 2021.
 17. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. *Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(8):694-709.
 18. Hamadah IR, Al Raddadi AA, Bahamdan KA, Fatani MI, Alnahdi A, Al Rakban AM, et al. Saudi practical guidelines on biologic treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(3):223-9.

CORRESPONDENTIEADRES

Lara van der Schoot

E-mail: lara.vanderschoot@radboudumc.nl