



# Op weg naar implementatie van dosisreductie van biologics bij patiënten met psoriasis

L.S. van der Schoot<sup>1</sup>, J.M.P.A. van den Reek<sup>2</sup>, E.M.G.J. de Jong<sup>3</sup>

In dit artikel beschrijven we verschillende mogelijkheden voor persoonsgerichte behandeling met biologics bij patiënten met psoriasis, in het bijzonder dosisreductie en de implementatie daarvan. Deze resultaten vormen tevens de basis van het proefschrift van Lara van der Schoot, getiteld *The road towards implementation of biologic dose reduction in psoriasis care* dat zij in het openbaar zal verdedigen op 23 november 2023.

## INTRODUCTIE

Sinds 2003 zijn er zeer effectieve medicijnen beschikbaar gekomen voor de behandeling van matig-tot-ernstige psoriasis: biologics. Het gebruik van biologics heeft echter ook nadelen. Biologics zijn duur en kunnen gepaard gaan met bijwerkingen zoals infecties. Hoewel het aantal beschikbare biologics voor psoriasis nog steeds toeneemt, is het nog niet geheel mogelijk om het juiste middel voor de individuele patiënt te identificeren. [1] Daarnaast worden biologics vaak langdurig voorgeschreven in een standaarddosering. Eerder onderzoek liet zien dat niet elke patiënt deze standaarddosering nodig heeft om een goed effect van de behandeling te behouden. Verschillende studies hebben daarom al gekeken naar het verlagen van de dosering van een biologic nadat een goed behandelingseffect is bereikt. [2,3] Deze studies lieten zien dat dosisreductie mogelijk, veilig en kosteneffectief is bij patiënten met lage ziekteactiviteit. [4,5] Toch zijn er nog verschillende vragen over dosisreductie van biologics bij patiënten met psoriasis.

Eerder publiceerden wij in dit tijdschrift een overzicht van de literatuur over dosisreductie van biologics bij psoriasis en beschreven wij enkele toekomstperspectieven ten aanzien van dosisreductie. [6] In het huidige artikel worden verschillende mogelijkheden voor persoonsgerichte behandeling met biologics beschreven, in het bijzonder dosisreductie en de implementatie daarvan. Deze resultaten vormen de basis van het proefschrift van Lara van der Schoot, getiteld *The road towards implementation of biologic dose reduction in psoriasis care* dat zij in het openbaar zal verdedigen op 23 november 2023.

## HET PERSPECTIEF VAN PATIËNTEN EN ZORGVERLENERS TEN AANZIEN VAN DOSISREDUCTIE VAN BIOLOGICS BIJ PATIËNTEN MET PSORIASIS

Dosisreductie van biologics bij patiënten met psoriasis met

lage ziekteactiviteit is een veelbelovende manier voor efficiënter gebruik van deze dure medicijnen. Eerdere studies lieten zien dat dosisreductie van de biologics adalimumab, etanercept en ustekinumab, door middel van intervalverlenging van injecties, (kosten)effectief en veilig is bij een substantieel deel van de psoriasispatiënten met stabiele lage ziekteactiviteit. [2,3] Door te streven naar de laagste effectieve dosis, kan overbehandeling worden voorkomen en kunnen zorgkosten dalen. [4,5] Hoewel verschillende studies de effectiviteit en veiligheid van dosisreductie van biologics hebben beschreven, was er beperkt inzicht in de stand van zaken omtrent het gebruik en het implementeren van dosisreductie in de huidige praktijk in Nederland en wereldwijd.

In 2019 werd daarom een vragenlijstsonderzoek onder 114 Nederlandse dermatologen verricht, waarbij werd gevraagd naar houding en gedrag ten aanzien van dosisreductie van biologics bij patiënten met psoriasis. [7] In 2020 werd dit vragenlijstsonderzoek ook uitgevoerd onder 53 dermatologen wereldwijd. [8] Hieruit bleek dat dosisreductie al op redelijke schaal werd toegepast door de respondenten. De manier waarop men dosisreductie toepaste, liep echter uiteen. Dermatologen vonden kostenbesparing een belangrijke motivatie voor het toepassen van dosisreductie. Redenen die ervoor zorgden dat dosisreductie niet werd toegepast waren tijdgebrek, de overtuiging dat patiënten het niet wilden, en onvoldoende mogelijkheden voor ondersteuning. Dermatologen die überhaupt geen dosisreductie toepasten, gaven hiervoor als redenen een gebrek aan wetenschappelijk bewijs, beperkte ervaring met biologics en/of met dosisreductie en het risico op exacerbaties van psoriasis of antistofvorming tegen de biologic. Het lijkt daarom belangrijk om beschikbare kennis ten aanzien van effectiviteit en veiligheid van dosisreductie verder te verspreiden. Op het moment van

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker (PhD-kandidaat) en anios, afdeling dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

<sup>2</sup> Arts-epidemioloog (assistant professor), afdeling dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

<sup>3</sup> Dermatoloog (professor), afdeling dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

het vragenlijstenonderzoek werd dosisreductie maar in enkele richtlijnen vermeld, zonder beschrijving van duidelijke criteria of aanbevelingen over doseringen. [9-11] De respondenten gaven echter aan dat er wel behoefte was aan een richtlijn over dosisreductie.

Vervolgens werd er gekeken naar wat patiënten met psoriasis belangrijk vinden in het kader van dosisreductie. Hiertoe werd een kwalitatief onderzoek opgezet waarbij 15 patiënten met psoriasis uit het Radboudumc werden geïnterviewd. [12] Deze patiënten hadden verschillende demografische kenmerken en behandelingskarakteristieken. Kwalitatief onderzoek maakt het mogelijk om een breder inzicht te verkrijgen in perspectieven van een bepaalde groep. [13] Patiëntvertegenwoordigers van de patiëntenvereniging Psoriasispatiënten Nederland waren betrokken bij de opzet van het onderzoek. Middels thematische analyse van de interviews werden een aantal thema's geïdentificeerd die een rol kunnen spelen voor patiënten met psoriasis in het kader van dosisreductie. Voordelen van dosisreductie volgens patiënten waren het minimaliseren van medicatiegebruik, het verlagen van de kans op bijwerkingen, en het bijdragen aan lagere zorgkosten. Daarentegen kwam de angst voor opvlaming van psoriasis door het verlagen van de dosering naar voren. Het is voor patiënten belangrijk om te weten dat de mogelijkheid bestaat dat de dosering weer verhoogd kan worden als de psoriasis toeneemt. De resultaten van de interviews laten tevens zien dat de zorgverlener dient in te haken op eventuele zorgen van de patiënt, goede informatie moet geven, en de patiënt moet betrekken in de beslissing om dosisreductie toe te passen. Hoewel factoren zoals gezamenlijke besluitvorming logisch klinken, onderstrepen de resultaten uit dit onderzoek het belang hiervan voor patiënten. Bovenstaande factoren kunnen bijdragen aan acceptatie van dosisreductie door patiënten en dienen daarom bij voorkeur te worden opgenomen in een richtlijn over dosisreductie.

### **IMPLEMENTATIE VAN DOSISREDUCTIE VAN DE EERSTE GENERATIE BIOLOGICS VOOR PATIËNTEN MET PSORIASIS IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK**

In 2018 werd de eerste gerandomiseerde studie naar dosisreductie van de biologics adalimumab, etanercept en ustekinumab uitgevoerd in zes Nederlandse ziekenhuizen: de CONDOR studie. [14,15] De dosisreductie strategie uit de CONDOR studie bestond uit verlaging van de dosis in twee stappen door intervalverlenging van injecties tot 67% en vervolgens tot 50% van de standaarddosering, op geleide van ziekteactiviteit (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) en impact op de kwaliteit van leven van de patiënt (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Nadat de resultaten van deze studie beschikbaar kwamen werd er gekeken naar mogelijkheden voor verdere implementatie van dosisreductie in de dagelijkse praktijk.

Een dosisreductie strategie gebaseerd op de strategie uit de CONDOR studie werd getest in de dagelijkse praktijk van het Radboudumc. [16] In tegenstelling tot de strategie uit de CONDOR studie werd alleen de eerste stap dosisreductie (tot 67% van de standaarddosering) toegepast. De voorwaarde

voor dosisreductie was dat de ziekteactiviteit en de impact van psoriasis op de kwaliteit van leven van de patiënt laag waren bij start van dosisreductie, en laag bleven gedurende de interventie. Patiënten konden tevens terug naar de standaarddosering op hun eigen verzoek. In totaal startten er 80 van 108 geschikte patiënten met dosisreductie. De overige patiënten wensten zelf niet te starten met dosisreductie of hadden bij beoordeling een te hoge ziekteactiviteit. De ziekteactiviteit en impact op kwaliteit van leven bleven laag bij patiënten die startten met dosisreductie. Na 1 jaar gebruikte 67% van deze patiënten nog steeds een lagere dosis. Deze bevinding kwam overeen met het percentage patiënten dat een lagere dosis gebruikte na één jaar in de CONDOR studie (68%), hoewel de dosis in de CONDOR studie wel tot twee stappen werd verlaagd. De evaluatie van de dagelijkse praktijk liet wel zien dat er een tijdsinvestering nodig is voor het identificeren en selecteren van geschikte patiënten voor dosisreductie.

Tijdens het opzetten en uitvoeren van verschillende projecten over dosisreductie van biologics bij patiënten met psoriasis kwam de vraag naar voren hoe het de patiënten verging die teruggingen naar de standaarddosering. Daarom werd er in een vervolgonderzoek gekeken naar 59 patiënten uit voorgaande dosisreductie studies die teruggingen naar de standaarddosering. [17] Er waren verschillende redenen om terug te gaan naar de standaarddosering: als de ziekteactiviteit (PASI) of de impact van de psoriasis op de kwaliteit van leven (DLQI) te hoog werden (afkapwaarden van beide scores van 5), of als patiënten dit zelf wensten. In totaal gingen 19 patiënten terug naar de standaarddosering op hun eigen verzoek (ondanks lage PASI en/of DLQI scores) en 40 patiënten vanwege te hoge PASI en/of DLQI scores. Van deze laatste groep hadden 17 patiënten een PASI > 5 op het moment van stoppen met dosisreductie, van wie 88% weer een lage PASI score bereikte na een mediane tijd van 4 maanden. Het merendeel van alle patiënten die teruggingen naar de standaarddosering bereikte weer een lage ziekteactiviteit, oftewel een goed behandelresultaat. Deze bevinding is geruststellend voor patiënten en zorgverleners die dosisreductie overwegen.

Omdat nieuwe bevindingen niet altijd hun weg naar de praktijk vinden, is het belangrijk dat zogeheten implementatieonderzoek wordt verricht. Implementatieonderzoek kan helpen om innovaties effectief en verantwoord te implementeren, waarbij wordt gekeken naar kansen voor verandering en het optimaliseren van implementatiestrategieën. [18] In 2021 werd een pilot implementatiestudie verricht waarbij zorgverleners in 3 algemene ziekenhuizen werden gestimuleerd om vaker dosisreductie van de biologics adalimumab, etanercept en ustekinumab toe te passen bij patiënten met psoriasis. [19] Zij kregen voorlichting en er werden protocollen en patiëntfolders aangereikt. De voorgestelde dosisreductie strategie was gebaseerd op de CONDOR studie. [14] Er werd gekeken naar opname van de voorgestelde strategie, haalbaarheid en factoren van invloed voor succesvolle implementatie. De voorgestelde dosisreductie strategie werd opgevolgd bij het merendeel (85%) van de patiënten die startten met dosisreductie. De overige patiënten die startten met dosisreductie

gebruikten andere doseringen dan voorgesteld in het protocol. Uit interviews met deelnemende zorgverleners bleek dat gebrek aan tijd een belangrijke belemmering was voor het toepassen van dosisreductie in de praktijk. Ondersteunend personeel voor begeleiding van patiënten kan hierbij helpen. Zorgverleners gaven aan dat opname van dosisreductie in behandelrichtlijnen en aanvullende ICT-oplossingen, zoals beslischulpen in het patiëntendossier en opties voor het berekenen van ziekteactiviteitscores, kunnen helpen bij het toepassen van dosisreductie. Resultaten van de evaluatie lieten zien dat het invoeren van de dosisreductie strategie in de dagelijkse praktijk haalbaar was maar wel tijd kostte. Voorlichting en beschikbaarheid van protocollen kunnen ervoor zorgen dat zorgverleners vaker geprotocolleerde dosisreductie van biologics bij patiënten met psoriasis toepassen.

Eerdere studies lieten zien dat er praktijkvariatie bestond in het toepassen van dosisreductie en dat beschreven dosisreductie strategieën wisselden tussen studies. [2,7,8] Om toepassing van dosisreductie in de dagelijkse praktijk te bevorderen en te harmoniseren, is het belangrijk om vast te stellen welke criteria relevant en noodzakelijk zijn om dosisreductie van biologics toe te passen. Daarom werd er in 2022 een Delphi consensusprocedure opgezet in samenwerking met de NVDV, met als doel het verkrijgen van consensus over criteria voor het toepassen van dosisreductie van biologics bij patiënten met psoriasis. [20] In totaal werd er consensus verkregen over 15 criteria voor het toepassen van dosisreductie onder 37 Nederlandse dermatologen. Er werd vastgesteld dat dosisreductie kan worden toegepast in overleg met de patiënt, en als ziekteactiviteit (PASI $\leq$ 5 en/of physician global assessment (PGA) 0-2) en impact op de kwaliteit van leven (DLQI $\leq$ 5) laag zijn. In het geval van PASI $>$ 5 en/of PGA  $>$ 2 en/of DLQI $>$ 5 en/of op verzoek van de patiënt kan worden besloten terug te gaan naar de standaarddosering of de vorige dosering. Daarnaast werd overeenstemming bereikt over het verlagen van de dosering van de biologics adalimumab en etanercept middels verlenging van het injectie interval in 2 stappen: tot 67% en vervolgens 50% van de standaarddosering. Voor ustekinumab werden 2 extra tussenstappen vastgesteld. Zie figuur 1 voor een overzicht van vastgestelde criteria voor het toepassen van dosisreductie van biologics bij patiënten met psoriasis.

De nieuwere biologics (IL-17 remmers en IL-23 remmers) werden niet opgenomen in de consensus, omdat er weinig studies over dosisreductie van deze middelen beschikbaar waren. [2] Er werd wel vastgesteld dat dosisreductie van deze nieuwere biologics voorzichtig kan worden toegepast in individuele gevallen. Klinische trials waarbij werd gekeken naar het volledig staken (withdrawal) van deze middelen lieten gunstige resultaten zien ten aanzien van het langdurige behoud van behandelrespons na staken, en/of het optreden van een goede respons bij herbehandeling. [21-26]

Momenteel wordt er een nieuwe gerandomiseerde studie naar dosisreductie van de nieuwere generatie biologics voor psoriasis afgerond. Dit is een pragmatische, gerandomiseerde, gecontroleerde, non-inferioriteitsstudie naar dosisreductie

van IL-17 en IL-23 remmers: de BeNeBio studie. [27] BeNeBio is een samenwerking tussen Nederland (Radboudumc) en België (UZGent). In totaal nemen er 244 patiënten in 19 ziekenhuizen in België en Nederland deel aan de studie. Uiteindelijke resultaten zullen meer duidelijkheid geven over de effectiviteit en veiligheid van dosisreductie van de nieuwere generaties biologics voor patiënten met psoriasis.

## PERSOONSGERICHTE BEHANDELING VAN BIOLOGICS VOOR PATIËNTEN MET PSORIASIS: AANDACHT VOOR SPECIFIEKE PATIËNTPOPULATIES EN BIJWERKINGEN

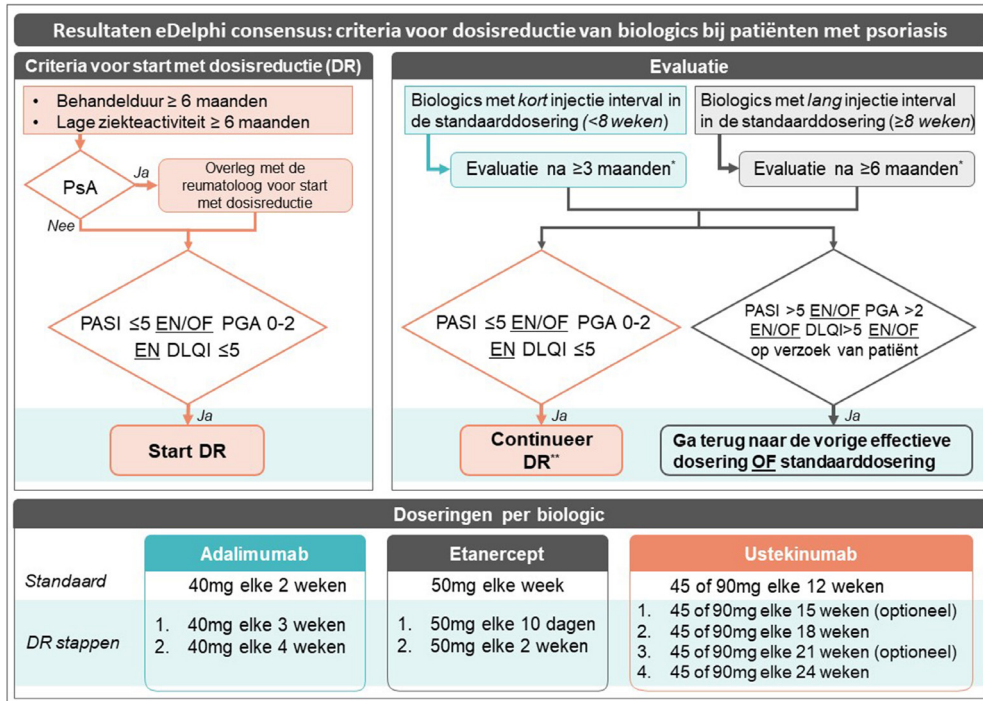
Ondanks het huidige aantal beschikbare biologics voor de behandeling van patiënten met psoriasis, is het nog niet geheel mogelijk om te voorspellen wat het juiste middel voor de individuele patiënt is. Het is daarom belangrijk om meer inzicht te verkrijgen in mogelijkheden voor persoonsgerichte behandeling van biologics bij patiënten met psoriasis.

### Verschillen tussen mannen en vrouwen

Eerder onderzoek liet zien dat vrouwen met psoriasis een lagere 'drug survival' hadden dan mannen, oftewel dat zij eerder met een biologic stopten. Behalve dat vrouwen mogelijk een hoger risico op stoppen met een biologic vanwege bijwerkingen zouden hebben, waren redenen voor de lagere drug survival niet opgehelderd. [28-35] Middels gebruik van data uit het BioCAPTURE register, een prospectief cohort van patiënten met psoriasis die worden behandeld met biologics in verschillende Nederlandse ziekenhuizen, werd er gekeken naar het verschil in behandelingstevredenheid tussen mannen en vrouwen. [36] Uit de resultaten bleek dat de behandelingstevredenheid hoog was, maar vrouwen rapporteerden een lagere behandelingstevredenheid dan mannen. Daarnaast rapporteerden vrouwen meer bijwerkingen gerelateerd aan biologic-gebruik dan mannen. Het is hierbij niet duidelijk of vrouwen daadwerkelijk meer bijwerkingen hebben dan mannen. De bevindingen vormen daarom een signaal voor een mogelijke relatie tussen lagere drug survival bij vrouwen en lagere behandelingstevredenheid.

### Infecties

Data uit klinische trials laten zien dat respiratoire infecties de meest voorkomende bijwerkingen van biologics zijn. [24,37-42] Tijdens de COVID-19 pandemie kwam hier meer aandacht voor. Er was echter beperkte data uit de dagelijkse praktijk beschikbaar over het risico op (ernstige) respiratoire infecties, met name data waarbij directe vergelijkingen tussen beschikbare biologics worden gemaakt. [43-54] Meer inzicht in het risico op infecties bij de verschillende biologics kan belangrijk zijn bij het maken van een keuze voor een biologic bij een individuele patiënt. Daarom werd dit in de dagelijkse praktijk onderzocht, met data uit het BioCAPTURE register. [55] Er werd geen verschil in risico op respiratoire infecties gevonden tussen de biologics adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab en guselkumab. Het aantal ernstige infecties was laag. Daarnaast werd er geen verhoogd risico op COVID-19 infecties gevonden in vergelijking met de totale Nederlandse populatie in de tijd dat er nog geen vaccinaties beschikbaar waren.



National consensus on biologic dose reduction in psoriasis: a modified eDelphi procedure: *Journal of Dermatological Treatment*; 2022 Dec 14;2154570. Online ahead of print.

Figuur 1. Behandelalgoritme voor het toepassen van dosisreductie van biologics bij patiënten met psoriasis. [20] Afkortingen: DR, dosisreductie; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PGA, Physician Global Assessment; PsA, arthritis psoriatica; DLQI, Dermatology Life Quality Index.

\* DR kan worden gestaakt op elk moment in het geval van toename van psoriasis of op verzoek van de patiënt. \*\* Continueer DR: ga naar de volgende stap of ga door met de verlaagde dosering. Zie voor doseringen het onderste gedeelte van het algoritme.

## Ouderen

Een andere uitdaging van de behandeling met biologics bij patiënten met psoriasis in de dagelijkse praktijk betreft de behandeling van oudere patiënten. Oudere patiënten worden vaak uitgesloten van deelname in klinische trials waardoor er weinig effectiviteits- en veiligheidsgegevens zijn over de behandeling met biologics bij deze groep patiënten. [56] In een systematisch literatuuronderzoek werd de beschikbare literatuur ten aanzien van effectiviteit en veiligheid van systemische behandelingen voor oudere patiënten met psoriasis beoordeeld. [57] Over het algemeen waren er beperkte gegevens beschikbaar. Bij de meeste systemische behandelingen bleek effectiviteit niet te worden beïnvloed door leeftijd. Voor ciclosporine werd wel een associatie gezien tussen hogere leeftijd en het optreden van bijwerkingen, met name nierfunctiestoornissen. Op basis van dit literatuuronderzoek zou leeftijd op zichzelf geen beperkende factor moeten zijn bij de systemische behandeling van patiënten met psoriasis, maar meer onderzoek blijft nodig.

## TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Door middel van het toepassen van dosisreductie van biologics bij patiënten met psoriasis met lage ziekteactiviteit kunnen deze dure medicijnen efficiënter worden ingezet. Begeleiding van zowel zorgverleners als patiënten lijkt hierbij belangrijk. Dosisreductie wordt bij voorkeur ingezet middels een gecontroleerde strategie, waarbij wordt gestuurd op ziekteactiviteit en patiënt-gerapporteerde uitkomsten. Hierbij

wordt gestreefd naar de laagst mogelijke effectieve dosis waarbij tijdig ingrijpen voorkomt dat een goed behandelresultaat verloren gaat. Criteria voor een gecontroleerde dosisreductie strategie dienen praktisch te zijn en in overeenstemming met de huidige stand van wetenschap en praktijk. De bovengenoemde consensus is hierbij een belangrijke stap die reeds is gezet door Nederlandse dermatologen (figuur 1). Ook kunnen de inzichten uit bovengenoemde studies bijdragen aan verdere implementatie van dosisreductie van biologics bij patiënten met psoriasis. Zorgverleners gaven eerder aan behoefte te hebben aan een richtlijn of leidraad over dosisreductie. Momenteel wordt er daarom een hoofdstuk over dosisreductie van biologics toegevoegd aan de landelijke richtlijn Psoriasis (herziening 2023-2024).

Vervolgonderzoek kan bijdragen aan het beantwoorden van openstaande vragen ten aanzien van dosisreductie van biologics bij patiënten met psoriasis. Er is meer inzicht nodig in voorspellende factoren voor succesvolle dosisreductie en dosisreductie van de nieuwere generaties biologics. Daarnaast dienen gebruikte dosisreductie strategieën geëvalueerd en zo nodig bijgesteld te worden.

Aandacht voor specifieke patiëntpopulaties kan bijdragen aan meer gepersonaliseerde behandelstrategieën van biologics bij patiënten met psoriasis. Het gebruik van gegevens uit de dagelijkse praktijk, ofwel 'real world data', is hierbij van groot belang. Efficiënter gebruik van real world data kan bijdragen

aan het beantwoorden van openstaande vragen. Nieuwe technieken zoals data gedreven methoden en het gebruik van grote, samengevoegde datasets ('big data') bieden hiertoe mogelijkheden. Daarnaast zullen nieuwe inzichten in biomar-

kers gerelateerd aan behandelingsuitkomsten en pathofysiologische mechanismen bijdragen aan het optimaliseren van behandelingen voor psoriasis in de toekomst.

## LEERPUNTEN

- Dosisreductie van de biologics adalimumab, etanercept en ustekinumab voor patiënten met psoriasis is (kosten-) effectief en veilig bij een substantieel deel van de patiënten met stabiele lage ziekteactiviteit.
- Uit vragenlijstonderzoek onder Nederlandse en internationale dermatologen bleek dat dosisreductie al op redelijke schaal werd toegepast door de respondenten, maar de manier waarop liep uiteen.
- Voorlichting en beschikbaarheid van protocollen kunnen ervoor zorgen dat zorgverleners vaker geprotocolleerde dosisreductie van biologics bij psoriasis toepassen. Tijdgebrek is een belangrijke barrière bij implementatie van dosisreductie in de dagelijkse praktijk.
- Middels consensus over criteria voor het toepassen van dosisreductie van adalimumab, etanercept en ustekinumab onder 37 Nederlandse dermatologen is een belangrijke stap gezet richting verdere implementatie van dosisreductie in de dagelijkse praktijk. Een behandelalgoritme op basis van de resultaten vindt u in dit artikel.
- Voor patiënten is het belangrijk om te weten dat de mogelijkheid bestaat dat de dosering weer verhoogd kan worden als de psoriasis toeneemt na het inzetten van dosisreductie.
- Het merendeel (88%) van de patiënten met psoriasis die teruggingen naar de standaard onderhoudsdosering

van de biologics adalimumab, etanercept of ustekinumab nadat dosisreductie was toegepast, bereikte weer een lage ziekteactiviteit.

- Aandacht voor specifieke patiëntpopulaties kan bijdragen aan meer gepersonaliseerde behandelstrategieën van biologics bij psoriasis.
- Eerder onderzoek liet zien dat vrouwen met psoriasis een lagere drug survival van behandeling met biologics hebben dan mannen. Een lagere behandelingstevredenheid bij vrouwen vormt een mogelijke verklaring hiervoor.
- Op basis van de huidige literatuur zou leeftijd op zichzelf geen beperkende factor moeten zijn bij systemische behandeling van patiënten met psoriasis, maar meer onderzoek blijft nodig.

## TREFWOORDEN

Psoriasis – biologics – dosisreductie - implementatie

## BELANGENVERSTRENGELING

Geen financiële belangenverstreming.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Met dank aan alle coauteurs, deelnemende centra binnen verschillende dosisreductie-projecten, Psoriasispatiënten Nederland, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en het BioCAPTURE netwerk.

## LITERATUUR

1. Geifman N, Azadbakht N, Zeng J, Wilkinson T, Dand N, Buchan I, et al. Defining trajectories of response in patients with psoriasis treated with biologic therapies. *Br J Dermatol*. 2021;185(4):825-35.
2. 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;81(3):349-66.
3. Gambardella A, Licata G, Sohr A. Dose adjustment of biologic treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in the real world: A systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(4):1141-56.
4. Menting SP, Coussens E, Pouw MF, van den Reek JM, Temmerman L, Boonen H, et al. Developing a therapeutic range of adalimumab serum concentrations in management of psoriasis: A step toward personalized treatment. *JAMA dermatology*. 2015;151(6):616-22.
5. 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;100(19):adv00340.
6. van der Schoot LSvM, M.E.; van den Reek, J.M.P.A.; de Jong, E.M.G.J. Dosisreductie van biologics bij psoriasis: stand van zaken en perspectieven. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. 2021;31(7):33-6.
7. van Muijen ME, van der Schoot LS, Bovenschen HJ, Dodemont SRP, van Lümmig PPM, van Enst WA, et al. Dosisvermindering van biologics voor psoriasis. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. 2021;31(1):22-6.
8. van Muijen ME, van der Schoot LS, van den Reek J, de Jong E. Attitudes and behaviour regarding dose reduction of biologics for psoriasis: a survey among dermatologists worldwide. *Archives of dermatological research*. 2022;314(7):687-95.
9. Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, Langley R, Nast A, Puig L, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(4):438-53.
10. 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.
11. 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.

12. van der Schoot LS, Verhoef LM, van Ee I, van Oort F, Pieterse AH, Seyger MMB, et al. Patients' perspectives towards biologic dose reduction in psoriasis: a qualitative study. *Archives of dermatological research*. 2023;315(6):1735-45.
13. Bazen A, Barg FK, Takeshita J. Research techniques made simple: an introduction to qualitative research. *Journal of Investigative Dermatology*. 2021;141(2):241-7.e1.
14. 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 dermatology*. 2020;156(4):393-400.
15. Atalay S, van den Reek J, van Vugt LJ, Otero ME, van de Kerkhof PCM, den Broeder AA, et al. Tight controlled dose reduction of biologics in psoriasis patients with low disease activity: a randomized pragmatic non-inferiority trial. *BMC Dermatol*. 2017;17(1):6.
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 of adalimumab, etanercept and ustekinumab in patients with psoriasis in daily practice. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(5):advoo463.
17. van der Schoot LS, Atalay S, Otero ME, Kievit W, van den Reek J, de Jong E. Regaining adequate treatment responses in patients with psoriasis who discontinued dose reduction of adalimumab, etanercept or ustekinumab. *Br J Dermatol*. 2022;187(6):1028-30.
18. Pearson N, Naylor PJ, Ashe MC, Fernandez M, Yoong SL, Wolfenden L. Guidance for conducting feasibility and pilot studies for implementation trials. *Pilot Feasibility Stud*. 2020;6(1):167.
19. van der Schoot LS, Janssen JJ, Bastiaens MT, de Boer-Brand A, Christiaansen-Smit C, Enomoto DNH, et al. Steps towards implementation of protocolized dose reduction of adalimumab, etanercept and ustekinumab for psoriasis in daily practice. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2186728.
20. van der Schoot LS, Baerveldt EM, van Enst WA, Menting SP, Seyger MMB, Wanders SL, et al. National consensus on biologic dose reduction in psoriasis: a modified eDelphi procedure. *J Dermatolog Treat*. 2022:2154570.
21. 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.
22. 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.
23. Blauvelt A, Langley R, Szepietowski J, Sirgurgeirsson B, Tying S, Messina I, et al. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(5):Ab273-Ab.
24. 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.
25. 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*.
26. 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.
27. van der Schoot LS, van den Reek J, Grine L, Schots L, Kievit W, Lambert JLW, et al. Dose reduction of the new generation biologics (IL-17 and IL-23 inhibitors) in psoriasis: study protocol for an international, pragmatic, multicenter, randomized, controlled, non-inferiority study-the BeNeBio study. *Trials*. 2021;22(1):707.
28. Zweegers J, van den Reek JM, van de Kerkhof PC, Otero ME, Kuijpers AL, Koetsier MI, et al. Body mass index predicts discontinuation due to ineffectiveness and female sex predicts discontinuation due to side-effects in patients with psoriasis treated with adalimumab, etanercept or ustekinumab in daily practice: a prospective, comparative, long-term drug-survival study from the BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):340-7.
29. Shalom G, Cohen AD, Ziv M, Eran CB, Feldhamer I, Freud T, et al. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):662-9.e1.
30. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker J, Burden AD, et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: A prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *The Journal of investigative dermatology*. 2015;135(11):2632-40.
31. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *The British journal of dermatology*. 2015;172(1):244-52.
32. Roche H, Bouiller K, Puzenat E, Deveza E, Roche B, Pelletier F, et al. Efficacy and survival of biologic agents in psoriasis: A practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *J Dermatolog Treat*. 2018:1-17.
33. Iskandar IYK, Warren RB, Lunt M, Mason KJ, Evans I, McElhone K, et al. Differential drug survival of second-line biologic therapies in patients with psoriasis: observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):775-84.
34. Esposito M, Gisondi P, Cassano N, Ferrucci G, Del Giglio M, Loconsole F, et al. Survival rate of antitumour necrosis factor-alpha treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):666-72.
35. Mourad A, Straube S, Armijo-Olivo S, Gniadecki R. Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):450-8.
36. van der Schoot LS, van den Reek J, Groenewoud JMM, Otero ME, Njoo MD, Ossenkoppele PM, et al. Female patients are less satisfied with biological treatment for psoriasis and experience more side-effects than male patients: results from the prospective BioCAPTURE registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1913-20.
37. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371(9625):1665-74.
38. Menter A, Thaci D, Papp KA, Wu JJ, Bereswill M, Teixeira HD, et al. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis.

- J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):410-9.e6.
39. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005;152(6):1304-12.
40. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, Leonardi CL, Blauvelt A, Tsai TF, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(1):83-98.e4.
41. Papp KA, Bachelez H, Blauvelt A, Winthrop KL, Romiti R, Ohtsuki M, et al. Infections from seven clinical trials of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;177(6):1537-51.
42. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol.* 2015;14(7):706-14.
43. Davila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, Carretero G, Carrascosa JM, Vanaeloch F, et al. Infections in moderate to severe psoriasis patients treated with biological drugs compared to classic systemic drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol.* 2017;137(2):313-21.
44. Yiu ZZN, Ashcroft DM, Evans I, McElhone K, Lunt M, Smith CH, et al. Infliximab is associated with an increased risk of serious infection in patients with psoriasis in the U.K. and Republic of Ireland: results from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Br J Dermatol.* 2019;180(2):329-37.
45. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):961-9.
46. Garcia-Doval I, Cohen AD, Cazzaniga S, Feldhamer I, Addis A, Carretero G, et al. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: Prospective meta-analysis of Psonet registries. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):299-308.e16.
47. Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Archives of dermatological research.* 2015;307(10):875-83.
48. Yiu ZZN, Smith CH, Ashcroft DM, Lunt M, Walton S, Murphy R, et al. Risk of serious infection in patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):534-41.
49. Li X, Andersen KM, Chang HY, Curtis JR, Alexander GC. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):285-91.
50. Srinivas C, Odsbu I, Linder M. Risk of common infections among individuals with psoriasis in Sweden: A nationwide cohort study comparing secukinumab to ustekinumab. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(12):1562-9.
51. Dommasch ED, Kim SC, Lee MP, Gagne JJ. Risk of serious infection in patients receiving systemic medications for the treatment of psoriasis. *JAMA dermatology.* 2019;155(10):1142-52.
52. Feng Y, Zhou B, Wang Z, Xu G, Wang L, Zhang T, et al. Risk of candida infection and serious infections in patients with moderate-to-severe psoriasis receiving biologics: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:2442603.
53. Jin Y, Lee H, Lee MP, Landon JE, Merola JF, Desai RJ, et al. Risk of hospitalization for serious infection after initiation of ustekinumab or other biologics in patients with psoriasis or psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(11):1792-805.
54. Penso L, Dray-Spira R, Weill A, Pina Vegas L, Zureik M, Sbidian E. Association between biologics use and risk of serious infection in patients With psoriasis. *JAMA dermatology.* 2021;157(9):1056-65.
55. van der Schoot LS, Groenewoud HJMM, van Gelder MMHJ, Otero ME, Arnold WP, Berends MAM, et al. Risk of respiratory tract infections and serious infections in psoriasis patients treated with biologics: Results from the BioCAPTURE registry. *JEADV Clinical Practice.* 2022;1(3):240-53.
56. Schaap MJ, van Winden MEC, Seyger MMB, de Jong E, Lubeek SFK. Representation of older adults in randomized controlled trials on systemic treatment in plaque psoriasis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):412-24.
57. van Winden MEC, van der Schoot LS, van de L'Isle Arias M, van Vugt LJ, van den Reek J, van de Kerkhof PCM, et al. Effectiveness and safety of systemic therapy for psoriasis in older adults: a systematic review. *JAMA dermatology.* 2020;156(11):1229-39.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Lara van der Schoot

E-mail: lara.vanderschoot@radboudumc.nl