



Door het bos de biologische bomen niet meer zien

H.B. Thio

De dermatoloog heeft sinds 2004 meerdere biologische geneesmiddelen (biologics) tot zijn/haar beschikking. De anti-IgE-acterende biologic omalizumab wordt ingezet bij de behandeling van chronische spontane urticaria. Voor patiënten met constitutioneel eczeem is er nu de IL4-alfareceptorblokkerende biologic dupilumab beschikbaar. De meeste biologics worden in de dermatologie voorgeschreven bij de behandeling van matig tot ernstige vormen van chronische plaque psoriasis. Psoriasis vulgaris is een chronische inflammatoire huid-aandoening met een wereldwijde prevalentie van 2-3%. [1] In 10-20% van de psoriasispatiënten kan eveneens artritis optreden. [2] Psoriasis gaat ook gepaard met systemische comorbiditeiten. [1] Therapie van psoriasis was vroeger een grote uitdaging. Met de beschikbaarheid van steeds meer biologics wordt het therapeutisch armentarium van de dermatoloog aanzienlijk verrijkt.

BIOLOGICS BIJ PSORIASIS

Welke therapeutische modaliteit het beste kan worden gebruikt, wordt grotendeels bepaald door de vanuit de wetenschappelijke vereniging opgestelde richtlijnen. Het is uiteindelijk een gezamenlijke beslissing van de behandelende arts samen met de patiënt (*shared decision making*). Psoriasis is een ziekte met een chronisch doorgaans stabiel natuurlijk beloop met op gezette tijden een exacerbatie. Sinds 2004 zijn er met de komst van de biologics behandelingen voor de psoriasispatiënt beschikbaar die snel en langdurig effectief zijn. Deze biologics kennen een gunstig bijwerkingenprofiel. Wel dienen de effectiviteit en veiligheid op de lange termijn te allen tijde nauwlettend in de gaten te worden gehouden. Hiervoor is een

adequate vastlegging van patiëntgegevens in een *bioregistry*-systeem van belang. De lokale therapie vormt meestal de eerste lijn van behandeling voor een stabiele chronische plaque psoriasis met een beperkte uitbreiding. De volgende therapeutische stap voor psoriasis is meestal fotherapie (UVB) en fotochemotherapie (PUVA). Bij patiënten met een uitgebreide psoriasis is systemische therapie geïndiceerd. Dimethylfumaraat en methotrexaat zijn op dit moment in Nederland de meest gebruikte systemische geneesmiddelen vanwege de langdurige werkzaamheid en de betaalbaarheid. Andere systemische middelen die worden gebruikt bij psoriasis zijn acitretine en ciclosporine. Daarna nemen de biologics een voorname plaats in bij de behandeling van patiënten met matig



© Dreamstime.com

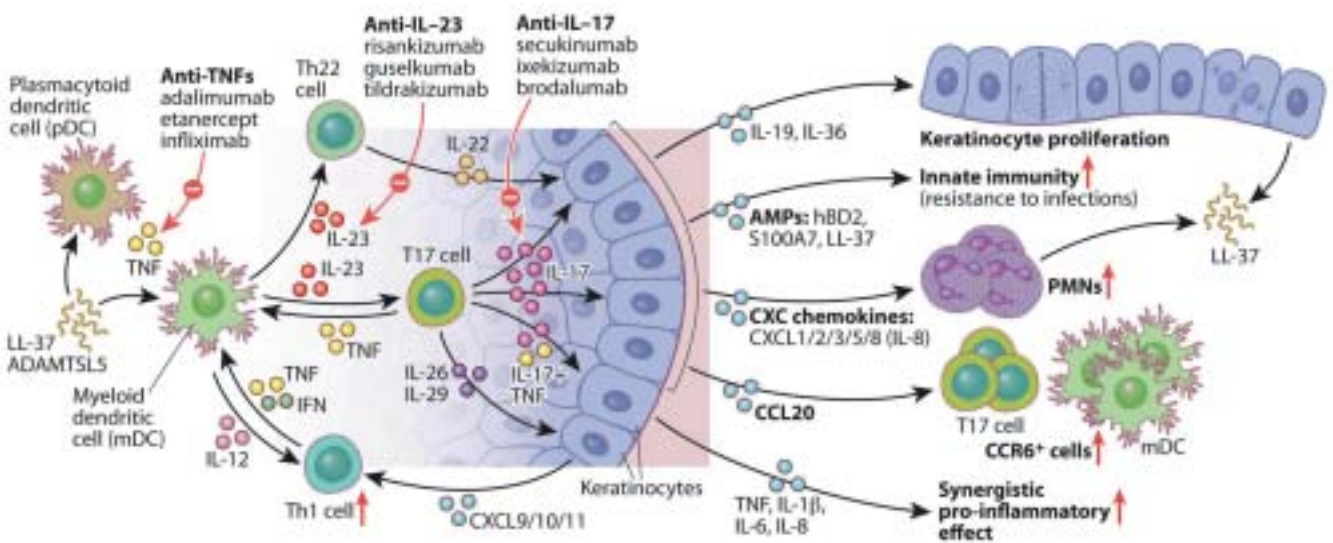
Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

tot ernstige vormen van psoriasis. De langst geregistreerde biologics voor psoriasis zijn de TNF-alfaremmers. Er zijn tot op heden nog geen resultaten bekend van direct vergelijkende studies tussen de verschillende TNF-alfablokkers, maar qua effectiviteit en veiligheid lijken ze overeen te komen. Infliximab dient intraveneus te worden toegediend, waardoor een dagopname in het ziekenhuis vereist is, terwijl etanercept en adalimumab het voordeel hebben subcutaan in thuissetting te kunnen worden toegediend. De klinische effectiviteit van een antipsoriasis geneesmiddel wordt kwantitatief uitgedrukt in *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) 75, PASI 90 en PASI 100, die staan voor respectievelijk driekwart verbetering van de oorspronkelijke situatie, 90% verbetering en complete remissie. Vaak zijn deze effectiviteitsparameters in grote klinische studies gemeten op week 12 of 16 na start van de therapie (inductiefase). Er komen de laatste tijd steeds meer data beschikbaar na biologicgebruik gedurende meerdere jaren (onderhoudsfase). Elke biologic richt zich op verschillende pro-inflammatoire cytokines die een belangrijke rol spelen in de pathogenese van psoriasis of op hun receptoren: infliximab (TNF-alfa), etanercept (TNF-alfareceptor), adalimumab (TNF-alfa), certolizumab pegol (TNF-alfa); ustekinumab (IL12 en IL23); secukinumab (IL17a), ixekizumab (IL17a), brodalumab (IL17 receptor) en guselkumab (IL23). Deze biologics zijn zeer effectief bij matig tot ernstige vormen van psoriasis en tonen een vermindering met 75% in PASI (PASI 75) van ten minste 70% van de patiënten. In andere studies blijken ustekinumab, secukinumab en ixekizumab duidelijk beter klinisch effectief te zijn dan etanercept. Tevens hebben direct met elkaar vergelijkende *head to head*-studies aangetoond dat de anti-IL17a-biologics secukinumab en ixekizumab in klinische effectiviteit superieur zijn aan ustekinumab. Door Sbidian en haar collega's werd een netwerk meta-analyse verricht van 109 gerandomiseerde, gecontroleerde trials met in totaal 39.882

patiënten. [3] De resultaten toonden aan dat alle actieve interventies superieur aan placebo waren in termen van het bereiken van de PASI 90. Met een anti-IL17a-therapie is er een hogere kans om PASI 90 te bereiken, in vergelijking met anti-IL12/23 (Relatieve risico [RR] 1,33), anti-IL23 (RR 1,86), en anti-TNF-alfabehandelingen (RR 2,66), andere biologics (RR 6,44), klein molecuul geneesmiddel/apremilast (RR 3,52) en conventionele systemische geneesmiddelen (RR 8,15). Alle biologics bleken superieur te zijn voor het bereiken van PASI 90 ten opzichte van klein molecuul geneesmiddel/apremilast en conventionele systemische geneesmiddelen. Het kleine molecuul geneesmiddel/apremilast werd geassocieerd met een hogere kans om PASI 90 te bereiken, in vergelijking met conventionele systemische geneesmiddelen (RR 2,31). De onderzoekers vonden ook dat er geen significant verschil bestond tussen de drie anti-IL17 (brodalumab, ixekizumab en secukinumab) en de twee anti-IL23 (tildrakizumab en guselkumab) monoklonale antilichamen om PASI 90 te kunnen bereiken. Alle anti-IL17-geneesmiddelen (brodalumab, ixekizumab en secukinumab) en de anti-IL23 guselkumab zijn evident klinisch effectiever dan de drie anti-TNF-alfa (infliximab, adalimumab en etanercept). Bovendien, in de netwerk meta-analyse werden de anti-IL17-biologics als beste geclassificeerd voor het bereiken van de PASI 90, in vergelijking met placebo (RR 30,81), gevolgd door anti-IL23 (RR 21,03) en anti-IL12/23 (RR 19,91), en anti-TNF-alfa (RR 11,58). [3] De onderzoekers vonden geen significant verschil tussen alle actieve interventies en placebo met betrekking tot het risico van optreden van ernstige bijwerkingen. Omdat de gegevensbescherming (patent) van de originele 'oudere' anti-TNF-alfabiologics verlopen zijn, verschijnen momenteel verscheidene biosimilars op de markt.

BIOSIMILARS

Biosimilars lijken in grote mate op een biologic maar zijn geen



Figuur 1. Pathogenese van psoriasis en het werkingmechanisme van de huidige biologics.

Uit: Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):645-53.

exacte kopie van het origineel. [4] Elk biologisch geneesmiddel (zowel het originele biologic als de biosimilar) heeft unieke eigenschappen. Door het productieproces ontstaan er wel kleine verschillen. Ze worden, indien geproduceerd door ervaren biologicfabrikanten, beide volgens dezelfde hoge standaardkwaliteitsnormen geproduceerd. Omdat de vaak goedkopere biosimilars nooit identiek zijn aan het originele geneesmiddel, kan het al bekende veiligheidsprofiel van het originele geneesmiddel niet zo maar opgeëist worden. Het Deense DERMBIO-register bevat gegevens over alle Deense patiënten met matige tot ernstige vormen van plaque psoriasis die behandeld worden met biologics. In dit register waren geen significante verschillen geconstateerd in het discontinuïteitsrisico tussen de originele biologics en biosimilars van infliximab of etanercept. [5] De veiligheidsprofielen waren vergelijkbaar.

OVERLEVINGSDUUR (*DRUG SURVIVAL*)

Uit dit DERMBIO-register werden tussen 1 januari 2007 en 31 maart 2017 2161 patiënten nader bestudeerd (adalimumab n = 1332; etanercept n = 579; infliximab n = 333; ustekinumab n = 1055 en secukinumab n = 196). Secukinumab had het hoogste aantal van PASI 100 (100% verbetering van de bij de start vastgestelde PASI), maar ook de laagste overlevingsduur van alle onderzochte biologics. [5] De meeste patiënten op secukinumab waren overigens niet-naïef voor biologics. Ustekinumab had in deze studie de hoogste overlevingsduur. Bij de overleving van een geneesmiddel (*drug survival*) wordt de tijdsduur gemeten van start tot het moment van stoppen van het geneesmiddel. Deze overlevingsduur van een biologic bij psoriasis wordt beïnvloed door verschillende factoren, zoals tolerantie, bijwerkingen, veiligheidsprofiel en uiteraard klinische effectiviteit. In een literatuuronderzoek (van 2010 tot oktober 2016) werden 36 publicaties geïdentificeerd met meer dan 40.000 psoriasispatiënten die aan de gestelde criteria voldeden. [6] De mediane overlevingsduur van ustekinumab, adalimumab, infliximab en etanercept was respectievelijk 38,0, 36,5, 26,6 en 24,7 maanden. De gemiddelde jaarlijkse overlevingskans van anti-TNF-alfabiologics was 70%, 57%, 51%, 45% en 41% op respectievelijk 1, 2, 3, 4 en 5 jaar; voor ustekinumab was dit respectievelijk 87%, 78%, 70%, 71% en 51%. Bij gebruik van de biologics en/of biosimilars als antipsoriasis therapie is het dus duidelijk dat zij niet oneindig lang effectief zullen blijven. Vaak is het zo dat na enige tijd de klinische effectiviteit terugloopt en overgeschakeld moet worden naar een ander systemisch geneesmiddel, vaak een andere biologic. Dit switchmoment wordt door de behandelende arts in samenwerking met de patiënt bepaald. Het kan zijn dat deze teruglopende klinische effectiviteit het gevolg is van de vorming van circulerende neutraliserende antilichamen. De immunogeniciteit van biologics kan onderling verschillen. [7] Een dergelijk proces kan geremd worden door additioneel voorschrijven van methotrexaat 10 mg per week. Indien dit niet het geval is, zal doorgaans van geneesmiddel worden veranderd indien er sprake is van een verbetering van minder dan de helft van de originele PASI-score (< PASI 50). Men kan overgaan naar een biologic uit dezelfde groep, bijvoorbeeld van een anti-TNF-receptor naar een anti-TNF of van een anti-

interleukine17A naar een anti-interleukine17-receptor. Vaker wordt besloten een biologic te kiezen uit een andere biologische groep, bijvoorbeeld van anti-TNF naar anti-IL17A. Het is nog niet geheel duidelijk wat nou de meest optimale weg is om te volgen.

PSORIASIS SUBPOPULATIES

Verder zijn bij patiënten met matig tot ernstige vormen van psoriasis de volgende specifieke subpopulaties te onderkennen: patiënten met eveneens artritis psoriatica, pediatrische patiënten, patiënten van het vrouwelijk geslacht met actieve kinderwens en zwangere patiënten. Voor deze subpopulaties zijn de beschikbare keuzemogelijkheden voor biologics enigszins aangepast. [8] Voor patiënten met matig tot ernstige vormen van psoriasis en artritis psoriatica zijn de anti-TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliximab) de beste optie gevolgd door de anti IL17 en ustekinumab. Voor pediatrische patiënten met matig tot ernstige vormen van psoriasis zijn algoritmisch de volgende biologics beschikbaar: etanercept, ustekinumab, adalimumab, de anti-IL17a-biologics en infliximab. Voor vrouwelijke patiënten met matig tot ernstige vormen van psoriasis en actieve kinderwens of zwangere psoriasispatiënten wordt de recent geregistreerde biologic certolizumab pegol aangeraden, gevolgd door achtereenvolgens etanercept, ustekinumab, adalimumab, infliximab en de drie IL17-remmende biologics. Certolizumab pegol is een gepegyleerd monoklonaal antilichaam, zonder Fc-staart, die TNF-alfa remt. In een studie van zwangere vrouwen die met certolizumab pegol worden behandeld voor verschillende inflammatoire aandoeningen, werd minimale tot geen placentaoverdracht aangetoond van certolizumab pegol tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Door het ontbreken van FcR-binding vindt er vrijwel geen overdracht van certolizumab pegol uit plasma op moedermelk plaats.

DISCUSSIE

Met de komst van multipale biologics en momenteel ook de veel goedkopere biosimilars is het therapeutische armamentarium van de dermatoloog bij de behandeling van matige tot ernstige vorm van psoriasis aanzienlijk verrijkt. Door deze ruime keuzemogelijkheid is het juist ook weer moeilijk om op een bepaald moment de juiste keuzes te maken. Bij een netwerk meta-analyse is duidelijk gebleken dat de anti-IL17a en anti-IL23 superieur zijn op dit moment als therapie voor matige tot ernstige vormen van psoriasis. Deze biologics kennen een goed veiligheidsprofiel, waardoor langdurig gebruik (althans volgens de tot op heden beschikbare data) niet als potentieel gevaarlijk wordt beschouwd. Bij het interpreteren van de gegevens van de netwerk meta-analyse dient wel opgemerkt te worden dat deze beperkt zijn tot de inductiefase van de therapie (resultaten werden gemeten tussen twaalf tot zestien weken na gerandomiseerde start van studies) en zijn eigenlijk minder relevant voor een chronische ziekte als psoriasis. Andere beperkingen zijn de lage aantallen van studies die werden gevonden voor een aantal studies, en de jonge leeftijd (gemiddelde leeftijd van 44 jaar) en de ernst van de ziekte (PASI 20 of hoger). Al deze factoren zijn eigenlijk

weinig representatief voor de dagelijkse poliklinische dermatologie praktijk. De veiligheidsgegevens uit de inductiefase maken een betrouwbare risicoprofielinschatting van behandelingen op lange termijn niet goed mogelijk. Er is geen significant verschil in de interventies en placebo in termen van *serious adverse events* (SAEs). Methotrexaat lijkt van alle systemische therapieën het beste veiligheidsprofiel te hebben, al is de bewijsvoering van lage tot matige kwaliteit. Adequate analyse van gegevens afkomstig van niet-gerandomiseerde, postmarketingstudies kunnen meer duidelijkheid verschaffen op dit belangrijke punt. Huidig en toekomstig klinisch onderzoek dienen gerandomiseerde trials te zijn waarbij directe actieve geneesmiddelen met elkaar worden vergeleken (*head to head*-studies). Toekomstig klinisch onderzoek dient zich ook te richten op bepaalde gestratificeerde subgroepen (bijvoorbeeld beoordelen biologic-naïeve patiënten en aanwezigheid van artritis). Met de komst van de biosimilars worden de vaak hoge kosten van deze biologicbehandelingen financieel aantrekkelijk gemaakt om patiënten te behandelen met een subcutane injectie, waarbij het geneesmiddel een belangrijke pro-inflammatoire cytokine blokkeert en/of de receptor. Ten slotte dient vermeld te worden dat bij teruglopende klinische effectiviteit niet te snel gegrepen moet worden naar een volgende biologic. Er bestaat de mogelijkheid om de biologic te combineren met een conventionele systemische therapie, zoals met methotrexaat of dimethylfumaraat per os. Dergelijke combinaties kunnen mogelijk ook de gebruikte dosering van de biologic verminderen, waardoor de biologische en financiële belasting van de biologic duidelijk verminderd worden.

LITERATUUR

1. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015;386(9997):983-94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7. Epub 2015 May 27. Review.
2. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet* 2018;391(10136):2273-84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4. Epub 2018 Jun 1. Review.
3. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 22;12:CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub2.
4. Carrascosa JM, Jacobs I, Petersel D, Strohal R. Biosimilar drugs for psoriasis: principles, present, and near future. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2018;8(2):173-94. doi: 10.1007/s13555-018-0230-9. Epub 2018 Mar 16. Review.
5. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2018;178(2):509-19. doi: 10.1111/bjd.16102. Epub 2018 Jan 9.
6. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatol Treat* 2018;29(5):460-6. DOI: 10.1080/09546634.2017.1398393
7. Boehncke WH, Brembilla NC. Immunogenicity of biologic therapies: causes and consequences. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14(6):513-23. doi: 10.1080/1744666X.2018.1468753. Epub 2018 Apr 25.
8. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing first-line biologic treatment for moderate-to-severe psoriasis: what does the evidence say? *Am J Clin Dermatol* 2018;19(1):1-13. doi: 10.1007/s40257-017-0328-3.

SAMENVATTING

Sinds 2004 worden verscheidene biologics door de dermatoloog voorgeschreven: omalizumab voor chronische spontane urticaria, dupilumab voor constitutioneel eczeem en meer dan tien verschillende biologics en biosimilars voor chronische plaque psoriasis. Deze antipsoriasis biologics zijn zeer effectief bij matig tot ernstige vormen van psoriasis en tonen een vermindering met 75% in PASI (PASI 75) van ten minste 70%. Momenteel biedt een anti-IL17 a- en anti-IL23-therapie de grootste kans om PASI 90 te bereiken. De langste mediane overlevingsduur (drug survival) van een biologic wordt bereikt met ustekinumab (38,0 maanden), gevolgd door adalimumab (36,5 maanden). Vrouwelijke patiënten met actieve kindwens en zwangere patiënten hebben sinds kort certolizumab tot hun beschikking. Door de ruime keuzemogelijkheden aan biologics bij psoriasis kan het juist ook weer moeilijk zijn om precies op een bepaald moment de juiste keuzes te maken voor een patiënt met matig tot ernstige vormen van chronische plaque psoriasis.

TREFWOORDEN

psoriasis – biologics – biosimilars – klinische effectiviteit – geneesmiddeloverlevingsduur – veiligheidsprofiel

SUMMARY

Since 2004, dermatologists have been using several biologics for inflammatory skin diseases: omalizumab for chronic spontaneous urticaria, dupilumab for atopic dermatitis and more than 10 different biologics and biosimilars for chronic plaque psoriasis. These anti-psoriasis biologics are very effective in moderate to severe forms of psoriasis and show at least a 75% reduction in PASI (PASI 75). At present an anti-IL-17a therapy offers the greatest chance to reach PASI 90. The longest median drug survival of a biologic is for ustekinumab (38.0 months), followed by adalimumab (36.5 months). For female patients of childbearing age and pregnant patients certolizumab has become available. Because of the extensive choice regarding biologics in psoriasis, it can be difficult to make exactly the right choice for a patient with moderate to severe chronic plaque psoriasis.

KEYWORDS

psoriasis – biologics – biosimilars – clinical efficacy – drug survival – safety profile

CORRESPONDENTIEADRES

Bing Thio

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl