



# Psoriasis to the future and back: van beheersen van symptomen van de huid naar duurzame ziektemodificatie

T. Hillary<sup>1</sup>, P.C.M. van de Kerkhof<sup>2</sup>

## INLEIDING EN TERUGBLIK

Psoriasis blijft een complexe ziekte waarbij de ontstekingsverschijnselen in de huid leiden tot de kenmerkende erythemasquameuze papels en plaques en histologisch het kenmerkend beeld van epidermale acanthose en ontstekingsverschijnselen met accumulatie van T-cellen en neutrofiële granulocyten. Bij de pustuleuze psoriasis accumuleren de ontstekingsverschijnselen als grote spongiforme pustels welke waarneembaar zijn met het blote oog. Psoriasis is een veel voorkomende problematiek (1-5% van de bevolking, afhankelijk van de regio in de wereld). [1] Triggers zoals stress, medicatie (met name betablokkers, lithium carbonaat, anti-malaria medicaties), focale infecties en een verwonding van de huid kunnen psoriasis uitlokken of doen verergeren.

In 1978 toen PvdK met zijn assistentschap dermatologie begon werd psoriasis gezien als een echte huidziekte. Bij enkele patiënten trad ook een arthritis psoriatica op. Over het algemeen werd psoriasis uitwendig behandeld met corticosteroidzalven en -crèmes, dithranol en teer. Ook was fotherapie (UVB en PUVA) een heel gebruikelijke behandeling in die tijd. Patiënten met uitgebreide psoriasis werden in de kliniek opgenomen voor de dithranol behandeling. Indien psoriasis frequent recidiveerde werd methotrexaat of acitretine gegeven. Cyclosporine werd ook voorgeschreven maar meer als een korte crisis-interventie. Later kwam hierbij dimethyl fumaraat. We waren ons in die tijd niet bewust van de associatie met metabool syndroom of cardiovasculaire comorbiditeiten. Psoriasis was grotendeels een echte huidziekte en niet een systeemziekte. We realiseerden ons de grote psychische impact van psoriasis en ondersteunden de patiënten bij het accepteren van aanzienlijke ziektelast, ondanks intensieve behandelingen.

De behandelingen die in het verleden werden toegepast waren met name de potente corticosteroiden en vanaf 1992 de combinatie met vitamine D zalven en crèmes. Dit bleef de hoeksteen van de uitwendige behandelingen tot op de dag van vandaag. De behandeling met dithranol en teer is thans op de achtergrond geraakt en wordt in uitzonderlijke situaties nog

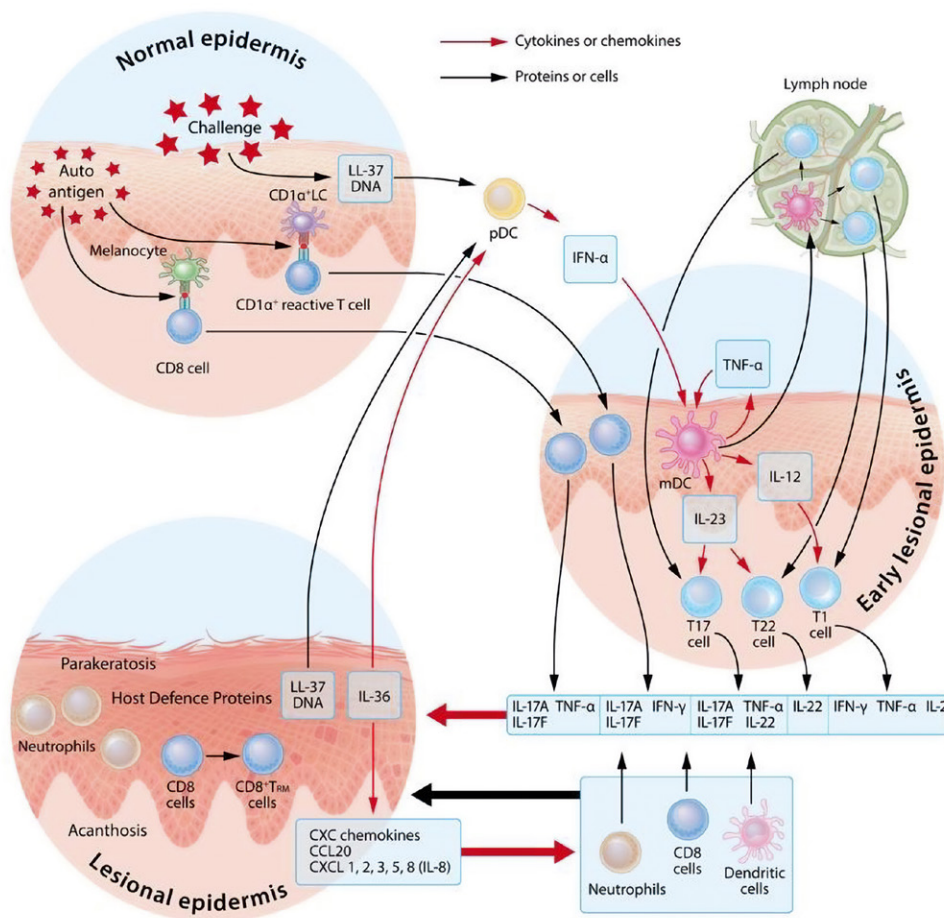
wel toegepast (dithranol bij de behandeling van psoriasis bij kinderen en teer bij zeer heftig jeukende of erythroderme episodes). Echter, verkleuringen en irritatie van de huid maken deze behandelingen lastig. De behandeling van psoriasis met methotrexaat, cyclosporine, acitretine en dimethyl fumaraat kunnen bij patiënten die onvoldoende reageren op topische behandelingen een eerste stap zijn op het gebied van systemische therapie. Methotrexaat, dimethyl fumaraat en acitretine zijn geschikt als onderhoudsbehandeling, waarbij we moeten controleren op de ontwikkeling van bijwerkingen. Over het algemeen stopt 50% van de patiënten de behandeling met een van deze middelen binnen 1 jaar. [2]

Terwijl we 30 jaar geleden psoriasis zagen als vooral een ziekte van de huid realiseren we ons nu dat het gaat om een systeemziekte. Comorbiditeiten betreffen de arthritis psoriatica met typische presentaties van enthesitis en de dactylitis de onderdelen van het metabool syndroom en de cardiovasculaire comorbiditeiten. [3] Recent is ook evidentie geleverd voor verhoogd risico op veneuze thrombose. [4] Naast de grote impact van psoriasis op kwaliteit van leven is depressie een belangrijke comorbiditeit. [5] Het is van groot belang dat de dermatoloog zich realiseert dat psoriasis 'more than skin deep' is. De dermatoloog heeft het leiderschap in het ziekenhuis over wat men nu noemt 'psoriatic disease' en nieuwe concepten van multidisciplinaire zorg en overleg zijn obliagaat anno 2024.

Inzichten in de pathogenese van psoriasis zijn op de voet gevolgd door de ontwikkeling en het beschikbaar komen van 'targeted therapies' welke een lange termijn effectiviteit en veiligheid hebben die we 30 jaar geleden niet voor mogelijk hadden gehouden. In figuur 1 worden enige relevante stappen in de pathogenese toegelicht. Het gaat hierbij om een geïntegreerd concept van 'innate en acquired immunity' met een genetisch verankerde basis. [6] Het evolutionair voordeel van de constitutie om psoriasis te kunnen ontwikkelen is een verhoogde afweer tegen bacteriële infecties. Daardoor zien we bij psoriasis vrijwel nooit een impetiginisatie i.t.t. bij constitutioneel eczeem. Recent werd door PvdK een overzicht over

<sup>1</sup> Afdeling dermatologie, Katholieke Universiteit en universitaire ziekenhuizen Leuven

<sup>2</sup> Emeritus hoogleraar dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboud Universiteit Nijmegen



Figuur 1. Uit: van de Kerkhof PCM. *J Invest Dermatol.* 2022 Jul;142(7):1778-1785. doi: 10.1016/j.jid.2022.01.014. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35249726

de pathogenese van psoriasis gepubliceerd. [6] De lezer wordt voor de referenties naar dit artikel verwezen.

Na een verstoring van de integriteit van de epidermis (trauma of penetratie van microben door de huidbarrière) worden DNA brokstukken (microbieel of 'self DNA') gecomplexeerd aan 'host defence proteins' zoals het 'host defence protein' LL-37. Van LL-37 is aangetoond dat het DNA geïnduceerde IFN-α responses op een TLR7- en TLR8-afhankelijke wijze stimuleert in plasmacytoïde dendritische cellen (pDCs). Als gevolg hiervan worden myeloïde dendritische cellen (mDC) gestimuleerd wat een autocriene TNF-α loop in beweging brengt. mDC's migreren naar de regionale lymfeklieren en mDC's produceren IL-12 en IL-23 welke cytokinen de differentiatie en proliferatie stimuleren van Th-1, Th-17 en Th-22 cellen vanuit naïeve T-cellen. Deze T-cellen migreren naar de huid en blijven ook in de huid gestimuleerd door de daar aanwezige mDC's. Th1 cellen produceren IL-2, TNF-α en IFN-γ. Th-17 cellen produceren IL-17, IL-22 en TNF-α en Th-22 cellen produceren IL-22.

In de pathogenese van psoriasis spelen ook auto-antigenen een rol. Auto-antigenen worden gepresenteerd aan T-cellen. Het melanocytair autoantigen ADAMTSL5 bindt aan de TCR van CD8 positieve cellen via MHC class I. Na activatie gaan deze T-cellen IL-17 vrij maken. PLA2G4DAG is een ander autoanti-

gen; het activeert CD1a Langerhans cellen en deze binden aan CD1a-reactive T-cellen welke IL-17 en IL-22 genereren.

IL-17, in gecoördineerde actie met andere cytokines, waaronder TNF-α, IFN-γ, IL-22, IL-2 induceren epidermale proliferatie en parakeratose, stimuleren de aanmaak van 'host defence proteins' and chemokines, resulterend in de accumulatie van neutrofiële granulocyten, T-cellen, macrofagen en dendritische cellen in de psoriasis plaque. Verschillende van deze ontstekingscellen zoals neutrofiële granulocyten dragen bij aan de IL-17 productie. Epidermale cellen maken ook IL-37 aan, waardoor IL-8 geactiveerd wordt. IL-8 is een krachtige chemoattractant voor neutrofiële granulocyten. Hiermee heeft de psoriasis laesie ook belangrijke kenmerken van de 'innate immunity'. In gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis vormt een sterk verhoogde IL-36 signaling, vaak door een genetisch bepaalde factor, een cruciale factor.

De volledig ontwikkelde psoriasis plaque blijft zichzelf pathologisch versterken door continue release van self-DNA. Dit bindt met LL-37 en als een continu proces het DNA-LL-37 complex de pDC aanjagen. Verder maakt de epidermis van de psoriasis plaque continue het cytokine IL-36 aan, wat pDC's blijft stimuleren. De pathogenese van psoriasis is een steeds versterkende activatie loop.

Psoriasis is een polygeen bepaalde ziekte. Meer dan 80 psoriasis risk loci zijn gerapporteerd. Deze genen zijn geassocieerd met biologische mechanismen zoals hierboven besproken. Sommige susceptibility genes zijn geassocieerd met antigen presentatie, IL-23/IL-17 axis, type I interferon signaling, NF-κB signaling en huidbarrière.

Parrallel aan de ontwikkeling van inzichten in de pathogenese zijn 'targeted therapies' ontwikkeld en beschikbaar gekomen. Dit betreft de biologics en 'small molecules'. De biologics, die ontwikkeld zijn staan in tabel 1.

Tabel 1. Biologics voor de behandeling van psoriasis

Anti TNF-α	Etanercept
	Adalimumab
	Infliximab
	Certolizumab
Anti IL-17 A	Secukinumab
	Ixekizumab
Anti IL-17A/F	Bimekizumab
Anti IL-17 receptor	Brodalumab
Anti IL-12/23 (p40 chain)	Ustekinumab
Anti IL-23 (p19 chain)	Risankizumab
	Guselkumab
	Tildrakizumab

Tabel 2. Small molecules voor de behandeling van psoriasis

Phosphodiesterase inhibitors	Apremilast systemisch
	Roflumilast uitwendig
TYK2 inhibitors	Deucravacitinib systemisch
	PF-06826647 systemisch
	Brepocitinib systemisch
Aryl hydrocarbon receptor agonist	Tapinarof

In hoofdlijn kunnen we het volgende stellen: [7] de anti-TNF behandeling adalimumab realiseert tenminste 75% verbetering van de PASI over lange termijn bij de meerderheid van de patiënten en antilichamen tegen de IL-17 familie en de anti-IL-23 biologics maken een 100% verbetering van ziekte-ernst mogelijk in ongeveer de helft van de patiënten. De werkzaamheid van biologics zijn vergeleken in network meta-analyses. [8] Naast de revolutionaire ontwikkelingen met betrekking tot de biologics zijn ook small molecules ontwikkeld als targeted treatment voor psoriasis (tabel 2). Voor een review over small molecules bij psoriasis verwijzen we de lezer naar Criado et al. [9].

I Het gen voor de Janus kinase TYK2 blijkt een susceptibility gen voor psoriasis te zijn. Dit Janus kinase is geassocieerd met IFN-α, IL-12-, en IL-23 signaling. Deucravacitinib, een TYK2 inhibitor, blijkt effectief in de behandeling van psoriasis, PASI 90 werd bereikt bij 44% van de patiënten. Inmiddels is dit middel EMA geregistreerd als behandeling van plaque psoriasis.

II Phosphodiesterase-4 (PDE-4) remt de afbraak van de second messenger cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in immunocyten, resulterend in protein kinase A activatie, resulterend in activation of NF-κB en remming van cAMP response element binding protein (CREB) en activating transcription factor-1 (ATF-1). Deze modulatie van transcriptie factoren resulteert in een overwicht van IFN-γ, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23 over IL-6 and IL-10. PDE-4 inhibitoren normaliseren deze verstoorde balans: apremilast is beschikbaar als systemische behandeling. Roflumilast heeft FDA registratie als topische behandeling.

III De aryl hydrocarbon hydroxylase receptor (AhR) wordt geactiveerd door verschillende xogene liganden waaronder polycyclic aromatic hydrocarbons and digoxin-like compounds. Ook activeert koolteer AhR. AhR is een transcriptie factor die downmodulate van psoriasis-relevante cytokines bewerkt, een anti-oxidante respons heeft en die leidt tot een verbetering van de huidbarrière via filaggrin upregulatie. Tapinarof crème is een AhR-agonist, met FDA registratie als topische behandeling voor psoriasis.

## MET HET OOG OP DE TOEKOMST

Met de veelheid van behandelingen die we hebben en met het oog op voorspelling van het lange termijn effect zouden we biomarkers ter beschikking moeten krijgen. Er wordt in het onderzoek hard gewerkt aan voor de praktijk relevante biomarkers. Een belangrijke ontdekking was dat early onset psoriasis geassocieerd bleek te zijn met HLA-C\*06:02 carriers. Het HLA-C\*06:02 allel blijkt een zekere voorspelling te geven met betrekking tot respons op ustekinumab behandeling. [10] Psoriasis is een multifactoriële ziekte en bij de keuze van behandelingen zijn er veel factoren die relevant kunnen zijn. Computational medicine en artificiële intelligentie zullen in de toekomst van grote waarde zijn bij het creëren van evidence die gebaseerd is op het samenspel van een veelheid aan factoren. Het betreft factoren uit de domeinen system medicine, biological systems and consumer lifestyles. [11]

Met het beschikbaar komen van meer biosimilars zullen er verschuivingen optreden in de behandel paradigma's. [12]. Adalimumab (en andere TNF-inhibitoren) en sinds kort ook ustekinumab zijn beschikbaar voor aanzienlijk lagere kostprijzen. Real world evidence studies hebben de lange termijn werkzaamheid en veiligheid over vele jaren bewezen. Het inzicht dat psoriasis een systeemziekte is, impliceert dat we bij patiënten met ernstige vormen van psoriasis gaan streven naar een vroege interventie met systemische therapie. Het watchfull waiting principe van het verleden kan niet meer het principe van de toekomst zijn! Wel streven we naar sustainable disease control en ziekte-modificatie. Bij de anti-IL23 behandelingen zien we dat sommige patiënten lange termijn volledig ziekte- en symptoomvrij zijn, ook na stopzetten van de behandeling [13]: kunnen we bij psoriasis dan misschien toch hopen op een echte genezing. Nieuwe therapeutische principes met lange termijn remissies gloren aan de horizon: na haematopoietic stemcell transplantations (HSCT) bij

ernstige psoriasis zijn remissies van meer dan 13 jaar gerapporteerd. [14]. Mesenchymal stroma cell transplantatie bij patiënten met psoriasis hebben in 100% clearing gezorgd voor tenminste 5 jaar. [15]. Een toekomst met sustainable disease control en duurzame ziektemodificatie lonkt.

## LITERATUUR

1. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590.
2. Balak D, Gerdes S Parodi A, Salgado-Boquete. Long-term safety of oral systemic therapies for psoriasis: a comprehensive review of the literature. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020 Aug;10(4):589–613. Published online 2020 Jun. 11. doi: 10.1007/s13555-020-00409-4.
3. De Brandt E, Hillary T. Comorbid psoriasis and metabolic syndrome: clinical implications and optimal management. *Psoriasis (Auckl)*. 2022;12:113–26. Published online 2022 May 25. doi: 10.2147/PTT.S293107 PMID: PMC9149586.
4. Hillary T, Clijmans J, Vermeire S, Lambert J, Garmyn M, Imbrechts M, Vanassche T. Venous thrombotic events in psoriasis patients: a systematic review with meta-analysis. *Ann Med*. 2021; 53(1): 1076–1083. Published online 2021 Jun 29. doi: 10.1080/07853890.2021.1942974 PMID PMC8245067.
5. Kleyn CE, Talbot PS, Metha N, Sampgogna F, Bundy Ch, Ashcroft DM, Kimball AB, Van de Kerkhof P, Griffiths CEM, Valenzuela F, Van der Walt JM, Aberra T, Puig L. Psoriasis and Mental Health Workshop Report: Exploring the links between psychosocial factors, psoriasis, neuroinflammation and cardiovascular disease risk. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(1):5639. Published online 2020 Jan 7. doi: 10.2340/00015555-3375 PMID: PMC9128964.
6. van de Kerkhof PCM. From empirical to pathogenesis-based treatments for psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2022 Jul;42(7):1778–1785. doi: 10.1016/j.jid.2022.01.014. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35249726.
7. Boehncke WH, Brembilla NC. Pathogenesis-oriented therapy of psoriasis using biologics. *Expert Opin Biol Ther*. 2022 Dec;22(12):1463–1473. doi: 10.1080/14712598.2022.2100219. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35815360 Review.
8. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Stakias V, Puig L. Long-term benefit–risk profiles of treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Jan;12(1):167–184. Published online 2021 Dec 4. doi: 10.1007/s13555-021-00647-0 PMID: PMC8776931 PMID: 34862951.
9. Criado PR, Lorenzini D, Miot Ha, Bueno-Filho R, Carneiro FRO, Lanhez M. New small molecules in dermatology: for the autoimmunity, inflammation and beyond. *Inflamm Res*. 2023 May 22:1–18. doi: 10.1007/s00011-023-01744-w [Epub ahead of print] PMID: PMC10201519 PMID: 37212867.
10. Li K, Huang CCH, Randazzo B, Li S, Szapary Ph, Curran M, Cambell K, Brodmerker K. HLA- C\*06:02 Allele and Response to IL-12/23 Inhibition: results from the ustekinumab phase 3 psoriasis program. *Invest Dermatol*. 2016 Dec;136(12):2364–2371. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.631. Epub 2016 Jul 29.
11. Liu Z, Wang X, Ma Y, Lin Y, Wang G. Artificial intelligence in psoriasis: Where we are and where we are going. *Exp Dermatol*. 2023 Nov;32(11):1884–1899. doi: 10.1111/exd.14938. Epub 2023 Sep 23.
12. Phan DB, Elyoussfi S, Stevenson M, Lunt M, Warren RB, Yiu ZZN. Biosimilars for the treatment of psoriasis: a systematic review of clinical trials and observational studies. *JAMA Dermatol*. 2023 Jul 1;159(7):763–771. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.1338. PMID: 37256582.
13. Eyerich P, Weisenseel P, Pinter A, Schäkel K, Asadullah K, Wegner S, Muñoz-Elias EJ, Bartz H, Taut FJH, Reich K. IL-23 blockade with guselkumab potentially modifies psoriasis pathogenesis: rationale and study protocol of a phase 3b, randomised, double-blind, multicentre study in participants with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (GUIDE). *BMJ Open*. 2021;11:e049822. doi:10.1136/bmjopen-2021-049822
14. Song N, Scholtemeijer M, Shah K. Mesenchymal stem cell immunomodulation: mechanisms and therapeutic potential trends in pharmacological sciences. *Trends Pharmacol Sci*. 2020; 41:653–64.
15. Lwin SM, Snowden JA, Griffiths CEM. The promise and challenges of cell therapy for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2021;185(5):887–898. <https://doi.org/10.1111/bjd.20517>.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Peter van de Kerkhof

E-mail: Peter.vandeKerkhof@radboudumc.nl