

Biologicals bij hidradenitis suppurativa

J.R. Mekkes¹, D.C. van Rappard²

¹ *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam*

² *Aios, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam*

Correspondentieadres:

Dr. J.R. Mekkes

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam

E-mail: j.r.mekkes@amc.uva.nl

Hidradenitis suppurativa (HS) is jarenlang een aandoening geweest waar weinig aandacht voor was. De diagnose werd niet of veel te laat gesteld en zowel bij huisartsen als specialisten leefde het beeld dat er weinig aan te doen was. Nu is dat anders, HS staat in de belangstelling en er wordt volop onderzoek naar gedaan. Het aantal publicaties stijgt explosief, en er zijn - in verhouding tot het geringe aantal gerandomiseerd gecontroleerde trials (RCT) - opvallend veel reviews over biologicals bij HS verschenen, inclusief een cochrane review (figuur 1).¹⁻³ Het is enigszins wrang om te moeten constateren dat deze plotselinge interesse in HS vooral is aangejaagd

door de interesse en investeringen van de farmaceutische industrie in het ziektebeeld, omdat het een mogelijke nieuwe indicatie is voor TNF-remmers en andere anti-inflammatoire biologics.

INFLIXIMAB

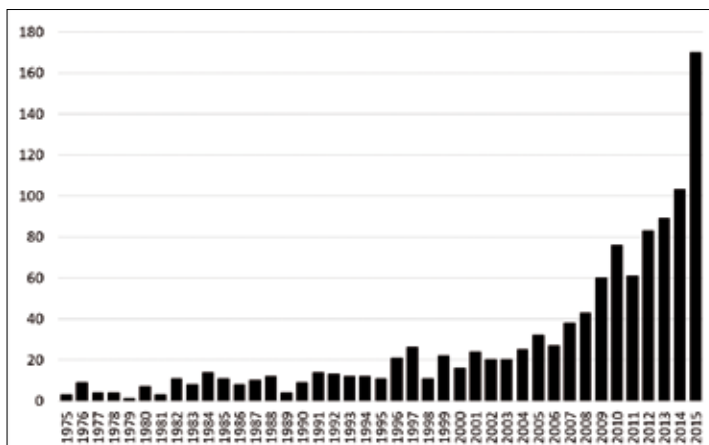
Het is inmiddels 15 jaar geleden dat voor het eerst werd beschreven dat HS-patiënten sterk verbeteren onder behandeling met TNF-alfaremmers.⁴ De eerste patiënten hadden HS bij de ziekte van Crohn en werden behandeld met infliximab (Remicade®) voor hun Crohn waarbij opviel dat ook de hidradenitislaesies verdwenen. Vrij snel daarna werden ook HS-patiënten die geen Crohn hadden behandeld, met goed effect.^{5,6} De studies naar infliximab zijn grotendeels casereports en caseseries, er is slechts 1 RCT uitgevoerd. Deze studie van Grant et al.⁷ was uitgevoerd bij een relatief klein aantal patiënten (n = 38) maar liet een groot verschil in effectiviteit tussen infliximab en placebo zien, vooral in de kwaliteit van leven (DLQI) en *patient reported outcome* (beoordeling effectiviteit door patiënt), waardoor het verschil statistisch significant was. Er is door de producent niet meer geïnvesteerd in grotere gerandomiseerde studies. Dit was een economische beslissing: studies zijn duur en tijdrovend, en gezien het aflopen van het patent zouden de kosten hoger kunnen uitvallen dan de opbrengsten.

ETANERCEPT

Het lag voor de hand om ook etanercept te proberen bij HS, maar de resultaten daarvan vielen tegen. Er zijn enkele casereports verschenen met gunstige resultaten, maar daarbij speelt publicatiebias een grote rol. In een gecontroleerd onderzoek bij twintig patiënten kon de effectiviteit niet worden aangetoond.⁸ Bij de ziekte van Crohn is etanercept ook niet effectief. De fabrikant adviseert om etanercept niet off-label voor te schrijven bij HS.

ADALIMUMAB

Adalimumab is later op de markt gekomen dan infliximab en zou in principe bij dezelfde indicaties werkzaam moeten zijn, omdat het om hetzelfde eiwit gaat op enkele aminozuren na. Adalimumab is in dubbelblinde gerandomiseerde studies onderzocht bij HS. Deze trials zijn verricht met de intentie om het middel te registreren, en de opzet van de studies voldoet aan de eisen. Uit de gepoolde resultaten van meerdere trials, waarbij als uitkomstmaat gekozen werd voor een bepaalde score die de HiSCR-50 (*hidradenitis suppurativa clinical response*) werd genoemd, kwam naar voren dat adalimumab, mits gegeven in een hoge dosering (40 mg elke week), statistisch significant beter werkt dan placebo.⁹⁻¹⁰ De dosering die bij psoriasis gebruikelijk is (40 mg om de week) was niet effectief ten opzicht van placebo. Op grond van deze studies is adalimumab 40 mg per week in 2015 geregistreerd voor de indicatie HS.



Figuur 1. Stijging van het aantal publicaties over infliximab per jaar (bron: PubMed).

USTEKINUMAB

Ook ustekinumab (anti-IL-12 en anti-IL-23) lijkt in staat te zijn om de ontstekingscomponent bij HS te verminderen. Hiervoor waren al aanwijzingen uit casereports. Recent is een grotere serie gepubliceerd waarbij twaalf patiënten zijn behandeld met 45 of 90 mg ustekinumab. Er werd een verbetering van de modified Sartorius Score bereikt in 82% van de patiënten, en een HiSCR-50 werd bereikt bij 47%.¹¹

ANAKINRA

Anakinra (anti-IL-1-alpha) wordt toegepast bij auto-inflammatoire aandoeningen waarbij overproductie van interleukine 1 een rol speelt. In verschillende kleine studies is onderzocht of het middel ook effectief kan zijn bij inflammatoire dermatosen, waaronder pyoderma gangrenosum en HS. In een kleine placebogecontroleerde studie (n = 20) verbeterde de ziekteactiviteitscore in 67% van de behandelde groep, versus 20% in de controlegroep. De HiSCR-50 werd bereikt bij 78% versus 30% in de controlegroep.¹² Het is nog te vroeg om een conclusie te trekken.

De verwachting is dat in de toekomst nog meer nieuwe biologics zullen worden uitgetest bij HS. Bij het trialregister (www.clinicaltrials.gov) zijn onder andere studies met anti-IL-17- en anti-interleukine-1-receptor 1 (IL-1RI) aangemeld.

STAND VAN ZAKEN

Anno 2016 hebben we de beschikking over infliximab, off-label, en adalimumab, geregistreerd. Het patent van infliximab is in 2015 verstreken waardoor er biosimilars (Remsima®, Inflectra®) op de markt zijn gekomen die 30-40% goedkoper zijn. In Noorwegen, dat landelijk onderhandelt en inkoop zijn de biosimilars zelfs 60% goedkoper. Omdat adalimumab wekelijks moet worden gegeven om effect te hebben bij HS wordt het verschil in prijs erg groot, adalimumab is ruim twee keer

duurder. Voor de ziekenhuizen, die binnen het budget moeten blijven is dat een dilemma. Het kan zijn dat de wet- en regelgeving de artsen dwingt om over te stappen op adalimumab, vanwege de nieuwe vergoedingsregel voor infliximab die luidt "indien er sprake is van een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel". Er zijn andere voorbeelden van off-labelgeneesmiddelen die niet meer mogen worden voorgeschreven omdat er een geregistreerde, veel duurere equivalent op de markt komt. Een voorbeeld is bevacizumab (Avastatin®) off-label bij maculadegeneratie en het geregistreerde ranibizumab (Lucentis®), dat 36 keer zo duur is en de Nederlandse gezondheidszorg jaarlijks 24 miljoen euro extra kost. Binnen de dermatologie kennen we het voorbeeld van propanolol 1% FNA off-label bij hemangiomen, waarvoor nu Hemangirol® drank geregistreerd is. Dit middel is 150 keer duurder en de vervanging kost de gezondheidszorg 1 miljoen euro meer per jaar.¹³ Hoewel beleidsmakers dit niet graag horen, spelen de kosten van geneesmiddelen en de hoogte van het beschikbare budget toch een prominente rol bij de keuze die artsen maken om een patiënt een middel wel of niet te geven. Het is op dit moment niet duidelijk of adalimumab infliximab zal gaan vervangen en in welke omvang dat zal zijn.

INBEDDING VAN ANTI-INFLAMMATOIRE BIOLOGICALS IN DE BEHANDELING VAN HS

De behandeling van complexe vormen van HS vereist een aanpak die is toegesneden op de patiënt. De belangrijkste behandelopties zijn operatief ingrijpen, antibiotica, en anti-inflammatoire middelen.¹⁴ Sommige patiënten kunnen worden geholpen met alleen opereren of alleen antibiotica, andere hebben alle therapiemodaliteiten tegelijk nodig. Het is goed om te blijven benadrukken dat TNF-remmers alleen maar de inflammatoire component onderdrukken. Resterende fistels en met epitheel beklede abcesholten zullen ook bij patiënten die goed reageren op TNF-remmers op een gegeven moment operatief verwijderd moeten worden. In het ideale scenario krijgen alleen HS-patiënten met een duidelijke inflammatoire component TNF-remmers voorgeschreven, niet levenslang zoals bij psoriasis, maar voor een bepaalde tijd (maanden tot jaren). Binnen die periode worden resterende plekken verwijderd. Daarna kan de behandeling met TNF-remmers worden gestopt.

LITERATUUR

1. Rappard DC van, Mekkes JR, Tzellos T. Randomized Controlled Trials for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2016;34:69-80.
2. Deckers IE, Prens EP. An Update on Medical Treatment Options for Hidradenitis Suppurativa. *Drugs* 2016;76:215-29.
3. Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Oct 7;10:CD010081.
4. Martinez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inf Bowel Dis* 2001;7:323-26.
5. Sullivan TP, Welsh E, Kerdel FA, Burdick AE, Kirsner RS. Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003;149:1046-49.
6. Mekkes JR, Hommes DW. Behandeling van hidradenitis suppurativa met deroofing en infliximab. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2004;14:196-7.
7. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *JAAD* 2010;62:205-17.
8. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* 2010;146:501-4.
9. Kimball AB. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:846-55.
10. Kimball AB, Jemec GB, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol* 2014;171:1434-42.
11. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol* 2015 Dec 7. doi:10.1111/bjd.14338. [Epub ahead of print]
12. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2016;152:52-9.
13. Zorginstituut Nederland. GVS rapport 15/15: propranolol-drink (Hemangirol®), 21 oktober 2015.
14. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa / acne inversa. *JEADV* 2015;29:619-44.



SAMENVATTING

Hidradenitis suppurativa staat in de belangstelling als onderzoeksgebied, mede omdat het een mogelijke nieuwe indicatie is voor biologicals. In de afgelopen jaren zijn vooral TNF-remmers (infliximab, etanercept en adalimumab) toegepast. Andere biologicals zoals ustekinumab, anakinra, anti-IL-17- en anti-interleukine-1-receptor I worden onderzocht in lopende klinische studies. In Nederland wordt vooral off-label infliximab voorgeschreven. In 2015 is adalimumab geregistreerd voor de indicatie hidradenitis. Of adalimumab infliximab zal gaan

vervangen hangt af van de effectiviteit, maar ook de kosten en het beschikbare budget spelen daarbij een rol. De anti-inflammatoire biologicals hebben een plaats in de behandeling van hidradenitis, maar het is belangrijk om te blijven beseffen dat radicale chirurgische excisie nog steeds de enige curatieve behandeling is.

TREFWOORDEN

hidradenitis suppurativa – biologicals – infliximab – Adalimumab – Ustekinumab – anakinra