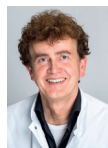


Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVdV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.



HOOFDREDACTIE

Dr. Rob C. Beljaards
Centrum Oosterwal
Binnenweg 209 | 2101 JJ Heemstede
Sandstep Healthcare Invest
Biltseweg 14 | 3755 ME Bosch en Duin
T 06-51610799 | E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Het katern Vereniging staat open voor nieuws en mededelingen vanuit bestuur, domeingroepen, commissies en werkgroepen van de NVDV. Het katern valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur. Dit wil echter niet noodzakelijkerwijs zeggen dat alle meningen en standpunten de visie van het bestuur weergeven.

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

Prof. dr. M.W. Bekkenk (*Domeingroep pigmentstoornissen*)
Dr. A.M. van Coevorden (*Domeingroep cosmetische dermatologie*)
P.K. Dikrama (*Domeingroep haar & nagels*)
Dr. M.B.A. van Doorn (*Domeingroep inflammatoire dermatosen*)
Dr. R. van Doorn
Dr. S. van der Geer-Rutten (*Domeingroep dermatochirurgie & lasers*)
Dr. A. Galimont-Collen (*Domeingroep dermatotherapie*)
Dr. S.M. Habib
F.M. Homan
C.J. de Jonge (*Domeingroep kinderdermatologie*)
M.J. Jonker (*Domeingroep anogenitale dermatosen*)
Dr. T.M. Le
Dr. A.J. Onderdijk
Prof. dr. T. Rustemeyer (*Domeingroep allergie & eczeem*)
M. Tebbe-Gholami (*Domeingroep oncologie*)
Dr. H.B. Thio (*Domeingroep huidinfecties en SOA*)
Dr. M.B. Visch (*Domeingroep Vaten*)

WERKGROEP 'IN HET KORT'

M.W.D. Brouwer
A.L. Nguyen
Dr. N.A. Ipenburg

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:
zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVdV.
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponseleer

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2023 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ISSN 0925-8604

ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
Contactadres: redactiesecretariaat

INHOUD

WETENSCHAP

Psoriasis

- 3** Voorwoord: Schot op behandeldoel
- 4** Herziening richtlijn Psoriasis 2021-2023 (samenvatting)
- 12** Discussie behandeldoelen: Gepast gebruik van behandelingen bij patiënten met psoriasis
- 16** Interviews: Gepaste, ongewenste of ongepaste zorg bij psoriasis?
- 21** Op weg naar implementatie van dosisreductie van biologics bij patiënten met psoriasis
- 29** Psoriasis als muze: boekbespreking en pleidooi

Proefschrift

- 32** Extending the frontiers beyond heat: non-thermal varicose vein treatments

VERENIGING

- 35** In Memoriam: Simone Rempelman-Schiere
- 37** Het nieuwe richtlijnenboek is verschenen: naslagwerk en gids
- 39** Houvast in de beoordeling van dure geneesmiddelen
- 43** NVDV-standpunt: Voorschrijven dupilumab bij jonge kinderen (6 maanden tot 6 jaar) met constitutioneel eczeem
- 46** NVDV-standpunt: Voorschrijven recombinant zostervaccin ter preventie van herpes zoster bij volwassen patiënten behandeld met immunosuppressiva voor chronische inflammatoire huidaandoeningen
- 48** Domeingroep soa & huidinfecties: een kennismaking

ILLUSTRATIE OMSLAG

© Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijnse en Jean-Marc van Tol.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties.

SPECIALS

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.



Schot op behandeldoel

R.C. Beljaards

Lang geleden, ik was nog student geneeskunde, had ik een boekje over medische ethiek. [1] Het is niet meer in mijn bezit, maar één foto staat nog immer op mijn netvlies gebrand. Een man, halfzittend in bed, alleen nog in bezit van een deel van zijn romp, hoofd en armen. Het bekken en alles eronder was afwezig. Wat precies was gebeurd met de man stond niet vermeld, maar de foto maakte diepe indruk op mij; welke beweegredenen waren er de oorzaak van om deze man van zijn dood af te houden? Het leven moet miserabel zijn geweest en mensonterend.

De dermatologie maakt (gelukkig) niet van dit soort casus mee, maar dat neemt niet weg dat dilemma's over de zin van behandeling continu ook in onze spreekkamer aanwezig zijn. Misschien komt het wel bij elk consult stiekem om de hoek kijken. Veel van ons handelen raakt aan de eed van Hippocrates, het *primam non nocere*. Zelfs bij iets banaals als een wrat. We hebben allemaal wel eens een kind in onze spreekkamer gehad dat onder druk van de moeder de wrat moest laten verwijderen, terwijl wij als geen ander weten dat wratten uiteindelijk vanzelf spontaan verdwijnen. Of bijvoorbeeld bij vitiligo, platgeslagen feitelijk een cosmetisch probleem, immers de structuur en functie van de huid blijft intact (op UVB-bescherming na). Als een patiënt sociaal-emotioneel niet gebukt gaat onder de depigmentaties, moeten we het dan wel behandelen met langdurige behandeltrajecten die geen gegarandeerd succes geven, zoals UVB-lichttherapie? Of effectieve behandelingen tegen acne zoals isotretinoïne per os: kunnen we de druk weerstaan om bij gezonde pubers een dergelijke behandeling in te zetten als er niet een harde indicatie bestaat?

De laatste twee decennia is het medisch handelen en de ethiek daaromtrent ineens ook verweven met geld, hoe tegenstrijdig dat ook klinkt. Maar macro-economische vragen over beschikbare zorg en kostenefficiëntie zijn bekende thema's. Steeds duurdere behandelingen komen voorhanden voor een veelvoud aan huidziekten. Men verwacht van ons dat wij nadenken over zinnige, zuinige en derhalve betaalbare zorg. Keuzes zijn noodzakelijk. Richtlijnen worden opgesteld als handvatten om ons bij die keuzes te helpen, niet langer alleen medisch inhoudelijk, maar ook economisch en de kwaliteit van leven volgend. Het opnemen van een medisch ethische paragraaf in de NVDV-richtlijnen zou een logische vervolgstap zijn. [2] Die zou ook overwegingen over behandeldoelen moeten bevatten. Moeten we in het behandelarsenaal van psoriasis met steeds potentere biologicals echt gaan streven naar een zo hoog mogelijke PASI reductie? Of nog ingewikkelder, moeten we bij psoriasis zo snel mogelijk starten met een biological om verdere escalatie in deze 'systeemziekte' te voorkomen?

Een behandeldoel is het brandpunt van vele criteria, waaronder effectiviteit, kosten en veiligheid van een therapie. En is uiteindelijk een resultante van de overeenkomst tussen de behandelaar enerzijds, en de zorgconsument anderzijds (vastgelegd in de WGBO). Dat klinkt allemaal mooi, maar laten we ons realiseren hoe bijzonder het contactmoment in de spreekkamer is; er is welhaast geen vorm van kennisoverdracht te bedenken waarbij het niveau van die kennis zo volstrekt verschillend is als dat tussen een arts en een patiënt. Een promovendus die van zijn promotor leert een artikel te schrijven heeft al een forse dosis wetenschappelijke kennis in zijn bagage. De slagersleerling die van de slager leert uitbenen heeft een VMBO-opleiding achter de rug. Maar de patiënt die van zijn arts te horen krijgt psoriasis te hebben, heeft vrijwel nul idee over de epidermis, immuunsysteem en celgroeimechanismen. Bij de *shared decision making* over de behandeling staat deze patient al met 5-o achter, laat staan over het vaststellen van een behandeldoel.

Echt waar, er was ooit een collega dermatoloog die zijn vaste repertoire aan receptuur voorzag van nummers. Na inspectie van de huid kreeg de assistente de opdracht om recept 5 of recept 7 uit te delen en werd de patiënt de uitgang gewezen. Internet om zelf de diagnose op te zoeken bestond nog niet. Gelukkig is er veel veranderd en vindt behandeling momenteel niet langer plaats aan de patiënt, maar in samenspraak met de patiënt. Ofschoon dit in de spreekkamer soms een uitdaging blijft. Zou u weerstand kunnen bieden aan de moeder (en aan de verwijzing uit de eerste lijn) om de wrat met stikstof te behandelen? Of aan de tegenstrijdigheid om een uitgebreide vitiligo met UVB te behandelen, wetend dat de enige functiestoornis in de vitiligo-huid juist het verlies van bescherming tegen datzelfde UVB is? Het doen van een dermatologisch spreekuur blijft topsport, het dermatologisch (behandel)doel bewaken een uitdaging.

LITERATUUR

1. Van den Berg JH. Medische macht en medische ethiek. Callenbach, Nijkerk 1969.
2. Meulenberg F, De Beaufort ID, Geelen-Korenberg K, Dreesens D. Dermatologie, ethiek en richtlijnen: een driehoeksrelatie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2022;52(6):16-20.

CORRESPONDENTIEADRES

Rob Beljaards

E-mail: r.beljaards@nvdv.nl



Herziening richtlijn Psoriasis

2021-2023 (samenvatting)

E.M. Baerveldt¹, S.L. Wanders², M.O. Hoogeveen³

De oorspronkelijke richtlijn Psoriasis uit 2012 kreeg in de periode 2015-2017 een update. De richtlijn is tussen 2021-2023 modulair herzien. Er is gekozen voor adaptatie van de EuroGuiDerm (EDF) Guideline Psoriasis naar de Nederlandse situatie. In totaal gaat het hierbij om 41 herziene of nieuwe modules, inclusief aanpassing van de keuzematrixes. Naar verwachting zal in 2024 een nieuwe modulaire herziening worden afgerond met overwegend nieuwe modules, waarin o.a. topicale therapie, screening, biologics bij kinderen en ouderen, nagelpsoriasis en afbouwen/interval uitbreiden van biologics behandeld zullen worden.

Deze samenvatting bevat de belangrijkste aanbevelingen van de toegevoegde en herziene modules, zijnde de keuzematrix, de toepassing van conventionele systemische therapie en small molecule inhibitors, de aanbevelingen voor toepassing van biologics, aanbevelingen voor de toepassing van systemische medicatie in verschillende subgroepen en bij verschillende comorbiditeiten en aanbevelingen over vaccinaties bij psoriasispatiënten die systemische medicatie (gaan) gebruiken. De specifieke onderbouwing en overwegingen staan niet in deze samenvatting, maar uiteraard wel in de volledige richtlijn. In de richtlijn is tevens achtergrondinformatie te raadplegen over 'ernst van ziekte en behandeldoelen' en 'het patiëntenperspectief'.

KEUZEMATRIX SYSTEMISCHE MEDICATIE EN ALGEMENE AANBEVELINGEN

In de keuzematrix worden de belangrijkste aspecten inzake de keuze van een systemische therapie voor matige tot ernstige psoriasis vergeleken in één figuur en twee tabellen respectievelijk keuzematrix 1, 2 en 3. De keuzematrix heeft als doel de dermatoloog te informeren over de verschillende aspecten van de behandelingen en te ondersteunen bij het maken van een patiëntspecifieke keuze.

Starten en switchen

Zie ook keuzematrix 1.

- Start met een systemische behandeling bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis. Om deze indicatie te kunnen stellen voor systemische behandeling, en om het effect te monitoren tijdens de behandeling, wordt aanbevolen de ernst (via PASI en PGA) waar mogelijk te objectiveren. Overweeg daarnaast een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- Start in de regel eerst met conventionele systemische mid-

delen bij patiënten die een systemische behandeling nodig hebben.

- Switch naar een biologic, biosimilar of een small molecule inhibitor als conventionele systemische middelen onvoldoende effectief/werkzaam zijn, gecontra-indiceerd zijn of niet worden verdragen (intolerantie of bijwerkingen). Start met small molecule inhibitor, wanneer orale therapie te prefereren is boven injecties.
- Overweeg te starten met een biologic (of biosimilar) met een eerstelijnslabel in het geval van contra-indicaties voor conventionele middelen of patiëntspecifieke factoren (onder andere ernstige ziekte) waarbij behandelingsucces naar verwachting niet bereikt zal worden met conventionele middelen.

Keuze van behandeling

Zie ook keuzematrix 2 en 3.

Houd bij het kiezen van een systemische behandeling voor matige of ernstige psoriasis globaal rekening met:

- De werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid.
- Tijd tot aanvang van de respons op de behandeling.
- Comorbiditeiten.
- Individuele patiëntfactoren/behandeldoelen.
- Vergoedingsomstandigheden.
- Kosten van de therapie.

Bij gelijkwaardige opties:

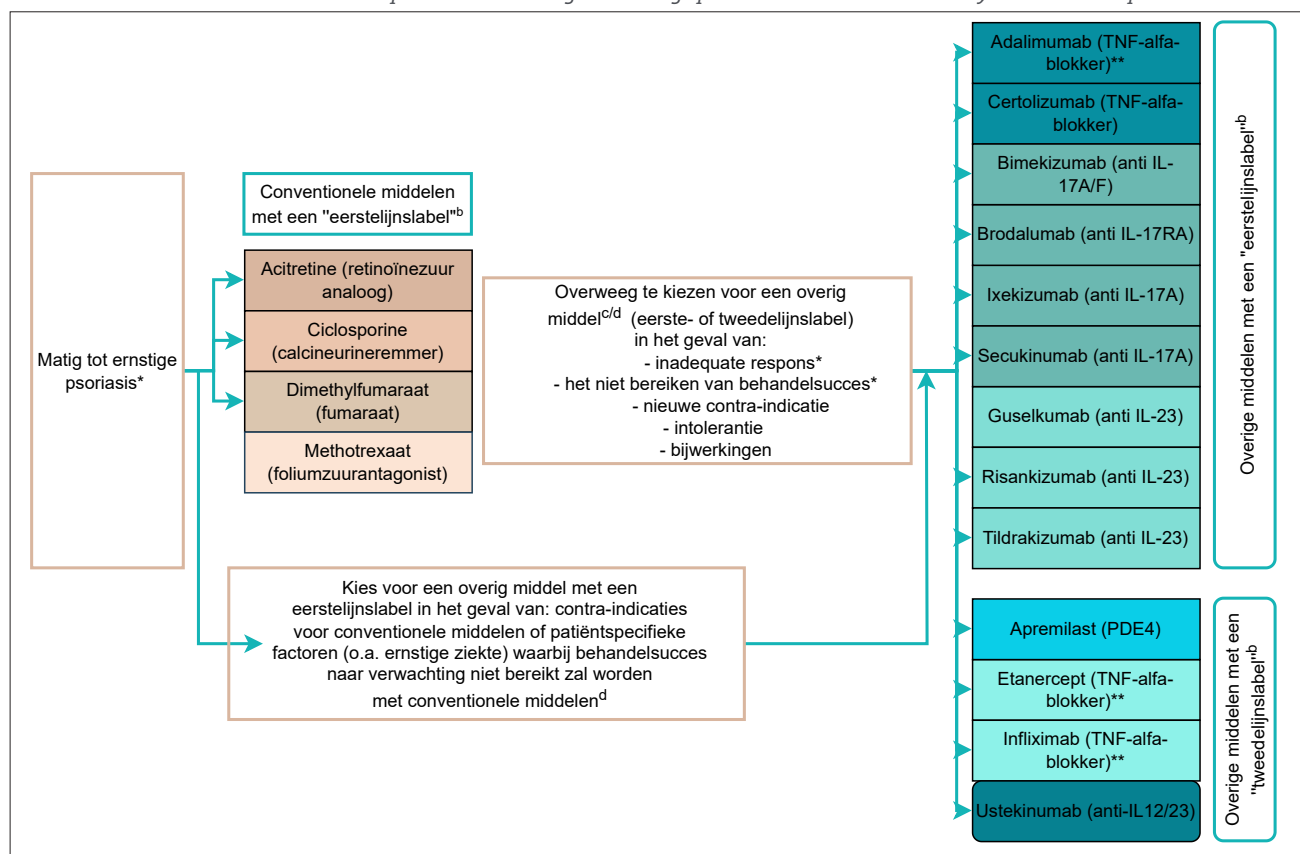
- Kom door middel van samen beslissen tot de keuze van de behandeling. Maak eventueel gebruik van hulpmiddelen zoals keuzekaarten om de patiënt te informeren over behandelopties.
- Maak een economische afweging bij het maken van een keuze tussen gelijkwaardige dure geneesmiddelen en overweeg gebruik van biosimilars bij beschikbaarheid.

¹ Dermatoloog IJsselland Ziekenhuis en voorzitter richtlijnwerkgroep Psoriasis

² Voorheen arts-onderzoeker NVDV; momenteel aios, afdeling Dermatologie, MUMC+ Maastricht

³ Arts-onderzoeker NVDV

Keuzematrix 1. Overzicht keuzematrix voor patiënten met matige tot ernstige psoriasis en een indicatie voor systemische therapie^a



^a De verticale rangschikking suggereert géén trapsgewijze aanbeveling en de kleuren zijn slechts aangebracht om de groepen duidelijk van elkaar te kunnen onderscheiden. ^b "Label" verwijst naar de therapeutische indicatie goedgekeurd door de European Medical Agency (EMA). ^c Overweeg te switchen naar een ander conventioneel middel alvorens de overige middelen te overwegen. ^d Bij het maken van een keuze voor therapie, dient rekening gehouden te worden met de werkzaamheid en veiligheid, tijd tot aanvang van respons, comorbiditeiten, patiëntfactoren/behandeldoelen, vergoedingsomstandigheden en beschikbaarheid van het middel. Maak vervolgens een economische afweging bij het maken van een keuze tussen gelijkwaardige add-on geneesmiddelen.

* zie module 1.2. van de richtlijn voor handvatten inzake classificatie van ernst ziekte en (evaluatietermijn) behandelingsucces

** biosimilar beschikbaar

Algemene aanbevelingen met betrekking tot systemische medicatie

Besteed voorafgaande aan en tijdens de behandeling aandacht aan:

- Contra-indicaties.
 - Actieve en klinisch relevante infecties zijn een contra-indicatie voor het starten met immunosuppressieve systemische medicatie. Besteed hier aandacht aan bij anamnese en lichamelijk onderzoek. Bij de aanbevelingen voor laboratoriumonderzoek is de screening voorafgaande aan de behandeling hieromtrent aangegeven. Zie modules van de richtlijn voor specificatie. Voorafgaande aan de behandeling en tijdens de controlemomenten wordt aanbevolen bij anamnese en lichamelijk onderzoek te controleren op klinisch relevante actieve infecties (dit geldt in de regel niet als aanbeveling bij acitretine).
- Bijwerkingen en informeer waar nodig.
- Overig medicatiegebruik om geneesmiddelen interacties te voorzien.
- Laboratoriumscreening (zie de modules van de richtlijn

voor adviezen)

- Eventuele aanwezigheid van artritis psoriatica (PsA) bij het overwegen van een behandelkeuze, en betrek een reumatoloog bij de keuze en behandeling van patiënten met psoriasis en PsA.
- Eventueel benodigde vaccinaties inclusief toekomstige vaccinatiebehoefte (reisplannen).
- Gelijktijdige actuele maligniteit of een maligniteit in de voorgeschiedenis waarvoor nog follow-up. Overleg met de desbetreffende behandelaar alvorens te starten of door te gaan met immunosuppressiva om zo, samen met de patiënt, tot een geïnformeerde, weloverwogen beslissing te komen.

Tijdens de behandeling:

- Monitor de relevante bijwerkingen tijdens de behandeling (zie de modules voor frequenties en adviezen voor laboratoriummonitoring).
- Bespreek wanneer er een evaluatiemoment is en of behandeldoelen behaald zijn en bijgesteld kunnen worden.

Keuzematrix 2. Overzicht van conventionele systemische middelen en de expert beoordeling van hun geschiktheid in specifieke behandelomstandigheden

Therapie Specifieke omstandigheden	Conventionele systemische middelen			
	Acitretine	Ciclosporine	Fumaraten	Methotrexaat
Gelijktijdige artritis psoriatica***				↑↑ perifere betrokkenheid artritis
Chronisch inflammatoire darmziekte: ziekte van Crohn	↑ in het geval van milde paradoxale psoriasis			↑ 2° keuze behandeling
Chronisch inflammatoire darmziekte: colitis ulcerosa	↑ in het geval van milde paradoxale psoriasis	↑ 2° keuze behandeling		
Diabetes / metabool syndroom		↓		↓
Dyslipidemie	↓			
(gevoerd) hartfalen	↑	↓		↑
Ischemische hartziekte	↓	↓		↑
Gelijktijdige latente/behandelde TBC	↑		↑	
Zwangerschap	↓↓	↑ 1° keuze conventionele therapie	↓	↓↓

↑↑ = De werkgroep is van mening dat de meeste patiënten en hun behandelend dermatoloog deze keuze zouden moeten maken
 ↑ = De werkgroep is van mening dat de meeste patiënten en hun behandelend dermatoloog deze keuze zouden moeten maken, maar een substantieel deel niet
 ↓ = De werkgroep is van mening dat de meeste patiënten en hun behandelend dermatoloog hier niet voor zouden moeten kiezen, maar een substantieel deel wel
 ↓↓ = De werkgroep is van mening dat bijna alle patiënten en hun behandelend dermatoloog hier niet voor zouden moeten kiezen
 ***Werk samen met een reumatoloog bij het kiezen van de optimale therapie en bij het evalueren van de effectiviteit van de therapie indien een patiënt zowel psoriasis als PsA heeft.

CONVENTIONELE SYSTEMISCHE THERAPIE EN SMALL MOLECULE INHIBITORS

Hieronder volgen de aanvullende aanbevelingen voor de middelen: acitretine, ciclosporine (CsA), dimethylfumaraat (DMF), methotrexaat (MTX) en apremilast (=small molecule inhibitor). Zie voor de algemene aanbevelingen omtrent systemische medicatie bij psoriasis de keuzematrix en algemene aanbevelingen van deze samenvatting. Raadpleeg de richtlijn voor een volledig overzicht van de aanbevelingen bij de corresponderende modules.

Acitretine

- Acitretine wordt niet aangeraden als eerste keuze monotherapie als er een indicatie is voor conventionele systemische middelen.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen in principe niet behandeld te worden met acitretine wegens de teratogene eigenschappen. Acitretine valt onder het zwangerschapspreventieprogramma (zie voor specificatie SmPC en modules *acitretine* en *kinderwens en zwangerschap*).
- Adviseer mannen die acitretine gebruiken om barrièremiddelen te gebruiken na de conceptie om blootstelling via direct contact met sperma te beperken tijdens de zwangerschap.
- Uitgebreide blootstelling aan UV-straling dient vermeden te worden en adviseer het gebruik van zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor.
- Vraag de patiënt tijdens vervolgbezoeken naar klachten van wervelkolom en gewrichten. Als de patiënt klachten meldt kan nader beeldvormend onderzoek worden uitgevoerd.
- Bloeddonatie is tijdens en tot drie jaar na de behandeling met acitretine niet toegestaan.

- Visuele problemen moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Bij enige tekenen van visusproblematiek verwijzen naar een oogarts

Overige relevante comorbiditeiten en subgroepen die extra aandacht verdienen in de overweging om juist wel of juist geen acitretine voor te schrijven aan patiënten met psoriasis, zijn: ischemische hartziekten en dyslipidemie, inflammatoire darmziekten, diabetes mellitus, ernstige nierfunctiestoornis (en leverfunctiestoornis).

Ciclosporine (CsA)

- Uitgebreide blootstelling aan UV-straling dient vermeden te worden en adviseer het gebruik van een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor.
- Overweeg te attenderen op het belang van cervixscreening bij vrouwen die ciclosporine gebruiken.
- Na het staken van ciclosporine dient er bij de follow-up aandacht te zijn voor de inspectie op huidkanker. Bespreek dit met de patiënt.

Overige relevante comorbiditeiten en subgroepen die extra aandacht verdienen in de overweging om juist wel of juist geen ciclosporine voor te schrijven aan patiënten met psoriasis, zijn: diabetes/metabool syndroom, ischemische hartziekten en hartfalen (en hypertensie), verminderde nierfunctie (nefrotoxiciteit), virale hepatitis en kinderschap.

Dimethylfumaraat (DMF)

Relevante comorbiditeiten en subgroepen die extra aandacht verdienen in de overweging om juist wel of juist geen DMF voor te schrijven aan patiënten met psoriasis, zijn: kinder-

Keuzematrix 3. Overzicht van behandelopties met biologics en de expert beoordeling van hun geschiktheid in specifieke behandelomstandigheden

Therapie Specifieke omstandigheden	Small molecule inhibitors												
	TNF-alfa-blokkers			anti-IL12/23			anti-IL17			anti-IL23			
	Apremilast	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab	Bimekizumab	Guselkumab	Tildrakizumab	Risankizumab
Gelijktijdige artritis psoriatica***	↑↑	↑↑							*	*	↑↑	*	↑↑
Chronisch inflammatoire darmziekte: ziekte van Crohn			↑↑ 1 ^e keuze			↓					↑ 2 ^e keuze indien TNF-alfa-blokkers niet voldoen		
Chronisch inflammatoire darmziekte: colitis ulcerosa	↑ 2 ^e keuze orale therapie		↑↑ 1 ^e keuze			↑↑ 1 ^e keuze	↓				↑ 2 ^e keuze indien TNF-alfa-blokkers niet voldoen		
Depressie	↓↓								↓**				
Diabetes/ metabool syndroom													
Dyslipidemie													
(Gevorderd) hartfalen	↑	↓↓					↑						
Ischemische hartziekte			↑										
Gelijktijdige latente/ behandelde TBC	↑	↓↓					↑						
Zwangerschap	↓					↑ 1 ^e keuze biologic							
↑↑ = De werkgroep is van mening dat de meeste patiënten en hun behandelend dermatoloog deze keuze zouden moeten maken													
↑ = De werkgroep is van mening dat de meeste patiënten en hun behandelend dermatoloog deze keuze zouden moeten maken, maar een substantieel deel niet													
↓ = De werkgroep is van mening dat de meeste patiënten en hun behandelend dermatoloog hier niet voor zouden moeten kiezen, maar een substantieel deel wel													
↓↓ = De werkgroep is van mening dat bijna alle patiënten en hun behandelend dermatoloog hier niet voor zouden moeten kiezen													
*Geen registratie voor artritis psoriatica (PsA)													
**De EMA heeft vastgesteld dat een causaal verband tussen behandeling met brodalumab en verhoogd risico op suïcidegedachten en suïcidaal gedrag niet kan worden vastgesteld, en de waarschuwing hieromtrent is in 2022 uit de SmPC-tekst verwijderd. De voordelen en risico's van een behandeling met brodalumab bij patiënten met een geschiedenis van depressie en/of suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag, of bij patiënten die dergelijke symptomen ontwikkelen, dienen zorgvuldig te worden afgewogen.													
***Werk samen met een reumatoloog bij het kiezen van de optimale therapie en bij het evalueren van de effectiviteit van de therapie indien een patiënt zowel psoriasis als PsA heeft.													

wens en zwangerschap, verminderde nierfunctie, verminderde leverfunctie (waaronder ook albuminewaarde), inflammatoire darmziekten, neurologische aandoeningen (met name multiple sclerose [MS]) en hematologische aandoeningen.

Methotrexaat (MTX)

- Schrijf foliumzuur voor naast MTX.
- Adviseer alcoholonthouding.
- Aanvullend naast laboratoriumtesten (zie module) wordt een X-thorax geadviseerd voorafgaand aan start.

Relevante comorbiditeiten en subgroepen die extra aandacht verdienen in de overweging om juist wel of juist geen MTX voor te schrijven aan patiënten met psoriasis, zijn: (huid) kanker, hematologische aandoeningen, virale hepatitis, kindwens (mannen en vrouwen) en zwangerschap, diabetes mellitus/metabool syndroom, verminderde nierfunctie en verminderde leverfunctie.

Apremilast

- Ga na of er sprake is van ondergewicht.
- Schrijf geen apremilast voor aan psoriasispatiënten met (een voorgeschiedenis van) een depressie en/of suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag. Overleg met een psychiater als een alternatief niet mogelijk is. Staak de behandeling bij het ontwikkelen of verergeren van deze symptomen.
- Bij anamnese aandacht voor stofwisselingsziekten zoals galactose-intolerantie, lactasedeficiëntie en glucose-galactosemalabsorptie (overigens niet standaard in aanbevolen laboratoriumcontroles).

- Voorafgaande aan de behandeling en tijdens de controle-momenten en bij follow-up na staken wordt aanbevolen om te controleren op huid(pre)maligniteiten.

Relevante comorbiditeiten en subgroepen die extra aandacht verdienen in de overweging om juist wel of juist geen apremilast voor te schrijven aan patiënten met psoriasis, zijn: depressie, suïcidale ideaties en/of suïcidaliteit, kindwens en zwangerschap, inflammatoire darmziekten, verminderde nierfunctie, tbc en hartfalen.

BIOLOGICS

Hieronder volgen de aanvullende aanbevelingen voor de middelen: etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab, guselkumab, tildrakizumab, ustekinumab, risankizumab en biosimilars. Zie voor de algemene aanbevelingen omtrent systemische medicatie bij psoriasis het hoofdstuk keuzematrix en algemene aanbevelingen van deze samenvatting. Raadpleeg de richtlijn voor een volledig overzicht van de aanbevelingen bij de corresponderende modules.

Specifieke aanvullende aanbeveling bij biologics en biosimilars: voorafgaande aan de behandeling en tijdens de controle-momenten wordt aanbevolen om te controleren op huid(pre)maligniteiten.

Relevante comorbiditeiten en subgroepen die extra aandacht verdienen in de overweging om juist wel of juist geen biologic/biosimilar voor te schrijven aan patiënten met psoriasis,

zijn: virale hepatitis, tbc, verminderde nierfunctie, zwangerschap en kinderwens, ischemische hartziekte en/of hartfalen en inflammatoire darmziekten

TNF-alfa-blokkers (etanercept, infliximab, adalimumab en certolizumab pegol)

Specifieke aanvullende aanbevelingen bij TNF-alfa-blokkers:

- Besteed anamnestic aandacht aan het al dan niet bestaan van SLE voorafgaand aan de behandeling.
- Informeer patiënten dat symptomen zoals koorts onderdrukt kunnen worden tijdens gebruik van TNF-alfa-blokkers en dat men alert moet zijn op andere symptomen van infecties.
- Overweeg certolizumab pegol als eerste keuze behandeling wanneer een biologic essentieel wordt geacht tijdens de zwangerschap (en preconceptioneel).
- Gebruik geen TNF-alfa-blokkers bij psoriasispatiënten met MS of een andere demyeliniserende ziekte.

Anti IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab en bimekizumab)

Specifieke aanvullende aanbeveling bij anti IL-17: verhoogde kans op mucosale en cutane candidiasis en bovenste luchtweginfecties.

Weeg de voordelen en risico's van een behandeling met brodalumab af bij patiënten met (een voorgeschiedenis) een depressie en/of suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zorgvuldig af. Overleg zo nodig met een psychiater als een alternatief niet mogelijk is. Staak de behandeling bij het ontwikkelen of verergeren van deze symptomen.

Anti IL-23 en anti IL-12/23 (guselkumab, tildrakizumab, ustekinumab en risankizumab)

Geen specifieke aanvullende aanbevelingen.

Biosimilars

Raadpleeg bij het gebruik van de biosimilar de aanbevelingen die van toepassing zijn bij de originator biologic.

COMORBIDITEITEN EN SUBGROEPEN

Artritis psoriatica

Patiënten met psoriasis hebben een verhoogde kans op ontwikkelen van PsA (tot globaal 40%). Wees bij patiënten met psoriasis alert op tekenen van PsA; spontane aanhoudende pijn, zwelling of stijfheid van een of meerdere gewrichten en nabijgelegen ligamenten en pezen of chronische rugklachten die ten minste drie maanden dagelijks aanwezig zijn en ontstaan zijn voor het 45ste levensjaar. Verwijs patiënten met een verdenking op PsA naar de reumatoloog en werk samen met een reumatoloog bij het kiezen van de optimale therapie en bij het evalueren van de effectiviteit van de therapie indien een patiënt zowel psoriasis als PsA heeft.

Voor de behandeling van artritis en van artritis met axiale betrokkenheid zijn aparte aanbevelingen geschreven in de richtlijn. De behandeling gaat via de reumatoloog.

Inflammatoire darmaandoeningen

Er is een significante associatie tussen psoriasis en inflammatoire darmaandoeningen (IBD). Dit heeft waarschijnlijk te maken met een overlap in de pathofysiologie en genetische achtergrond van deze aandoeningen. Patiënten met psoriasis hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van zowel Morbus Crohn (MC) als Colitis Ulcerosa (CU) (relatief risico van respectievelijk 2.51 en 1.71). Overleg met een MDL-arts bij het voorschrijven van systemische therapie bij psoriasispatiënten die ook bekend zijn met een inflammatoire darmziekte. Behandel patiënten met psoriasis en een inflammatoire darmziekte bij voorkeur niet met IL-17-antagonisten.

Tabel 1: Behandeling van psoriasis en een inflammatoire darmziekte

Psoriasis en ziekte van Crohn	Psoriasis en colitis Ulcerosa	Psoriasis en acute ernstige colitis ulcerosa
TNF-alfa-blokkers (infliximab, adalimumab, certolizumab*), ustekinumab of MTX.	TNF-alfa-blokkers (infliximab, adalimumab, golimumab**) en ustekinumab.	- Inductietherapie met CsA is een optie - Infliximab en CsA kan gegeven worden als rescue therapie bij actieve ernstige colitis ulcerosa ter voorkoming van een colectomie - CsA wordt niet gebruikt als onderhoudstherapie bij IBD.

* certolizumab is in Nederland niet geregistreerd voor Morbus Crohn, in enkele andere landen wel. ** niet geregistreerd voor psoriasis

Kanker

Psoriasis wordt gerelateerd aan een verhoogde mortaliteit door vele aandoeningen, waaronder een verhoogd risico op een maligniteit. Het is onduidelijk of dit komt door de ziekte zelf, of dat het wordt beïnvloed door leefstijlfactoren (voornamelijk alcohol en roken). Ook de behandeling van psoriasis met immunosuppressieve medicatie kan invloed hebben op een actuele maligniteit, dan wel een maligniteit in de voorgeschiedenis. Aandacht hiervoor vooraf en tijdens de behandeling is daarom van belang. De dermatoloog en de huisarts hebben beiden een rol in een veilige en verantwoorde toepassing, uiteraard in samenspraak met de patiënt.

Overleg bij psoriasispatiënten met een actuele maligniteit of een maligniteit in de voorgeschiedenis waarvoor nog follow-up, met de desbetreffende behandelaar alvorens te starten of door te gaan met immunosuppressiva om zo, samen met de patiënt, tot een geïnformeerd, weloverwogen beslissing te komen. Houd met het 'samen beslissen' tijdens het starten van een behandeling rekening met de ziektelast van psoriasis en het risico op verergeren dan wel een recidief van een maligniteit (pre-maligne vs. laag risico vs. hoog risico). Overweeg het gebruik van apremilast of biologics bij psoriasispatiënten met een actuele maligniteit of een maligniteit in de voorgeschiedenis waarbij nog sprake is van een follow-up bij een behandelaar (ondanks het gebrek aan ervaring op de

lange termijn op basis van pathofysiologische aspecten). Let wel, elke patiënt moet besproken worden met de behandelaar alvorens te starten of continueren met bovenstaande therapie. Gebruik CsA bij voorkeur niet bij psoriasispatiënten met niet-melanoom huidkanker in de voorgeschiedenis.

Depressie en suïcidaliteit

Hoewel er aanwijzingen zijn dat psoriasis en depressieve symptomen elkaar over en weer negatief beïnvloeden, is de relatie tussen psoriasis en suïcidaliteit minder duidelijk. Wees alert op tekenen van angst en depressie bij patiënten met psoriasis. Verwijs bij vermoeden van een depressie of angststoornis naar de huisarts of de psychiater/psycholoog. Controleer op symptomen van depressie, suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag en angst tijdens systemische behandelingen voor psoriasis bij mensen met een voorgeschiedenis hiervan. Overleg met een psychiater bij vermoeden van een recidieve depressie of angststoornis. Schrijf geen apremilast voor aan psoriasispatiënten met (een voorgeschiedenis van) depressie en/of suïcidale ideaties en suïcidaal gedrag. Bij keuze voor een behandeling met brodalumab bij deze patiënten moet zorgvuldig worden afgewogen. Overleg met een psychiater als een alternatief niet mogelijk is. Staak bij beide middelen de behandeling bij het ontwikkelen of verergeren van deze symptomen.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus is geen absolute contra-indicatie voor systemische behandelingen voor psoriasis, echter overweeg om CsA of MTX niet te gebruiken als behandeling bij patiënten met diabetes en/of kenmerken van het metabool syndroom en overweeg om acitretine niet te gebruiken als behandeling bij patiënten met dyslipidemie en/of diabetes mellitus.

Ischemische hartziekten en hartfalen

Patiënten met psoriasis hebben een ongeveer twee- tot driedubbel verhoogd relatief risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire gebeurtenissen zoals een hartinfarct of beroerte vergeleken met personen zonder psoriasis. Het cardiovasculaire risico lijkt samen te hangen met de ziekte-ernst.

Tabel 2: Behandeling van ischemische hartziekten/gevorderd hartfalen en psoriasis

Psoriasis en ischemische hartziekten	Psoriasis en gevorderd hartfalen
Gebruik geen CsA bij patiënten met psoriasis en ischemische hartziekten.	Bespreek de keuze voor systemische therapie voor psoriasis bij psoriasispatiënten met gevorderd hartfalen met een cardioloog.
Overweeg om acitretine niet te gebruiken bij patiënten met psoriasis en ischemische hartziekten.	Gebruik geen CsA of TNF-alfa-blokkers bij patiënten met psoriasis en gevorderd hartfalen.

Verminderde nierfunctie

Bepaal de nierfunctie en onderzoek de urine (albuminurie) van psoriasispatiënten voordat er gestart wordt met systemische therapie. Vervolg de nierfunctie en urineonderzoek (albuminurie) gedurende de behandeling, in een noodzaak en frequentie passend bij het specifieke middel. Werk samen met of consulteer een internist(-nefroloog) in de volgende situaties:

- Bij een mild tot matig (of ernstiger) verminderde nierfunctie (eGFR <45 ml/min) voor of tijdens behandeling met systemische therapie.
- Bij een afname van de nierfunctie (eGFR >15 ml/min afgenomen) tijdens systemische therapie.
- Bij ernstig verhoogde albuminurie (albumine/kreatinine ratio >30 mg/mmol) voor of tijdens behandeling met systemische therapie.

Overweeg preferentieel behandeling met biologics bij psoriasispatiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR <60 ml/min) of ernstig verhoogde albuminurie (albumine/kreatinine ratio >30 mg/mmol). Vermijd of stop het gebruik van CsA en dimethylfumaraat bij psoriasispatiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (eGFR <45 ml/min), omdat het gebruik tot nierfalen kan leiden. Informeer de patiënt over een risico op chronische nefrotoxiciteit. Vermijd of stop het gebruik van MTX bij psoriasispatiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (eGFR <30 ml/min), omdat het gebruik het risico op toxiciteit sterk verhoogt. Verminder de dosering bij een licht tot matig gestoorde nierfunctie (eGFR 30-60 ml/min). Overleg met een internist(-nefroloog) als er geen alternatief voor MTX is. Hanteer een lagere dosering van apremilast bij een verminderde nierfunctie (eGFR <30 ml/min).

Neurologische aandoeningen

Bij psoriasispatiënten met een eerstegraads familielid met MS of een andere demyeliniserende ziekte, wordt het gebruik van TNF-alfa-blokkers afgeraden als er een andere geschikte behandeloptie is. Gebruik geen TNF-alfa-blokkers bij psoriasispatiënten met MS of een andere demyeliniserende ziekte. Overweeg dimethylfumaraat te gebruiken bij psoriasispatiënten met MS.

Virale hepatitis

Tabel 3: Routinematige screening van hepatitis B en C voorafgaand aan de behandeling van psoriasis met systemische therapie. NB: routinematige screening op hepatitis A wordt afgeraden.

Hepatitis B	Hepatitis C
HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBcAg voorafgaand aan start CsA, MTX of biologics. Zie algoritme in de richtlijn.	Anti-HCV voor de start van een behandeling met MTX of biologics.
Overleg met een MDL-arts inzake het volgende: 1. Voorafgaand aan de behandeling, bij patiënten met positieve testresultaten voor HBsAg of positief HBV-DNA. 2. Bij de keuze van een systemische behandeling van patiënten met een positieve anti-HBc en een neg. HBsAg/HBV-DNA-test.	Verwijs de patiënt naar een MDL-arts bij positieve bevindingen voor hepatitis C.
Behandel patiënten met hepatitis B bij voorkeur niet met TNF-alfa-blokkers.	

Tuberculose

Gebruik van TNF-alfa-blokkers en andere immunosuppressieve medicatie (m.n. corticosteroiden) kunnen het risico op (reactivatie van latente) tuberculose verhogen. Reactivatie van een latente tuberculose-infectie (LTBI) door dit soort medicatie kan leiden tot ernstige (gedissemineerde) en levensbedreigende vormen van actieve tuberculose. Dit kan voorkomen worden door preventieve behandeling van LTBI, wat in Nederland leidt tot meer dan 95% vermindering van het risico op tuberculose, met vermindering van ziektelast voor het individu en verdere terugdringing van tuberculose in Nederland.

Voer alvorens de start van systemische immunosuppressieve therapie (volgens aanbevelingen laboratoriumcontroles specifieke middelen, zie richtlijn) inzake psoriasis een risico-inventarisatie en screening uit volgens de NVALT-richtlijn *Tuberculosescreening voorafgaand aan immunosuppressieve medicatie* (2019).

Begin met de volgende stappen:

- X-thorax (< 6 maanden oud);
- Risico-inschatting op LTBI via vragenlijsten;
- Diagnostische testen voor LTBI voor diegenen met een mogelijk verhoogd risico volgens de vragenlijst (zie richtlijn).

Zorg voor afstemming binnen uw ziekenhuis of de GGD t.a.v. de verantwoordelijkheden en logistiek voor de risicostratificatie, de eventuele screening volgende de NVALT-richtlijn, de uiteindelijke indicatiestelling, en de keuze en monitoring van preventieve behandeling.

Kinderwens en zwangerschap

Een systemische medicamenteuze behandeling tijdens de zwangerschap kan noodzakelijk zijn om psoriasis onder controle te houden. In geval van een zwangerschapswens in de nabije toekomst is de belangrijkste overweging om de risico's te minimaliseren. Zowel de arts als de patiënt moet het risico op exacerbatie van psoriasis afwegen tegen de mogelijke gevolgen van het starten of voortzetten van systemische immunosuppressiva op een actieve zwangerschapswens (c.q. kindwens), zwangerschap en het geven van borstvoeding. Overleg met een gynaecoloog bij gebruik van conventionele systemische therapie en biologics gedurende de zwangerschap (en preconceptieel). Neem gegevens over de blootstelling van de moeder aan geneesmiddelen en zwangerschapsuitkomsten op in nationale veiligheidsregisters (Moeders van Morgen). Zie de keuzematrix 2 en 3, en modules in richtlijn voor specifieke aanbevelingen per middel.

Gebruik geen acitretine in de reproductieve levensfase van vrouwen (valt onder zwangerschapspreventieprogramma). Gebruik ook geen dimethylfumaraat en apremilast tijdens de zwangerschap, vanwege onvoldoende informatie over dimethylfumaraat en apremilast om deze als veilig te beschouwen. MTX dient, wegens de teratogeniciteit, minimaal 3 maanden vóór conceptie gestaakt te worden (echter wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt).

Overweeg ciclosporine (CsA) te gebruiken als eerste keuze

conventioneel systemisch middel bij vrouwen met een actuele kindwens.

Overweeg certolizumab pegol als eerste keuze behandeling wanneer behandeling met een biologic is geïndiceerd. Dit middel passeert de placenta niet of nauwelijks. Overweeg voor de andere biologics de behandeling te stoppen in het tweede en derde trimester om foetale blootstelling en het mogelijk kans op immunosuppressie bij de pasgeborene te minimaliseren.

Overweeg om bij mannen 3-6 maanden voor de poging tot conceptie te stoppen met MTX. Maak een afweging op individueel niveau, waarbij het ook een mogelijkheid is om de behandeling met methotrexaat te continueren, als dit nodig wordt geacht om de ziekteactiviteit onder controle te krijgen/houden. Adviseer mannen die acitretine gebruiken, om barrièremiddelen te gebruiken na de conceptie om blootstelling via direct contact met sperma te beperken tijdens de zwangerschap. Continueer CsA en TNF-alfa-blokkers preconceptieel bij de man.

OVERIG

Vaccinaties

Onderbreek het immunosuppressivum enige tijd vóór toediening van een levend vaccin. Voor de duur van deze onderbrekingsperiode dient de halfwaardetijd van het medicijn en het werkingsmechanisme in ogenschouw te worden genomen (zie tabel 1 in de module voor advies omtrent duur onderbreking). Wacht minstens 4 weken na toediening van een levend vaccin alvorens het immunosuppressivum te herstarten. Bespreek het belang van een adequate vaccinatiestatus alvorens het starten van systemische immunosuppressieve medicatie. Verwijs zo nodig naar een gespecialiseerd centrum. Adviseer een pneumokokkenvaccinatie en een jaarlijkse influenzavaccinatie voor patiënten die immuunsuppressiva gebruiken. Overweeg een reeks geïnactiveerd/recombinant varicellazostervaccin (Shingrix®) te adviseren voor patiënten die immuunsuppressiva gebruiken. Overweeg om bij patiënten met systemische psoriasismedicatie levende vaccins bij voorkeur in een gespecialiseerd centrum toe te laten dienen. Gebruik geen levende of levend verzwakte vaccins bij zuigelingen (tot 12 maanden oud) van wie de moeders biologics kregen na 16 weken zwangerschap.

Immunogeniciteit

Vrijwel sinds de biologics voor behandeling van psoriasis op de markt kwamen, is er onderzoek gedaan naar de invloed van immunogeniciteit van deze middelen op de effectiviteit van de behandeling alsmede op het ontstaan van bijwerkingen. In de loop van de ontwikkeling van deze richtlijn bleek dat er weinig informatie beschikbaar is in de literatuur over de vorming van antistoffen tegen biologics bij psoriasispatiënten.

CORRESPONDENTIEADRES

Ewout Baerveldt

E-mail: baerveldtem@gmail.com



Gepast gebruik van behandelingen bij patiënten met psoriasis

E.M. Baerveldt¹, R.J.B. Driessen², J.J.E. van Everdingen³, F. Meulenberg⁴

Psoriasis is een veelvoorkomende chronische huidziekte die een grote impact kan hebben op de kwaliteit van leven van patiënten. Sinds 2005 komen er, tot op de dag van vandaag, relatief steeds betere geneesmiddelen op de markt, waarbij vooral de biologics een aanzienlijke verruiming van het therapeutisch arsenaal teweegbrachten. De laatste jaren lijken deze nieuwe middelen de psoriasis bij een substantieel deel van de patiënten geheel of vrijwel geheel te verhelpen, in ieder geval ten tijde van het gebruik ervan. Dat is een gunstige ontwikkeling voor de individuele patiënt, maar met de groei van het aantal patiënten dat deze dure geneesmiddelen gebruikt, nemen de zorgkosten steeds verder toe. Zo ontstaat een dilemma.

INLEIDING

Sinds 2017 is er sprake van een stijging van aantallen patiënten die behandeld worden met biologics en selectieve immunosuppressiva, van 7.143 in 2017 naar 11.455 patiënten in 2020. Deze stijging gaat gepaard met ongeveer een verdubbeling van de totale kosten van deze (relatief) dure geneesmiddelen: in 2020 naar schatting € 80 miljoen per jaar. Dit leidt potentieel tot verdringing van andere zorg, zowel binnen als buiten de dermatologie. Er is derhalve noodzaak tot meer focus op gepast gebruik van dure geneesmiddelen (NZA-definitie: meer dan € 1.000 per patiënt per jaar), waarbij de gezondheidswinst voor de individuele patiënt en de lasten voor de maatschappij met elkaar in balans staan.

Dit opiniestuk is geschreven op persoonlijke titel met de bedoeling een discussie op gang te brengen waarbij dermatologen als beroepsgroep in Nederland in samenspraak met betrokken partijen, zijnde patiënten(verenigingen), andere betrokken beroepsgroepen, zorgverzekeraars, overheidsinstellingen en farmaceutische industrie uiteindelijk consensus trachten te bereiken over de na te streven behandeldoelen met gepast gebruik van beschikbare middelen bij patiënten met psoriasis.

Het in de richtlijn door de patiënten geïntroduceerde 'Stepped care' principe lijkt hiermee in lijn te zijn: De zorg voor psoriasis bestaat uit een aantal stappen, waarbij de minst intensieve/invasieve behandeling de eerste stap vormt, gevolgd door intensievere stappen bij onvoldoende significante verbetering. Het is hierbij niet de bedoeling om alle stappen te doorlopen, maar juist om met zo min mogelijk stappen resultaat te boeken. Een stepped-care keuze-benadering ligt bij psoriasis voor de hand, met daarbij de volgende vragen

1. *Wie komen wel en wie niet voor dure geneesmiddelen in aanmerking?* 2. *Heeft die keuze consequenties voor het doel dat artsen nastreven bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstige psoriasis?* En tenslotte 3. *Tot welke aanbevelingen leidt dat in de richtlijn Psoriasis?*

BEHANDELDOEL RICHTLIJN PSORIASIS

Een richtlijn bevat algemene aanbevelingen ter ondersteu-

ning van zorgverleners in de spreekkamer. Richtlijnen hebben als doel de kwaliteit van zorg verbeteren. Een richtlijn is gebaseerd op systematische samenvattingen van wetenschappelijk onderzoek, afwegingen van de voor- en nadelen van verschillende zorgopties, plus de expertise en ervaringen van zorgprofessionals en patiënten. Daarnaast houdt een richtlijn waar mogelijk rekening met organisatorische, wettelijke en maatschappelijke kaders. Soms zijn de aanbevelingen in een richtlijn heel normatief geformuleerd. Dat is vooral het geval als het aanbevolen medisch handelen met veel overtuigend bewijs kan worden onderbouwd en als alle bij de richtlijn betrokken partijen die aanbeveling onderschrijven. Veel vaker zijn de aanbevelingen echter minder dwingend van karakter en bieden zij een richtinggevend houvast dat voor de zorgverlener en zorgontvanger meer keuzevrijheid biedt. In de spreekkamer wordt de richtlijn in de context geplaatst van de individuele patiënt: arts en patiënt beslissen vervolgens

¹ Dermatoloog IJsselland Ziekenhuis, Capelle aan den IJssel en voorzitter NVDV-richtlijnwerkgroep Psoriasis

² Dermatoloog Radboudumc, Nijmegen, voorzitter van de domeingroep Inflammatoire dermatosen van de NVDV en lid van de NVDV-commissie Dure Geneesmiddelen

³ Dermatoloog n.p. en beleidsadviseur NVDV

⁴ Beleidsadviseur NVDV en onderzoeker afdeling Medische ethiek, filosofie en geschiedenis van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

samen over de behandeling en welk doel ze daarbij nastreven. Meerdere factoren zijn van invloed op de vaststelling van het doel van een behandeling. Iedere keuze voor gepast gebruik wordt, continu, bepaald door een balans tussen de positieve en negatieve effecten, haalbaarheid en kosten. Het vinden van een goede balans kan voor een zorgverlener lastig zijn als de verschillen in medische uitkomsten tussen twee behandelingen klein, nog onbekend, of moeilijk met elkaar vergelijkbaar zijn. Of als de behandeling gepaard gaat met (grote) negatieve consequenties, bijvoorbeeld als de behandeling met beduidende bijwerkingen gepaard gaat, of met hoge kosten. In het laatste geval staat de medisch specialist voor een moreel dilemma. De inzet van dure geneesmiddelen voor specifieke groepen van patiënten leidt door de budgettering van ziekenhuizen tot verdringing van andere vormen van zorg. Daar komt bij dat de vrijheid van de medisch specialist om een behandeling van eerste keuze voor te schrijven vaak wordt beperkt, aangezien ziekenhuisspecifiek preferentiebeleid op basis van kostencalculatie het doelmatig gebruik van dure geneesmiddelen kan belemmeren. Dit heeft als consequentie dat het probleem zich voor een groot deel verplaatst naar de spreekkamer, alwaar de hoge verwachtingen niet altijd kunnen worden nagekomen.

De doelstelling van de richtlijn Psoriasis om de kwaliteit van zorg te verbeteren is derhalve tweeledig en speelt zich af op twee niveaus: het individuele doel per patiënt te borgen en waar nodig bij te dragen aan het collectieve doel. Als het om het individu gaat, zoekt men naar de beste behandeling voor de patiënt. Daar is niet veel discussie over, maar dat kan op gespannen voet staan met het collectieve doel. Hierbij streeft men er naar zoveel mogelijk mensen te helpen (binnen het chronisch karakter van de aandoening) door de symptomen van psoriasis plus de ervaren ziektelast zo goed mogelijk te bestrijden, en dat alles binnen geaccepteerde maatschappelijke kaders zoals zinnige zorg, doelmatigheid en aanvaardbaar geachte kosten.

BEHANDELDOEL IN DE SPREEKKAMER OP INDIVIDUEEL NIVEAU

De keuze voor de behandeling van mensen met psoriasis berust op een combinatie van een aantal pijlers: 1. de ernst van de aandoening gemeten met een physician reported outcome (veelal uitgedrukt in PASI of PGA), 2. de invloed van de aandoening op het dagelijks leven. Daarnaast wordt ook gekeken naar 3. effectiviteit op korte en lange termijn van behandelingen gemeten met verschillende parameters zowel physician reported en patient reported outcomes, 4. veiligheid op korte en lange termijn van behandelingen, 5. kosteneffectiviteit, 6. maatschappelijke implicaties (wat kan een goed behandelde patiënt na behandeling qua arbeidsparticipatie, maatschappelijk functioneren, psychische gesteldheid?), 7. de respons op voorafgaande behandelingen, de toedieningsvormen, de leeftijd, etc. 8. de voorkeuren van de patiënt. Die wegen allemaal mee in de keuze van behandeling.

Voor het bepalen van de ernst van psoriasis en de mate waarin patiënten verbeteren na behandeling is in medisch onder-

zoek de PASI de meest gebruikte methode. PASI staat voor 'Psoriasis Area and Severity Index' ofwel een psoriasisindex voor uitgebreidheid en ernst, beoordeeld door de behandelelaar. Behandelresultaten kunnen dan worden ingedeeld met behulp van de PASI 50, 75, 90 of 100 respons. PASI 75 verwijst naar een verbetering van de PASI vanaf baseline met 75%, wat duidt op een aanzienlijke verbetering van de aangetaste huid. Met de aantekening dat dit een relatieve uitkomstmaat is en geen absolute. De door de behandelelaar vastgestelde ernst van de aandoening heeft echter geen 1:1 relatie met de ervaren ziektelast door de patiënt, c.q. de invloed van psoriasis op het dagelijks leven en het welzijn van de patiënt.

Zelfs een aanzienlijke, doch feitelijke gedeeltelijke, verbetering kan leiden tot meer kwaliteit van leven van patiënten. Eerder werd behandel succes door dermatologen meestal afgemeten aan het behalen van PASI 75. Met de komst van nieuwere, effectieve biologics komt tegenwoordig PASI 90 of zelfs PASI 100 binnen bereik, maar niet a priori voor iedereen, en biedt het bereiken van PASI 100 niet een garantie op langdurige stabiele respons. Het is in de dagelijkse praktijk beter om absolute PASI-scores te gebruiken waarbij het behandel doel een PASI kleiner dan 5 was, wat echter meer en meer verschuift naar een PASI <3 of <2. Dit behandel doel kan nooit een alleenstaand doel zijn maar moet gezien worden in samenspraak met de individuele patiënt over haar/zijn behandel doelen, met inachtneming van de factoren die meespelen bij de keuze en timing van de behandeling. Daarnaast kunnen doelen veranderen in de loop der tijd.

BEHANDELDOEL IN DE SPREEKKAMER OP COLLECTIEF NIVEAU

Een medische richtlijn wil dermatologen handvatten geven voor het maken van behandelkeuzes in de spreekkamer. Een richtlijn is dus niet toegesneden op de zorg voor een individuele patiënt maar wil hieraan wel bijdragen, op hoofdlijnen. Anders gezegd: een richtlijn is een abstractie van alles wat in de spreekkamer speelt, en de aanbevelingen zijn gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek in een bepaalde populatie, gewogen via GRADE waar dat mogelijk is. In de spreekkamer moet de zorgverlener deze generieke aanbevelingen verdisconteren in een behandelvoorstel dat via de methodiek van *samen beslissen* wordt gecombineerd met de wensen en voorkeuren van de patiënt. Spelen maatschappelijke randvoorwaarden, zoals budgettering, al een rol in de spreekkamer, dan dringen deze zich nog veel krachtiger op in richtlijnen. Aangezien de vergoeding van de dure geneesmiddelen in Nederland via het budget voor medisch-specialistische zorg loopt en om die reden niet alle dure geneesmiddelen in alle centra inzetbaar zijn, roept dat de vraag op of PASI 100 altijd en voor iedereen het streefdoel kan zijn. Anders gesteld, in een ideale wereld zouden add-on geneesmiddelen in veel gevallen eerder worden ingezet. Toch hanteren we een stepped-care model (en ook stepped-down) om doelmatigheid te bevorderen.

Het bovenstaande is meteen een pleidooi voor een zo rechtvaardig mogelijke verdeling van behandelopties. De (financiële) middelen zijn immers niet onbeperkt, en de maatschappe-

lijke verantwoordelijkheid die middelen weloverwogen in te zetten, is mede een taak van de behandelaar. Het punt is dan: hoe is dat *overall* doel van rechtvaardigheid (*justice*) dan wel eerlijkheid (*fairness*) of billijkheid (*equity*) te realiseren in de praktische zorg voor en de communicatie naar de individuele patiënt? Wat is dan *passende* zorg, gezien vanuit het motto 'niet alles wat kan, moet of hoeft'? Kan het streven naar en bereiken van een PASI 75 ook passende zorg heten? Of moeten in het individuele geval altijd streven naar PASI 100 nu dit tot de mogelijkheden behoort, ongeacht de kosten die ermee gemoeid zijn?

Voorheen werd hierbij een keuzematrix toegepast op basis van ziekte-ernst, patiëntoordeel en alle hierboven genoemde meewegende factoren. In zijn vereenvoudigde vorm is dat een 'stepped care' model: beginnen met lokale therapie en bij onvoldoende effect vervolgens stapsgewijs eerst lichttherapie, dan een conventioneel systemisch middel en uiteindelijk een biologic. Dat is mogelijk een te simpele voorstelling van zaken. Er wordt tegenwoordig meer en meer gehandeld vanuit het idee dat de beste middelen (lees: meest allround) vroeger ingezet gaan worden en dat er gestreefd moet/mag worden naar betere resultaten op bovengenoemde ijkpunten 1 t/m 9. De dure geneesmiddelen worden eerder ingezet bij *high need* patiënten, mede omdat sommige (goedkopere) behandelingen schadelijk kunnen zijn en/of met name korte termijn verbetering geven (bijvoorbeeld UVB/PUVA met een grotere kans op huidmaligniteiten). Daarnaast omdat er aanwijzingen zijn dat vroege behandeling binnen het ziekteproces met een effectief middel, zoals de nieuwste generatie biologics, het beloop van psoriasis gunstig kan beïnvloeden en de chroniciteit van en de schade door de ziekte kan verminderen.

Daarbij komt dat de kosten van de eerste generatie biologics sterk gedaald zijn door de komst van biosimilars. Deze kosten zijn nu zelfs onder het niveau van de kosten van sommige

conventionele systemische middelen. In het kader van gepast gebruik van dure medicatie zijn duidelijke stappen gezet binnen de dermatologie. Evidence is en wordt gegenereerd over dosisreductie van biologics voor patiënten met psoriasis met stabiele ziekte en lage ziekteactiviteit, gecombineerd met een goede kwaliteit van leven. Op basis hiervan is recent een nationale consensus dosisreductie van biologics tot stand gekomen. Deze is opgenomen in de laatste update (2023) van de richtlijn Psoriasis.

In het kader van de verantwoordelijkheid die arts en patiënten hebben om bij te dragen aan gepast gebruik van add-on-geneesmiddelen zou men de volgende handvatten kunnen hanteren:

1. Kies voor de best passende behandeling voor de individuele patiënt met psoriasis.
2. Neem daarbij in acht dat een middel met een lagere prijs de voorkeur heeft (bijvoorbeeld een biosimilar of een bio-originator met een nog lager tarief).
3. Pas dosisreductie toe als dat verantwoord kan.

De toenemende beschikbaarheid van dure innovatieve maar ook effectieve geneesmiddelen voor behandeling van patiënten geeft druk op de financiële middelen. De medisch specialist heeft samen met de wetenschappelijke vereniging een verantwoordelijkheid om de doelmatige inzet van dure geneesmiddelen te bevorderen. Behalve als behandelend arts kan de medisch specialist als adviseur binnen een ziekenhuis of richting overheid en de farmaceutische industrie hieraan een bijdrage leveren.

CORRESPONDENTIEADRES

Ewout Baerveldt

E-mail: baerveldtem@gmail.com



Gepaste, ongewenste of ongepaste zorg bij psoriasis?

F. Meulenberg¹, J.J.E. van Everdingen²

De Nederlandse gezondheidszorg heeft, vooral in Nederland zelf, de reputatie een goed systeem te zijn. Wie binnen die zorg werkt, zet daar regelmatig vraagtekens bij. Waarbij men als schuldige graag naar het 'systeem' verwijst. Een dossier waaruit duidelijk blijkt hoezeer de zorg is verstrikt geraakt in een kluwen wet- en regelgeving is de inzet van nieuwe, vaak dure, medicijnen. Waar enerzijds iedere individuele zorgverlener 'gaat' voor een zo goed mogelijke behandeling, is het systeem er op gericht niet meer toe te staan dan strikt noodzakelijk. Die paradox wordt zichtbaar in bijvoorbeeld de behandeling van chronische aandoeningen, zoals psoriasis, waarbij men beide tegenstrijdige doelstellingen met elkaar in overeenstemming tracht te brengen onder de vaak aangehaalde eufemistische noemer 'de juiste zorg op de juiste plek'. Bij het opstellen van de nieuwe bijstelling van de NVDV-richtlijn Psoriasis kwamen twee overkoepelende vragen bovendrijven: 'Wat is het doel van de behandeling?' en 'Wat is gepast beleid in dit geval?'

"Het doel van de behandeling van psoriasis zou het gewenste effect van de behandeling moeten beschrijven. Dat kan toch nooit het accepteren van de aandoening zijn, of hoe je hier het beste mee om kan gaan?"

Ilse van Ee

Een discussiestuk gaat in op deze prangende vragen (zie pagina 12 van dit nummer). De auteurs gaan daarbij in op de vraag of het nodig/wenselijk is om een volledige psoriasisreductie van 100% te bereiken teneinde afdoende zorg te leveren. Die vraag is mede geluxeerd door een interview met Peter van de Kerkhof, wiens wetenschappelijke carrière nauw verweven was met het onderzoek naar psoriasis, in een themauitgave van Springer Healthcare in opdracht van UCB Pharma BV. Hoe reageren belanghebbenden en beleidsmakers op dit discussiestuk? Een korte, schriftelijke rondvraag op basis van enkele stellingen wil hier meer inzicht in bieden. Gesprekspartners zijn dermatoloog Bas Prens, apotheker Floris Logman namens Menzis, Ilse van Ee namens Psoriasis Nederland en Niek de Hoog, senior directeur dermatologie van Eli Lilly.

MEER DAN ALLEEN MEDICATIE

Het verhogen van de weerbaarheid van de patiënt (resilience) en het leren omgaan en accepteren van de aandoening is ook een streefdoel van de behandeling.

Prens is het hiermee "in geringe mate" eens, waar Logman de stelling volledig onderschrijft: "Vanuit het perspectief van de zorgverzekeraar verdient weerbaarheid ook een belangrijke plaats in de behandeling." Van Ee ziet zeker het belang van acceptatie: "Het lijkt inderdaad belangrijk dat weerbaarheid en het leren omgaan met en accepteren van psoriasis als chronische ziekte aandacht krijgt. De vraag is echter wel: is dit ook echt een behandeldoel? Het doel van de behandeling van psoriasis zou het gewenste effect van de behandeling moeten beschrijven. Dat kan toch nooit het accepteren van de aandoening zijn of hoe je hier het beste mee om kan gaan? Aandacht voor weerbaarheid en acceptatie, zal wel de kwaliteit van leven vergroten en derhalve een belangrijk aandachtspunt in de spreekkamer zijn en iets waar de patiënt zeker hulp bij kan gebruiken." De Hoog plaatst zijn antwoord in het licht van gezamenlijke besluitvorming: "Als de patiënt niet kiest voor een systemische behandeling is het gewenst dat de behandelaar de patiënt helpt om te gaan met de lagere kwaliteit van leven. Zeker wanneer er sprake is van milde psoriasis kunnen topicale middelen afdoende helpen." Hij zet echter ook vraagtekens bij de stelling: "Zou een patiënt echt op het spreekuur van de dermatoloog verschijnen als het 'slechts' milde psoriasis betreft? De patiënt komt met een hulpvraag en de stelling dat de weerbaarheid van de patiënt dan verhoogd moet worden en de ziektelast maar moet leren dragen lijkt mij geen passende zorg in deze tijd."

"Ondanks een flinke verbetering kan een aantal plaques persisteren, en de vraag is dan altijd of verdere en nog uitgebreidere behandeling gewenst is."

Niek de Hoog

COLLECTIEF VERSUS INDIVIDUEEL BELANG

Bij het streefdoel van de behandeling van psoriasis met dure geneesmiddelen spelen naast individuele belangen ook collectieve belangen. De richtlijn is gebaseerd op een evenwichtige afweging van beide belangen.

"Helemaal mee eens", aldus Prens. Hij vindt een medestander in Logman: "Voorschrijvers zetten zich in voor iedere individuele patiënt, maar dienen zij zich ook bewust te zijn van hun verantwoordelijkheid voor de samenleving als geheel. Het is een goede zaak als auteurs in een behandelrichtlijn specifiek

¹ Beleidsadviseur NVDV

² Beleidsadviseur NVDV en dermatoloog n.p.

ook aandacht besteden aan deze maatschappelijke verantwoordelijkheid. Dit kan de zorgprofessional in de dagelijkse praktijk ondersteunen bij de toepassing van dure geneesmiddelen om optimaal rekening te houden met zowel individuele als collectieve belangen.”

Aarzelingen zijn er bij Van Ee: “Het streefdoel van een behandeling is een individuele afweging bij elke patiënt. Vanuit de patiënt geredeneerd, wil je de best mogelijke zorg tegen een reële prijs, oftewel passende zorg. Daarnaast spelen er ook collectieve belangen. Het is de vraag of deze belangen evenwichtig kunnen worden afgewogen in een richtlijn; ik denk van niet. Richtlijnen gaan niet over de vergoedingen, maar we over doelmatigheid. Doelmatige zorg is het leveren van goede zorg op het juiste moment aan de juiste cliënt, rekening houdend met toekomstbestendigheid van de zorg: het behouden, verbeteren en in balans houden van kwaliteit, betaalbaarheid en toegankelijkheid van de zorg voor deze en toekomstige generaties.” Waar zij aan voorbijgaat, is dat het door haar genoemde criterium ‘betaalbaarheid’ juist betrekking heeft op kostenoverwegingen. Van Ee vervolgt: “Zorg moet daarvoor zo veel mogelijk waarde toevoegen aan de individuele en populatiegezondheid: effectief en kosteneffectief zijn met zo min mogelijk negatieve sociale en milieu-impact. De vraag is of de individuele patiënt een lager behandelgoal nog steeds als goede zorg zal ervaren.”

De Hoog waardeert de poging om individuele en collectieve belangen met elkaar in balans te krijgen, maar acht dat niet altijd mogelijk: “Soms zijn er voor een goede behandeling van de patiënt in de spreekkamer dure middelen nodig. De EMA beoordeelt of deze middelen aan alle standaarden hebben voldaan, de Nederlandse overheid bepaalt daarna of deze middelen ten koste van het beschikbare budget kunnen worden ingezet voor de juiste patiënt. Er is dan sprake van zinnige zorg. Het zou toch heel vreemd zijn als de behandelaar op basis van zorgen over de stijgende kosten van de zorg in Nederland - die mijns inziens grotendeels aan andere factoren te wijten is dan dure geneesmiddelen - besluit die zinnige zorg niet te verlenen, en daarmee de patiënt waarschijnlijk tekortdoet.”

“Natuurlijk spelen de kosten een rol bij de keuze voor een behandeling. Zo zal een dermatoloog in de meeste gevallen in eerste instantie voor een goedkope of (generiek) geneesmiddel kiezen om de kosten zo mogelijk lage kosten te houden. Wordt met de goedkopere oplossing het doel van de behandeling bereikt, dan is de patiënt geholpen met passende goedkope zorg.”

Niek de Hoog

“Voor de nieuwe geneesmiddelen is in direct vergelijkbare onderzoeken aangetoond dat de uitkomsten na toepassing van de nieuwe middelen significant beter zijn en leiden tot een sterkere verbetering van de kwaliteit van leven (weliswaar tegen hogere kosten). De nieuwe richtlijn moet behandelaars helpen keuzes te maken bij welke patiënten welke

zorg het beste past. Goedkope zorg waar mogelijk, dure zorg waar nodig. Door te helpen de juiste doelen van behandeling aan te geven (bijvoorbeeld minimaal PASI <3 en DLQI <3) en leidraad te geven voor beoordeling van de behaalde resultaten (na 3 maanden effect evalueren) kan er samen met de patiënt worden bepaald of er goede en afdoende zorg is verleend.”

BUDGETZORGEN

Als een ziekenhuis beschikt over een beperkt budget voor de behandeling van psoriasispatiënten is het goed te verdedigen dat zij kiezen voor inkoop van het iets minder dure middel A, gericht op voor gemiddelde verbetering van PASI 80 ten koste van het duurdere middel B gericht op gemiddelde verbetering van PASI 90.

Prens en Logman zijn het hiermee eens. Al verbindt Logman hieraan de voorwaarde dat “de kwaliteit van zorg bij beide keuzes geborgd is.” Van Ee plaatst alles binnen het patiëntenperspectief. “Als patiënt mag je verwachten dat je dokter met jou samenwerkt aan passende zorg. Het beschikbare budget van een ziekenhuis is geen basisprincipe van passende zorg. Het beschikbare budget mag niet van invloed zijn op de zorg die dermatologen hun patiënten aanbieden.”

De Hoog duikt in de troebele diepten van financiering en budget: “Een ziekenhuis beschikt over een flink budget voor farmaceutische zorg. In de afgelopen decennia was de zorg verleend door de dermatoloog vaak goedkoop, er was niet veel budget nodig. Nu er sinds 2015 betere behandelingen beschikbaar gekomen zijn voor psoriasispatiënten zal er opnieuw onderhandeld moeten worden om een toename van het budget voor dermatologische farmaceutische zorg in het ziekenhuis mogelijk te maken. Het aandeel van de kosten van de dermatologie is echter nog altijd klein. Dat daar een lastige afweging gemaakt moet worden, begrijpt iedereen. Elke behandelaar streeft naar een zo goed mogelijke behandeling voor zijn of haar patiënt, binnen de mogelijkheden die er zijn. Niet bij elke patiënt is het nodig te streven naar maximaal resultaat, dat is dan ook niet het afgesproken doel. Een goede verbetering (bijvoorbeeld PASI 80) kan uitstekende zorg zijn. De professionele standaard is sinds 2011(!) dat tenminste PASI 75 EN een DLQI <5 dient te worden nagestreefd. Maar daarna zijn er een aantal belangrijke doorbraken gekomen die zorgden voor betere behandelmogelijkheden van psoriasis. Gerichte behandeling met interleukineremmers kan in het merendeel van de patiënten alle psoriasis doen verdwijnen, en mogelijk zelfs psoriatische artritis voorkomen. De richtlijn zou daar aandacht aan moeten besteden en bijstelling van de behandelgoals moeten adviseren (zoals ook aangeraden door de Europese vereniging van dermatologen EDF). Er bestaan geen middelen die telkens PASI 80 of PASI 90 bereiken, de vraagstelling is artificieel. Het niet inkopen van tenminste een duur middel dat PASI 100 kan bereiken bij de meerderheid van de patiënten beperkt op voorhand de kwaliteit van de verleende zorg, terwijl deze in Nederland beschikbaar is. Dat er zorgvuldig omgegaan moet worden met toepassing van de duurdere middelen klopt, dat betekent dat de vraag van de behandelaar naar apotheker moet zijn dat er

zowel een goede en goedkope behandeling, als ook een dure en betere behandeling beschikbaar moet zijn om kwalitatief goede zorg te bieden aan de diverse patiënten. Het afzien van de beschikbaarheid van een interleukineremmer is bij mijn weten gelukkig in geen enkel ziekenhuis in Nederland nodig geweest. De stelling zou dus moeten luiden: *Nadat een ziekenhuis een budget heeft vastgesteld voor de verschillende afdelingen, dienen deze afdelingen te bepalen hoe deze middelen te gebruiken voor de beste zorg; goedkoop waar mogelijk, duur waar nodig.* Onderhandelingen moeten jaarlijks zorgen voor voldoende middelen om passende zorg in de dermatologie zoals mede vastgelegd in de richtlijn Psoriasis te kunnen waarborgen.”

“Er zal opnieuw onderhandeld moeten worden om een toename van het budget voor dermatologische farmaceutische zorg in het ziekenhuis mogelijk te maken. (...) Niet bij elke patiënt is het nodig te streven naar maximaal resultaat”.

Niek de Hoog

“De allernieuwste en duurste geneesmiddelen die een PASI 100 claimen worden alleen ingekocht door grote ziekenhuizen waarbij in het budget hier apart ruimte voor is gereserveerd. Zo blijven ook de nieuwste middelen beschikbaar voor een kleine groep patiënten die niet goed reageren op andere medicatie.”

“Stel PASI 100 wel altijd als doel, maar individualiseer de behandeling. De patiënt heeft aan het begin van een behandeltraject via de huisarts misschien lokale therapieën gekregen. Een stapsgewijze, wat afwachende strategie, zoals de richtlijnen die ook voorschrijven. Dan kun je bijvoorbeeld methotrexaat proberen, waarop zo’n 10% van de patiënten uitstekende resultaten behaalt: een PASI van 100 of bijna 100. Dan kun je die behandeling continueren. Ook met de klassieke lichttherapie kun je soms goede resultaten behalen. Gebruik het dan vooral, gezien de lage kosten. Is het resultaat echter niet optimaal, ga er dan niet te lang mee door. Durf in dat geval te individualiseren en zo nodig, in goede samenspraak met de patiënt, de meest krachtige innovatieve behandelingen in te zetten.”

Peter van de Kerkhof

SELECTIEMODEL

Het stepped care model is een oversimplificatie. Er wordt juist meer en meer gehandeld vanuit het idee dat de beste (lees meest allround) middelen vroeger ingezet gaan worden.

Prens is stellig: “Ik ben het er niet mee eens dat direct de beste, lees duurste middelen, worden ingezet voordat conventionele behandelingen zijn geprobeerd. Uiteraard kunnen er redenen zijn om een uitzondering te maken.” Logman ziet ze meer als richtinggevend: “Relatieve kosteneffectiviteit tussen verschillende geneesmiddelen (incrementele effecten versus

incrementele kosten) zouden meer richtinggevend moeten zijn. Vanuit zorgverzekeraars wordt in toenemende mate aan wetenschappelijke verenigingen van medisch specialisten (zoals de NVDV) gevraagd om proactief nieuwe geneesmiddelen te beoordelen op therapeutische waarde en (indien mogelijk) doelmatigheid. Eén van de belangrijkste aspecten hierbij is dat de wetenschappelijke verenigingen zelf toetsbare criteria opstellen waarmee de therapeutische waarde en de plaats van een geneesmiddel zo veel mogelijk objectief vastgesteld kunnen worden.”

“Vraag is of er voldoende wetenschappelijk robuuste onderbouwing bestaat voor de vroegere inzet van “de beste middelen”.

Floris Logman

Van Ee ziet “zelfs binnen de mogelijkheden van passende zorg is een vorm van stepped care mogelijk. Als patiënt mag je verwachten dat de arts met jou de behandelopties afweegt, waarin de relevante aspecten zijn meegenomen. Stepped care is meestal goed te rechtvaardigen, maar niet altijd. Deze afwegingen moeten op individueel niveau worden gemaakt in de spreekkamer. Als er twee passende behandelingen mogelijk zijn, waarom dan niet een economische keuze maken?”

De Hoog doceert: “Het stepped care model (Treat-to-Target) heeft de patiënten een enorme verbetering van zorg en uitkomsten opgeleverd. Eerst goede diagnostiek om de ernst van de ziekte vast te stellen, dan passende behandeling, eerst lokaal/topicaal, dan indien nodig daarna ook systemische behandeling, eerst oud/goedkoop, indien niet afdoende dan doorschakelen naar nieuwere duurdere zorg. Heel simpel is dat allemaal niet, want elke behandeling heeft voor- en nadelen die met de patiënt besproken moeten worden.

De beste middelen moeten ingezet worden waar nodig, niet voor elke patiënt is het beste middel hetzelfde. De Internationale Psoriasis Council heeft onlangs een verregaande versimpeling voorgesteld: als een patiënt matige tot ernstige psoriasis heeft meteen beginnen met een systemische behandeling, lokale therapieën schieten dan immers altijd tekort.”

“Allround is naar mijn idee een middel dat niet alleen de huidverschijnselen doet afnemen of zelfs verdwijnen, maar daarnaast ook de ernstige complicaties van psoriasis (artritis) voorkomt. Als straks de eerste interleukineremmers generiek zijn, kunnen we ons veroorloven deze inderdaad als standaard meteen aan iedere patiënt te geven; dat wordt een grote vooruitgang van de kwaliteit van zorg. Tot die tijd zal een selectie van de patiënten helaas geen interleukineremmers kunnen krijgen.”

Peter van de Kerkhof: “Kandidaat voor een systemische therapie kunnen patiënten om drie redenen zijn. Ten eerste omdat ze ernstige psoriasis hebben. Ten tweede omdat ze, ongeacht de uitgebreidheid, psoriasis op lastige locaties hebben: handen en voeten, de nagels, het gelaat, het behaarde hoofd, de lichaamsplooiën en/of genitaliën. Ten derde omdat ze eenvoudig niet adequaat reageren op een uitwendige therapie. Het is

aan de individuele dermatoloog met zijn of haar individuele patiënt om te bepalen wanneer de uitwendige therapie niet meer volstaat. Hetzelfde geldt voor de keuze voor een specifieke systemische therapie.”

In het huidige ziekenhuisbudgetteringssysteem voor dure geneesmiddelen zijn de keuzes die bij de inkoop worden gemaakt ondoorzichtig en oneerlijk. De behandelaar wordt daardoor in de spreekkamer opgezadeld met een oneigenlijke uitleg over de gemaakte keuzes.

Prens betoont zich een medicus practicus: “Als mensen ernaar vragen vertel ik gewoon hoe het is.” Logman verzet zich tegen de stelling, althans hij vindt de stelling te extreem verwoord: “Voorschrijvers hebben een belangrijke rol en tevens een maatschappelijke verantwoordelijkheid bij het betaalbaar houden van de zorg. Keuzes bij de inkoop van geneesmiddelen worden door MSZ-instellingen zelf gemaakt (al dan niet via inkoopgroepen) en zijn als het goed is bekend (of zouden dat moeten zijn) bij de betrokken vakgroepen. Termen als ondoorzichtig en oneerlijk zijn hier mijns inziens dan ook niet van toepassing en helpen de discussie niet verder.”

Van Ee pleit voor transparantie: “Dit zou maximaal voorkomen moeten worden. Als je door die situatie als patiënt een minder goede/effektieve behandeling krijgt aangeboden dan eigenlijk nodig is, dan zou het betreffende ziekenhuis je moeten kunnen doorverwijzen naar een ziekenhuis waar die behandeling wel gegeven kan worden. Ondoorzichtigheid is vervelend, oneerlijkheid onacceptabel. Daarom vinden wij het belangrijk dat deze keuzes en de beschikbare behandelingen transparant zijn. Transparantie zal volgens ons bijdragen aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg en een verbeterde inzet van middelen. Daarnaast geeft het de patiënt ook echte keuze-informatie.”

De Hoog verdedigt de systematiek: “Deze stelling lijkt ervan uit te gaan dat er geen invloed is van de behandelaar op de beschikbaarheid van (dure) geneesmiddelen; niets is minder waar. Elke groep behandelaars dient de wensen voor beschikbaarheid van geneesmiddelen op tijd kenbaar te maken zodat inkoop daar rekening mee kan houden en goed kan onderhandelen met leveranciers. Ook moet men op tijd budget aanvragen voor vernieuwingen in de zorg; dat hoort daarbij (lees de Horizonscan!). Door dit proces serieus te nemen, kunnen behandelaars de benodigde ruimte creëren voor een kwalitatief goede (farmaceutische) zorg voor hun patiënten. In vrijwel elk ziekenhuis is dit een geformaliseerd proces waarin behandelaars betrokken worden.” Al onderkent hij dat die onderhandelingen over de verdeling van het budget in het ziekenhuis ingewikkeld zijn. “Wordt bijvoorbeeld de voorkeur gegeven aan nieuw oncolyticum of immuuntherapie voor enkele patiënten, of voor een betere behandeling van een flinke groep andere

patiënten? Verbetering van de kwaliteit van leven staat daarbij voorop, en er zal kritisch gekeken moeten worden naar de balans van beloofde voordelen en de kosten van elke behandeling. Het is lang geleden dat alles wat kon ook betaalbaar was.”

“De realiteit is dat er momenten zijn om te strijden voor extra budget, en momenten voor het kiezen voor de best haalbare zorg. Behandelaars dienen op beide momenten hun verantwoordelijk te nemen en niet te wijzen naar anderen om dit voor hen op te lossen.”

Niek de Hoog

NASCHRIFT

Bovenstaande reacties gehoord hebbende, was Pim van Gool, voormalig voorzitter van de Gezondheidsraad, bereid een naschrift te formuleren: “Dit is een mooi overzicht van het spanningsveld dat op grond van verschillende generieke elementen ook in veel andere domeinen van de geneeskunde een rol speelt. Als lezer word je bij de hand genomen en uiteindelijk in de hoek van de spreekkamer een beetje in de knel gemanoeuvreed. Op zoek naar een uitweg, het moderne ‘geitenpaadje’, dacht ik een lichtpuntje te zien in: ‘Daarbij komt dat de kosten van de eerste generatie dure geneesmiddelen (biologics) sterk gedaald zijn door de komst van biosimilars. Deze kosten zijn nu zelfs onder het niveau van de kosten van sommige conventionele systemische middelen.’ Zou daar niet een deel van de oplossing kunnen zitten? Beschouwen we de prijsstelling door de farma-industrie niet al te zeer als in steen gehouwen? Ik realiseer me dat al te grote druk op de kostprijs van geneesmiddelen ook eventuele nadelige effecten kan hebben wat betreft de beschikbaarheid van farmaca, maar ben ook altijd wel gecharmeerd van het gedachtengoed van Marianna Mazzucato, die de innovatieve kracht van de private sector (lees: farma-industrie) ten opzichte van universiteiten sterk nuanceert. Net als klinici en richtlijnontwikkelaars zou ook de farma industrie bij prijsstelling nadrukkelijker maatschappelijke overwegingen ter harte kunnen nemen. Een argument daarvoor zou kunnen zijn dat een groot deel van de innovatieve kracht van de farma-industrie niet van binnenuit komt, maar voortkomt uit collectief gefinancierd onderzoek zoals dat door universiteiten wordt gedaan. Misschien pakken wij als dokters veel te eenvoudig een probleem aan (‘Ach, ach, wat is het toch duur allemaal’), waarvoor de oplossing elders ligt: Hanteer wat meer maatschappelijk verantwoorde prijzen.”

CORRESPONDENTIEADRES

Jannes van Everdingen

E-mail: j.vaneverdingen@nvdv.nl



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

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

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 ZORGVERLEENERS 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 vragenlijstonderzoek 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 vragenlijstonderzoek 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

¹ Arts-onderzoeker (PhD-kandidaat) en anios, afdeling dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Arts-epidemioloog (assistant professor), afdeling dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

³ 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 opvlamming 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 behandel-effect. 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 beslishulpen 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 ≤ 5 en/of physician global assessment (PGA) 0-2) en impact op de kwaliteit van leven (DLQI ≤ 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

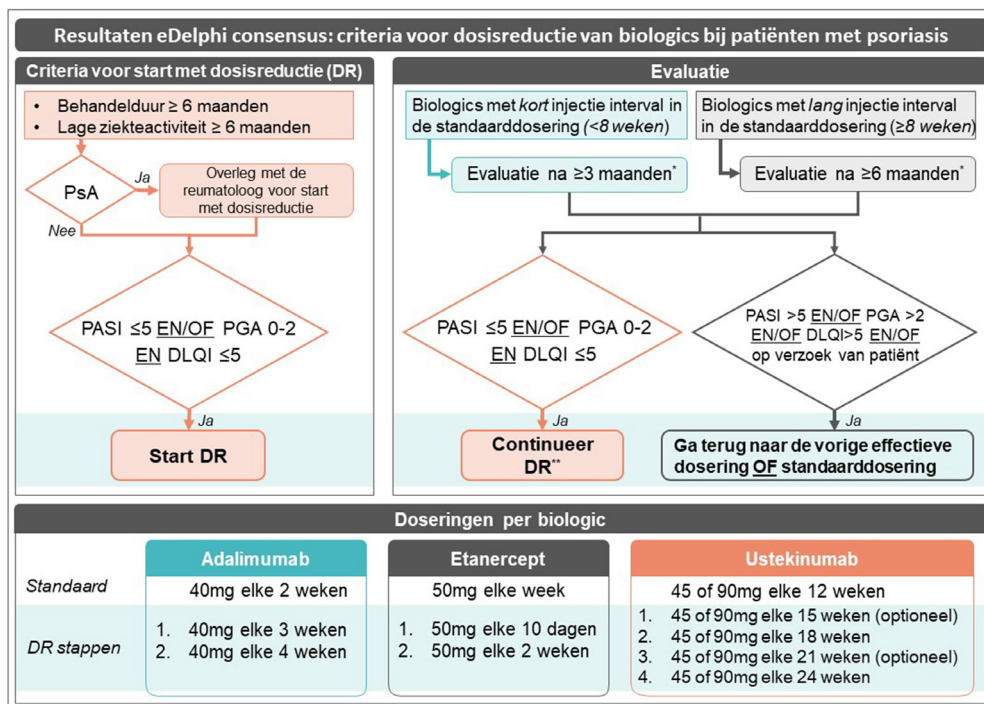
Ondanks het huidige aantal beschikbare biologics voor de behandeling van patiënten met psoriasis, is het nog niet geheel mogelijk om te voorspellen wat het juiste middel voor de individuele patiënt is. Het is daarom belangrijk om meer inzicht te verkrijgen in mogelijkheden voor persoonsgerichte behandeling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

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 LSV, 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 Lümig 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):adv00463.
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, Sircugeirsson 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



Een boekbespreking en een pleidooi

Psoriasis als muze

F. Meulenberg

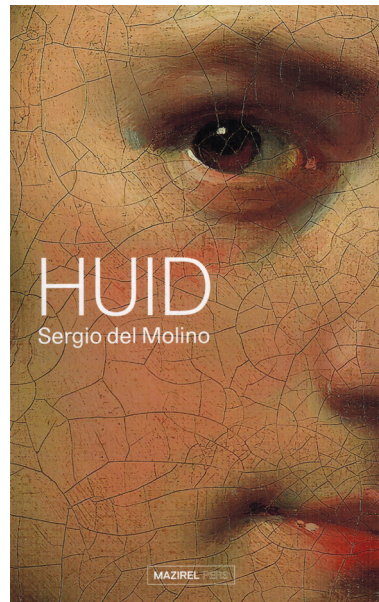
Een overkoepelende studie naar de culturele context van de huid ontbreekt, zowel internationaal als binnen Nederland. Misschien is een beperkter beschouwing per huidafwijking wel haalbaar. Is het onlangs verschenen boek van de Sergio del Molino over psoriasis hiervoor een opmaat? Dit artikel wil een pleidooi zijn voor de opwaardering van *medical humanities* in de dermatologie: het incorporeren van de geesteswetenschappelijke en geneeskundige perspectieven op gezondheid en zorg.

Geneeskunde en cultuur zijn bloedverwanten. Ze beïnvloeden elkaar voortdurend. De geneeskundige praktijk is diepgeworteld in culturele contexten zoals overtuigingen, waarden en tradities, en heeft daarnaast het vermogen om denkpatronen binnen culturen een beetje bij te sturen. Denk bijvoorbeeld aan voortplantingstechnologie (IVF) en ethische debatten (abortus, euthanasie en 'passende zorg'): discussies die van invloed zijn op de sociale structuren, de economie en de levensstijl van een cultuur. Waar dat voor de geneeskunde in het algemeen geldt, gaat dit nadrukkelijk op voor dermatologie. Het fenomeen 'huid' is immers een ijkpunt in vrijwel alle culturen. Denk alleen al aan de huidskleur, schoonheidsidealen, lichaamsversiering, tatoeages, lichaamsgeur en huidverzorging. Anders gezegd: de huid is meer dan louter een trapelzak vol organen; haar betekenis is meerduidig en evolueert ook, zoals blijkt uit de modegevoeligheid van het denken over de huid en haar betekenis.

AUTEUR EN PATIËNT

Sergio del Molino (1979) is een Spaanse columnist en romanschrijver. Vorige maand verscheen zijn boek *Huid*.^[1] Boeiend, goed geschreven en prachtig gebonden uitgegeven. Hij won faam en prijzen in zijn land voor onder andere *La hora violeta* ('Het violette uur'), geschreven na het overlijden van zijn zoon Paul aan leukemie. Bij dit alles is hij sinds ruim twintig jaar psoriasispatiënt, hoewel nu bijna volledig in remissie dankzij biologics.

De auteur wisselt autobiografische passages af met hoofdstukken over de levens van beroemde mensen met psoriasis. Die constructie heeft zowel een voor- als een nadeel. Het voordeel is dat de aandoening bij de lezer overkomt als de individuele, concrete en alledaagse werkelijkheid van de auteur. Het risico is dat spiegeling van de eigen levensgeschiedenis aan ervaringen van beroemdheden vrij makkelijk kan ontsporen in pedanterie en narcisme. Bij gebrek aan een methodologische inleiding is het even zoeken naar zijn uitgangspunten.



Sergio del Molino: "Psoriasis is onze doornenkroon"

Dat lijken er twee te zijn: de eigen ervaring en het basisgevoel zich een monster te wanen.

KRUIELDIEF EN TORTELDUIFJES

Het 'monsterachtige' gevoel ontleent de auteur aan de eigen, prille ervaring met psoriasisplaques. Al is hij geen kwaadaardig monster: "Net als echte monsters vorm ik voor niemand een bedreiging, maar wil ik alleen maar schuilen voor de wereld, voor de mensen die met fakkels en hooivorken achter me aan zouden komen als ze me zouden zien zoals ik ben". Wat iemand voelt, valt lastig te weerspreken. Dit buitenstaandermotief als 'monster' is een verre echo van Job, de man die in de Bijbel vanwege zijn ernstig aangetaste huid werd buitengesloten. De connotatie monsterlijk bepaalt voor een deel

Beleidsadviseur NVDV en onderzoeker afdeling Medische ethiek, filosofie en geschiedenis van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

ook de onderwerpkeuze voor een aantal vervolghoofdstukken over beroemdheden en vooral de beschouwingen over Jozef Stalin en drugsbaron Pablo Escobar, beiden mannen met psoriasis. Door die keuze voor dat illustere duo ontstaat - gewild dan wel onbedoeld - de attributie van psoriasis aan 'echte' monsters. Del Molino wil die causaliteit liefst ontkennen, beweert hij. Echter, als ratio voor de wandaden van autocraten zegt hij: "Omdat de jeuk en de schaamte zelfs in de beste kuuroorden niet verdwijnen, troosten ze zich ermee het oppervlak van de wereld net zo ziek te maken en te verpesten als hun eigen omhulsel." Dat is een hyperbool van jewelste.

Die hoogdravendheid duikt vaker op: "Psoriasis is onze door-nenkroon en uit ons verhaal spreekt berustend lijden, maar zonder moraal of verlossing, niet voor de eigen zonden, noch voor die van de mensheid." Hoe komt het toch dat autobiografische teksten over ziekte vaak zo larmoyant en in dit geval zelfs pathetisch zijn? Laat ik een vergelijking maken met twee min of meer recente boekjes geschreven door mensen met psoriasis. Wellicht is dat inzichtelijk. In *PsoriJakkies* verhaalt Thomas Petersen van een "oudere, stoffige en knorrige dermatoloog" en hij gaat als "vlekkenbeest" te rade bij allerhande alternatieve genezers. Zelfs bij iemand met geneeskrachtige tortelduifjes. Lichttherapie heeft onvoldoende effect en biologics weigert hij te gebruiken; liever wijdt hij zich aan zijn leefwijze en het vermijden van stress.[2] Iemand met psoriasis hoeft niet per se *himmelhochjauchzend* door het leven te huppelen, maar sfeer en toon zijn behoorlijk negatief geladen. Dat het anders kan, bewijst Corry van den Dungen in haar boekje met de fraai paradoxale titel *Mooi beschadigd*: "Mijn pech is dat ik het nog over mijn hele lichaam heb; het voordeel is dat ik 'ongewild rijke ervaringen' heb opgedaan." De verhouding met haar "vrouwelijke lievelingshuidarts" is uitstekend. Daarbij krijgt het boekje een visuele meerwaarde door kunstzinnige afbeeldingen. Haar basisgedachte en advies: relativering. Als mensen haar aanstaren, betoont ze realistisch in het besef dat, als de rollen omgedraaid zouden zijn, zij óók zou kijken naar de aandoening van anderen. Wrange humor blijft niet uit in de verzuchting dat ze eigenlijk een kruimeldief op haar rug zou moeten binden.[3]

PSORIASIS EN CREATIVITEIT

Voor een overtuigende tekst zijn cruciaal: stilering, het vermogen tot reflectie (wat vaak relativering impliceert) én het vinden van de juiste vorm. Louter een opsomming geven van ervaringen en gevoelens werkt onvoldoende. Behalve misschien therapeutisch voor de auteur zelf. Een meer gestileerde verteltrant kiest Del Molino wel in stukken over creatieve mensen met psoriasis als popzangeres Cindy Lauper (bekend van de wereldhit *Girls just wanna have fun*) en de romanschrijvers Vladimir Nabokov en John Updike. Deze twee auteurs hadden zelf psoriasis én verwerkten de aandoening in hun romans.

Romans, verhalen, memoires, gedichten over ziekte en lijden verdienen de aandacht van de wetenschapper die ziekte en lijden tracht te beschrijven en te begrijpen. De 'fictie' van het verhaal overtuigt vaak meer dan de 'factie' van het weten-

schappelijk betoog. De retorische kracht van het verhaal, dat ogenschijnlijk niets tracht te bewijzen, is groter dan die van de wetenschappelijke tekst die de lezer juist wel tot een bepaald inzicht wil brengen, maar dat doet door het volgen van een groot aantal conventies die in het gewone verhaal ontbreken.

Terecht dus dat Del Molino, naast de ervaringen, ook de fictie en het autobiografische werk van die auteurs in zijn boek meeneemt. De kern ligt besloten in Updike's hoofdstuk *At war with my skin* in *Self-consciousness*. Volgens hem scherpt psoriasis het denken en hij beschouwt het zelfs als zijn muze. [4] Een denkwijze die aansluit bij het boekje van Van den Dungen. Een associatie met creatieve vermogens oogt bovendien heel wat aantrekkelijker dan het verband tussen de aandoening en monsters annex misdadigers als Stalin en Escobar.

VERHALENCARROUSEL

De mens is het dier dat verhalen vertelt. Die verhalen doen zich binnen de zorg voor in drie gedaanten. Fictie is een bron van kennis, aldus de filosoof Anthony Cunningham: "Fictie schenkt ons gedetailleerde beelden, indringende beschrijvingen van levens en karakters, plus de complexiteit hiervan. Hoe? Door te wijzen op subtiliteiten van zaken die onze aandacht verdienen, scherpt fictie ons vermogen aan om (morele) nuances te onderscheiden." [5] Films en romans onderzoeken niet de werkelijkheid, maar het bestaan. En het bestaan is niet wat er gebeurd is, het bestaan omvat het hele scala van menselijke mogelijkheden. [6]

Voor een individueel mens beginnen echter alle verhalen met het eigen levensverhaal. Het blootleggen van de logica van het eigen levensverhaal is misschien wel de enige manier waarop mensen betekenis kunnen geven aan hun bestaan. Het is onmogelijk om een zin te verlenen aan afzonderlijke gebeurtenissen, aan loshangende feiten die met geen ander feit verbonden kunnen worden. Betekenis en zin ontstaan pas door het leggen van verbindingen, door verhoudingen, door zinnen. Levensverhalen zijn weliswaar uniek maar de wetten die eraan ten grondslag liggen, en dankzij welke mensen in staat zijn verhalen te begrijpen en te duiden, zijn dat niet. Zo komen de arts en de dermatoloog in beeld. In het consult gaat het erom het 'verhaal' van de patiënt om te smeden tot een medische casus, een ander verhaal, met een andere betekenis en een ander perspectief dan het patiëntenverhaal *sec*. Doet de arts dit niet, dan kan hij onmogelijk de kennis van de moderne geneeskunde ten goede laten komen van de patiënt. Is dit daarentegen vrijwel het enige wat de arts doet, dan benadert hij de patiënt niet als mens en faalt hij. Wetenschap en verhaal mogen elkaar niet uitsluiten.

Fictie, ervaringen van patiënten (*illness narratives*) en het medisch perspectief versmelten in het boeiende onderzoeks-terrein *medical humanities*. Hierover zijn tal van intrigerende en inspirerende studies beschikbaar [7-8]. En in Nederland verschijnen er steeds meer proefschriften op dat terrein, zoals over migraine en neurologie. [9] Hoe verhouden de humaniora zich tot evidence based medicine (EBM)? [10] Sluit het één het ander uit? Vanuit het perspectief van de narratologie is



© Peter de Wit.

EBM weinig meer dan een moderne artsenvertelling, zwaar leunend op de aanname dat er feiten over de werkelijkheid kunnen worden verzameld, die te ontdekken zijn via randomized controlled trials, statistiek en kansberekening. *Medical humanities* past binnen een cultureel-antropologische visie op geneeskunde en wil een brug slaan naar het nog immer dominante biomedisch model.

Waar toe dit alles? Ik wil het boek van Del Molino gebruiken om te pleiten voor een opwaardering van de humaniora binnen dermatologie. Psoriasis is daarvoor een dankbaar onderwerp: chronisch, met duidelijke en zichtbare verschijnselen, grote aantallen mensen betreffend. Bovendien is dat onderwerp narratief al verkend.^[11-12] Besef ook: het verhaal binnen de dermatologie is altijd *persoonlijk* (individueel), immer *integraal* (vertoont samenhang, logica, emotionele verbanden) en vaak *continu* (gelet op de chroniciteit). Dermatologische zorg is geen incident, maar een feuilleton. Een vervolgverhaal dus.

LITERATUUR

1. Del Molino S. *Huid* [vertaling: Arieke Kroes]. Walburg Pers, Zutphen 2023.
2. Petersen T. *PsoriJakkies*. Z.p. 2019.
3. Van den Dungen C. *Mooi beschadigd – Indringende ervaringen uit het leven met een huidaandoening*. Z.p. 2019.

4. Updike J. *At war with my skin*. In: *Self-consciousness - memoirs*. Deutsch, Londen 1989:39-75.
5. Cunningham A. *The heart of what matters - The role for literature in moral philosophy*. University of California Press, Berkeley 2001.
6. Kundera M. *Over de romankunst* [vertaling: Martin de Haan]. Ambo, Amsterdam 2012:41.
7. Frank AW. *The wounded storyteller*. University of Chicago Press, Chicago 2023.
8. Kleinman A. *The illness narratives – Suffering, healing, and the human condition*. Basic Books, New York 2020.
9. Haan J. *Migraine as text – text as migraine*. Prelum, Houten 2020.
10. Misak CJ. *Narrative evidence and evidence-based medicine*. *J Eval Clin Pract.* 2010(16);2:392-7.
11. Meulenberg F. *The hidden delight of psoriasis - on literature and medicine*. *Br Med J.* 1997;315:1709-11.
12. Meulenberg F. *De hemel schilfert - Psoriasis in de belletrise*. Belvédère, Overveen 2017.

CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg
E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl



Extending the frontiers beyond heat: non-thermal varicose vein treatments

Y.L. Lam

Op 9 mei 2023 verdedigde dermatoloog Yee Lai Lam zijn proefschrift getiteld: 'Extending the frontiers beyond heat: Non-Thermal varicose vein treatments' aan de Universiteit Maastricht. Zijn promotor was prof. dr. Cees H.A. Wittens, emeritus-hoogleraar veneuze chirurgie.

Spataderen is een veel voorkomende aandoening en de incidentie neemt de komende decennia toe door veroudering en obesitas. Daarom is deze aandoening verantwoordelijk voor een aanzienlijk deel van onze zorguitgaven en indirecte kosten voor de economie door productiviteitsverlies. De meest gebruikte chirurgische techniek in de 20e eeuw is de veneuze strip. De toenemende rol van minimaal invasieve behandelingen verplaatste de behandeling naar endoveneuze thermische ablatie. Endoveneuze thermische ablatie wordt geassocieerd met een snellere behandeling, een verbeterd cosmetisch resultaat, minder pijn en sneller herstel in vergelijking met chirurgisch strippen. Bovendien worden deze behandelingen worden niet meer in de operatiekamer uitgevoerd. Het is aangetoond dat deze verschuiving naar minimaal invasieve behandelingen resulteert in verbetering van de kwaliteit van leven en grote financiële voordelen. Een niet thermische spataderbehandeling heeft potentieel veel voordelen. Er komt geen hitte aan te pas om de ader dicht te maken. Hierdoor is geen verdoving nodig. Er is geen kans op zenuw beschadiging, en het is mogelijk een snellere behandeling. Deze behandelingen staan bekend als niet-thermische niet-tumescente (NTNT) technieken.

In dit proefschrift hebben we geprobeerd om mechano-chemische ablatie, ClariVein, te optimaliseren. We onderzochten nieuwe klinische indicaties van de VenaSeal-behandeling waarbij gebruik wordt gemaakt van cyanoacrylaatlijm voor insufficiënte perforator venen (IPV) en bestudeerden langetermijnresultaten van echogeïde sclerocompressietherapie (ESCT).

Hoofdstuk 2 bevat een omschrijving van de huidige stand van zaken en resultaten over de veiligheid, toepasbaarheid en gerapporteerde occlusiepercentages tot twee jaar opvolging van mechano-chemische ablatie door ClariVein voor insufficiënte vena saphena magna (VSM) en vena saphena parva (VSP). In alle gepubliceerde onderzoeken worden occlusiepercentages van meer dan 90% gerapporteerd, met geringe complicaties en gemeten op verschillende momenten na de procedure. Wij meldden de ervaringen betreft behandeltechniek, klinische indicaties en postoperatieve duplex bevindingen.

Extending the frontiers beyond heat: Non-Thermal varicose vein treatments



Yee Lai Lam

De ClariVein-behandeling vereenvoudigt en verkort de procedure van endoveneuze thermische ablatie. Het elimineert de noodzaak van tumescente anesthesie, terwijl een acceptabele occlusiepercentages wordt bereikt die dicht bij de huidige endoveneuze thermische ablatie ligt.

De multicenter gerandomiseerde ClariVein dose-findings study werd uitgevoerd om het gebruik van verschillende concentraties Aethoxysklerol (POL)-vloeistof en schuim voor mechano-chemische ablatie om de VSM te obliteren. Bij het toepassen van veilige doseringen kan Aethoxysklerol met hoge concentraties de lengte van de behandelde ader beperken. Dit probleem kan mogelijk worden opgelost door Aethoxysklerol als schuim te gebruiken, net zoals bij ESCT. De tussentijdse resultaten uit ons multicenter gerandomiseerde studie worden gepresenteerd in hoofdstuk 3. De patiënten

Dermatoloog, Zaans Medisch Centrum, Zaandam

met primaire insufficiënte VSM werden toegewezen aan drie behandelarmen. Groep 1 bestond uit mechano-chemische ablatie +2% vloeibaar Aethoxysklerol, groep 2: mechano-chemische ablatie +3% vloeibaar Aethoxysklerol en groep 3: mechano-chemische ablatie +1% Aethoxysklerol-schuim. De meest interessante bevinding was het evidente aantal gefaalde behandelingen in de mechano-chemische ablatie in de +1% Aethoxysklerol-schuimgroep. Dat hadden we niet verwacht. Tijdens de 6 weken postoperatieve nacontrole vertoonde de duplex een anatomisch occlusiepercentage van respectievelijk 88,0%, 85,7%, 30,4% ($p < 0,001$). Wij concludeerden dat ClariVein-behandeling in combinatie met 1% Aethoxysklerol-schuim kan niet meer worden overwogen als behandelingsoptie. Verder onderzoek om de ideale Aethoxysklerol-vloeistofdosing te bepalen werd voortgezet. In hoofdstuk 4 presenteren we de eindresultaten van de ClariVein dose-findings study met een vergelijking van 2% vloeibaar Aethoxysklerol en 3% vloeibaar Aethoxysklerol. In deze studie includeerden we 364 patiënten met primaire VSM- insufficiëntie (375 ledematen), van wie 189 benen willekeurig werden toegewezen aan de 2%-groep en 186 aan de 3%-groep. Het technische slagingspercentage na 6 maanden was 69,8% in de 2%-groep versus 78,0% in de 3%-groep ($p = 0,027$). Een hoger technisch slagingspercentage zagen we ook gezien bij VSM van $<5,9$ mm vergeleken met VSM $>5,9$ mm (respectievelijk 84,3% versus 59,5%; $P < 0,001$). Door patiënten gerapporteerde uitkomsten zoals venous clinical severity scores (VCSS), scores van de Aberdeen spatadervragenlijst (AVVQ) en de meeste domeinen van de SF-36 waren in beide behandelgroepen verbeterd ($P < 0,002$). Mogelijke complicaties van endoveneuze therapieën die werden gemeld zijn: twee longembolieën en twee diepe veneuze trombose (DVT).



Promovendus Yee Lai Lam, geflankeerd door paranimfen F.S. Catarinella en O. Kurt, omringd door een aantal opposenten en leden van de leescommissie.



Yee Lai Lam neemt zijn bul in ontvangst.

Oppervlakkige veneuze trombose kwam vaker voor in de 3%-groep (18 vs 8 in de 2%-groep; $p = 0,033$). Onze conclusie was een significant beter slagingspercentage in de 3%-groep en bij patiënten met VSM $<5,9$ mm, maar het verschil in kwaliteit van leven was niet significant.

Sinds de ontwikkeling van endoveneuze thermische ablatie aan het eind van de jaren negentig, zijn een groot aantal gerandomiseerde onderzoeken en beoordelingen gepubliceerd die zich richten op occlusiepercentages en het opheffen van reflux. Er is echter noch weinig werk gerapporteerd over de kwaliteit van leven van patiënten met niet-geslaagde endoveneuze behandeling van de insufficiënte VSM, noch na niet-geslaagde ClariVein-behandeling. De gegevens verzameld uit het ClariVein dose-findings study bevatten een relatief hoog aantal niet-geslaagde behandelde benen, wat mogelijk een goede vergelijking met geslaagde behandelde benen mogelijk maakt. De verbetering van de kwaliteit van leven tussen patiënten met geslaagde en niet-geslaagde behandeling werd vergeleken met patiënten en geanalyseerd in hoofdstuk 5. Een geslaagde behandeling werd gezien in 73,9% van de benen (277/375) ($p = 0,001$). We rapporteerden de VCSS-, AVVQ- en SF-36-verandering en deze vertoonde geen significant verschil in verbetering, ongeacht het behandelresultaat na 6 maanden follow-up.

In hoofdstuk 6 hebben we een literatuuronderzoek uitgevoerd over de behandeling van een insufficiënte stamaderen met de VenaSeal-behandeling waarbij gebruik wordt gemaakt van cyanoacrylaatlijm. De behandeltechniek, het werkingsmechanisme, de resultaten en de complicaties staan uitgebreid beschreven in dit hoofdstuk, alsook de voor- en nadelen van deze behandeling zoals die bekend zijn uit de huidige literatuur.

Niet-thermische niet-tumescente (NTNT) behandelingsmethoden voor IPV's zijn niet nieuw, aangezien ESCT effectief lijkt te zijn op basis van herhaalde behandelingen. We hebben

de toepasbaarheid van de VenaSeal-behandeling waarbij gebruik wordt gemaakt van cyanoacrylaatlijm door de huidige klinische indicaties geprobeerd uit te breiden. Tot op heden was de VenaSeal-behandeling alleen ontworpen en goedgekeurd voor de behandeling van stamaderen. In hoofdstuk 7 meldden wij de toepasbaarheid en resultaten van de behandeling van IPV's waarbij een aangepast behandelprotocol werd gebruikt. In totaal werden 33 IPV's in 27 benen bij 23 patiënten behandeld. Na 3 maanden follow-up was het occlusiepercentage 76% (25/33), wat acceptabel is voor een minimaal invasieve IPV-behandeltechniek. De mogelijke ernstige complicaties, waaronder uitbreiding van cyanoacrylaat in het diepe systeem of DVT, zijn niet voorgevallen.

Het bestuderen van langetermijnresultaten van de eerste NTNT-behandeling, ESCT, voor patiënten met insufficiënte VSM draagt bij aan de kennis over deze langetermijnresultaten en over progressie van oppervlakkige veneuze ziekte. In hoofdstuk 8 presenteren we de langetermijnresultaten na een 8-jarige opvolging van de gerandomiseerde studie waarin ESCT werd vergeleken met de klassieke chirurgische veneuze strip behandeling (HL/S). Het responspercentage op lange termijn was 52,8% van de patiënten (227/430). Bij 123 patiënten die UGFS hadden en 104 die een operatie hadden ondergaan, werd klinisch en duplex echografisch onderzoek verricht. Na 2 jaar was het deel patiënten zonder symptomatische VSM-insufficiëntie respectievelijk 78,1 en 80,7 procent in de ESCT- en HL/S-groepen. Na 8 jaar was dit verslechterd tot

respectievelijk 55,1 en 72,1 procent, wat een significant beter resultaat laat zien na de klassieke chirurgische veneuze strip-behandeling ($P = 0,024$).

De langetermijnresultaten toonden hiermee aan dat de ESCT-groep een hogere mate van recidief van symptomatische reflux in de VSM heeft gehad.

De stijgende zorguitgaven blijven een punt van zorg. In de meeste landen zijn ClariVein en Venaseal momenteel duur in vergelijking met endoveneuze thermische ablatie. Dit proefschrift stelt dat vooral in bepaalde klinische indicaties NTNT-technieken, waaronder ClariVein en VenaSeal, gemakkelijker toepasbaar zijn dan thermische ablatie. Bijvoorbeeld insufficiënte venen met kleine diameters onder de knie, waaronder VSP, distale VSM-segmenten en/of incompetentie gelegen onder een bed van een veneus ulcus. NTNT-technieken kunnen mogelijk een meer geschikte techniek zijn bij eerder genoemde indicaties. Momenteel lijken de genoemde niet thermische technieken niet zo revolutionair te zijn als endoveneuze thermische ablatie tegenover chirurgisch strippen. We moeten echter erkennen dat dit wel een serieuze stap voorwaarts is omdat er geen tumescente anesthesie meer nodig is.

CORRESPONDENTIEADRES

Yee Lai Lam

E-mail: lam.y@zaansmc.nl



Simone Rompelman (1954-2023)

Folkert Blok

Simone Rompelman kwam begin 2014 bij het Dermatologisch Centrum Utrecht (DCU) werken. Zij had lange tijd in de maatschap bij het Tergooi MC Blaricum gezeten en was zeer geliefd bij haar polikliniekmedewerkers en patiënten. Simone had hart voor de dermatologie en beschikte over veel chirurgische ervaring die van pas kwam in onze praktijk.

SCHERPTE EN HUMOR

Bij mijn eerste kennismaking met Simone vielen meteen haar scherpste en humor op. Wat had zij een heerlijk sterke persoonlijkheid en gaf ze veel warmte en verbinding. Tijdens die kennismaking bleek zij bovendien doortastend en kritisch. Maar ze was door mij geënthousiasmeerd voor haar nieuwe baan en startte kort erop bij DCU.

Simone nam aanvankelijk vooral mijn spreekuren over nadat ik vlak daarvoor een lapverwonding in mijn gezicht had opgelopen. Mijn spreekuren waren sinds een maand uitgevallen en de wachttijd liep steeds verder op. Simone redde mij uit de brand in een moeilijke tijd en dat kenmerkte Simone. Ze hielp anderen graag. Ik blijf Simone heel dankbaar dat ze ervoor koos om bij ons te komen werken.

GEEN BARRIÈRE

Simone was een hardwerkende, betrokken dermatoloog die in onze kleine setting enorm positief bijdroeg. In onze praktijk kwam ze heel goed tot haar recht. Ze was altijd bereid om problemen voor het team op te lossen. In ons centrum droegen de collega's haar op handen. Ze was bereid om met huisartsen te overleggen of een lezing te geven. Ze was met volle aandacht bij haar patiënten. Deze betrokkenheid werd gewaardeerd, getuige de gerichte vraag naar Simone als dokter en de schare patiënten uit het Gooi die haar hadden gevolgd naar Maarssen en Breukelen. Normaal kregen wij nooit verwijzingen uit het Gooi of uit Loosdrecht, omdat de Loosdrechtse Plassen een fysieke barrière vormen tussen Hilversum en de Vechtstreek. Maar bij Simone leek het alsof deze barrière niet bestond.

Lange tijd heeft Simone het 'bejaardenspreekuur' in Breukelen gedaan, een overblijfsel van de overname van mijn spreekuren. Dit spreekuur zat in verzorgingscentrum 'De Aa'. Patiënten werden rechtstreeks vanuit de verpleegafdeling haar spreekkamer binnengereden. Ze gaf herhaaldelijk aan dat met het aan- en uitkleden het tijdslot van 10 minuten al voorbij was. Ze vroeg zich daarbij af of andere artsen röntgen-ogen hadden: "Hoe kan ik ze in 10 min aan/uitkleden? Ik laat ze vast in de gang al lopend uitkleden." Een oplossing hiervoor heb ik nooit kunnen bieden. Simone kon het accepteren dat sommige aanpassingen in onze praktijk gewoonweg niet lukten omdat we de huisartsen ook ter wille wilden zijn.



Simone met het DCU-team op haar 60ste verjaardag

RACEMONSTER

De extra aandacht die Simone gaf in werk en privé, kenmerkte haar. Ze was als moeder van twee zonen heel betrokken bij het gezin. Ze schroomde niet om een baan voor één van haar zonen bij ons te regelen.

Als Simone aankwam op het werk of voor een vergadering, hoorde je haar al van ver aankomen, omdat ze een opgevoerd 500 pK BMW-racemonster bezat dat veel meer klonk als een Formule 1 racewagen dan als een personenauto. Dat typeerde Simone ook: ze was stoer, sportief en kon zich meten met iedere machoman uit Italië. Ze was niet op haar mondje gevallen en ging geen discussie uit de weg. Ze had dan ook een stevige mening. Met die sterke mening kwam zij op voor zichzelf maar zeker ook voor de belangen van anderen. Ze verloor het grotere plaatje nooit uit het oog. Sommige collega's konden die stevige mening niet altijd waarderen, vooral omdat Simone die soms ongezoeten uitte. Maar bij Simone zat het hart op de juiste plaats. De intenties bij Simone waren altijd goed. Haar lijfspreuk zal ons altijd bijblijven: "Ik neem een biertje met een dikke sigaar!"

Simone is overleden op 12 juni 2023 op 69-jarige leeftijd.

CORRESPONDENTIEADRES:

Folkert Blok

E-mail: f.blok@allergiecentra.nl

Dermatoloog en oprichter Allergie Centra Nederland



Naslagwerk en gids voor de praktijk

Het nieuwe richtlijnenboek is verschenen

L.J.M. Ricken¹, W.A van Enst²

In augustus verscheen de vijfde bundeling van NVDV-richtlijnen, getiteld *Samenvatting richtlijnen dermatologie*. De meerwaarde vormen de stroomschema's die aan vrijwel alle richtlijnen zijn toegevoegd. Deze visuele weergave biedt in één oogopslag inzicht in de optimale inrichting van het zorgproces. Zodoende is het boek niet alleen een *naslagwerk* maar vooral ook gericht op toepassing in de *dagelijkse praktijk*. Een ruggensteun bij consulten.

WAT STAAT ERIN?

Vrijwel alle samenvattingen van de richtlijnen verschenen eerder in het NTvDV. Sinds de vorige editie zijn verschillende richtlijnen herzien en zijn er nieuwe NVDV-richtlijnen en leidraden toegevoegd.

Voor het eerst krijgen ook voor dermatologen relevante multidisciplinaire richtlijnen een plek in het boek. De auteurs, vaak de voorzitters of afgevaardigden van de NVDV, in die multidisciplinaire werkgroepen, zijn gevraagd om de belangrijkste paragrafen van de richtlijnen weer te geven, met speciale aandacht voor diagnostiek, behandeling, follow-up en, waar mogelijk, ook de organisatie van zorg. Indien van toepassing zijn bestaande samenvattingen van deze multidisciplinaire richtlijnen aangepast aan nieuwe ontwikkelingen, zonder de essentie van de richtlijn te wijzigen.

Er zijn geen referentielijsten opgenomen. De volledige richtlijnen en de literatuur zijn eenvoudig te vinden op de website van de NVDV en in de richtlijnen database van de FMS.

HOE ACTUEEL ZIJN DE RICHTLIJNEN?

Het proces van richtlijnontwikkeling is een continu en dynamisch gebeuren. Elk jaar worden herzieningen van richtlijnen gestart en worden andere herzieningen vastgesteld en gepubliceerd. Wat te doen met een richtlijn die momenteel herzien wordt maar nog niet definitief is vastgesteld? De redactie hanteerde hiervoor een strikt beleid: alleen vastgestelde, geautoriseerde richtlijnen zijn opgenomen. Dit betekent dat sommige onderdelen van een 'oude' richtlijn mogelijk achterhaald zijn door de nieuwe maar nog niet officieel vastgestelde versie, omdat die nog in de commentaar- of autorisatiefase verkeert. De redactie vond geen alomvattende oplossing voor dit dilemma en bedacht een compromis. Enkele hoofdstuk-auteurs annex voorzitters van richtlijnwerkgroepen geven



een korte vooruitblik op de aankomende nieuwe richtlijn en geven (cursief) aan welke nieuwe onderwerpen te verwachten zijn. Met als doel de lezer op de hoogte te brengen van mogelijke aanpassingen in de nabije toekomst. Bij elk hoofdstuk staat duidelijk aangegeven op welke tekst de betreffende samenvatting is gebaseerd.

WAT STAAT ER NIET IN?

Eén belangrijke richtlijn ontbreekt: soa. Voor dat onderwerp is een aparte app ontwikkeld die, als het goed is, bij iedereen op zijn smartphone staat. Het bleek onmogelijk die tekst te comprimeren, temeer daar deze richtlijn feitelijk eigenlijk één grote tabel behelst.

¹ Junior beleidsadviseur NVDV

² Directeur NVDV

Zoals gezegd bevat het boek, naast richtlijnen, ook klinisch inhoudelijke leidraden. Leidraden die vooral betrekking hebben op organisatorische aspecten zijn echter niet opgenomen.

RICHTLIJNEN IN BEWEGING

Inmiddels zijn voor de belangrijkste dermatologische aandoeningen richtlijnen beschikbaar of in ontwikkeling. Van meet af aan was het streven de NVDV erop gericht ongeveer 25 ziektegebonden richtlijnen te ontwikkelen en te onderhouden. Gezamenlijk zouden die naar schatting ongeveer 80% van de dermatologische zorg moeten bestrijken. Dat doel is nu min of meer bereikt.

Uiteraard kan men voor elk onderwerp een richtlijn opstellen. Zo verschenen er in het verleden richtlijnen voor aandoeningen als dermatitis herpetiformis en vasculitis. Dat zijn aandoeningen die dermatologen niet vaak tegenkomen in hun dagelijkse praktijk, terwijl symptomen en/of aandoeningen zoals jeuk en alopecia wel veel voorkomen. Wellicht dat de praktijk er over vijf tot tien jaar weer anders uitziet... Daardoor verschuift het richtlijnenpalet. Het is belangrijk in de komende jaren de richtlijnen regelmatig te blijven herzien, waarbij de NVDV wil pogen de bureaucratische rompslomp die nu eenmaal hoort het onderhoud van richtlijnen tot een minimum te beperken. Hoe? Via het modulair onderhouden van (onderdelen van) richtlijn, waarbij de verantwoordelijkheid voor het onderhoud bij de domeingroepen ligt. Een uitdagend perspectief.

TOEKOMST

Dit is hoogstwaarschijnlijk de laatste fysieke editie van het richtlijnenboek dermatologie, gelet op de afnemende interesse in en de beperkingen van gedrukte boeken plus de voort-

WAAR KAN IK HET BOEK KRIJGEN?

Waar kan ik het boek krijgen?

Tot 31 januari 2024 is het boekje uitsluitend verkrijgbaar via de firma AbbVie. Let wel: gratis. Gebruik hiervoor bijgaande QR-code. Tot die datum is het boek dus niet via de NVDV te bestellen.



schrijdende digitalisering. Een optie is het boekje voortaan in digitaal format te presenteren, waardoor we continu actuele informatie kunnen bieden en tegemoet kunnen komen aan de verschuivende behoeften van gebruikers. Een digitaal boekje biedt voordelen zoals directe toegang tot actuele informatie, een betere gebruikerservaring met interactieve functies, met als bijvangst een lagere belasting voor het milieu. Dit maakt het raadplegen van richtlijnen efficiënter en praktischer. De toekomst zal het uitwijzen of dat gaat lukken.

*Van Enst WA, Smit C, Ricken LJM, Adamse DS,
Van Everdingen JJE [red].*

Samenvatting richtlijnen dermatologie. NVDV, Utrecht 2023.

CORRESPONDENTIEADRES:

Anneflood van Enst

E-mail: a.vanerst@nvdv.nl



Houvast in de beoordeling van dure geneesmiddelen

C. Smit¹, W.A. van Enst², M.S. de Bruin-Weller³

NVDV COMMISSIE DURE GENEESMIDDELEN

In de zomer van 2022 zijn de eerste stappen gezet om invulling te geven aan de Commissie Dure Geneesmiddelen van de NVDV. Deze commissie is ontstaan vanuit het programma geneesmiddelencommissies van de Federatie Medisch Specialisten (FMS) waarna enkele wetenschappelijke verenigingen is gevraagd een commissie Dure Geneesmiddelen samen te stellen. Deze commissies zijn verantwoordelijk voor het opstellen en onderhouden van een geneesmiddelenformularium, het adviseren over de inzet van dure geneesmiddelen, en het accorderen van door de beroepsgroep opgestelde protocollen en de controle daarop.

De NVDV Commissie Dure Geneesmiddelen komt vier keer per jaar samen en is nauw betrokken bij de standpuntontwikkeling voor nieuwe geneesmiddelen en geneesmiddelen met een indicatie-uitbreiding. De commissie wordt ook vertegenwoordigd in de klankbordgroepvergaderingen van de FMS. Momenteel bestaat de commissie uit de volgende dermatologen die een goede weerspiegeling vormen van de verschillende domeinen binnen de dermatologie: Marjolein de Bruin-Weller (voorzitter), Elke de Jong, Barbara Horváth, Rieke Driessen, Emöke Rácz, Martijn van Doorn en Koen Quint. De commissie wordt ondersteund door arts-onderzoeker Carin Smit (NVDV).

De Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen van Zorgverzekeraars Nederland sluit, waar van toepassing, aan bij de vergaderingen van de Commissie Dure Geneesmiddelen. Hierdoor is een duidelijke structuur ontstaan in het contact met de zorgverzekeraars.

PROCEDURE NIEUWE GENEESMIDDELEN EN GENEESMIDDELEN MET EEN INDICATIE UITBREIDING

Door de NVDV is in samenwerking met de Commissie Dure Geneesmiddelen een stappenplan opgesteld voor de beoordeling van nieuwe geneesmiddelen en geneesmiddelen met een indicatie-uitbreiding door de domeingroepen. Dit stappenplan is versimpeld weergegeven in het flowdiagram. Het doel van deze procedure is om een standpunt op te stellen als advies aan de beroepsgroep. Een standpunt kan bijdragen aan de beoordeling van dure geneesmiddelen door het Zorginstituut en de voorwaarden voor de vergoeding door de zorgverzekeraars (tenzij het een sluisgeneesmiddel betreft).

Om de kwaliteit van de standpunten te bewaken en waar nodig op te nemen in een richtlijn, kan er op verschillende momenten commentaar worden gegeven en verwerkt. Daarbij wordt het uiteindelijke standpunt onafhankelijk ter accordering voorgelegd aan de Commissie Dure Geneesmiddelen en het NVDV-bestuur. Bij de dan eerstvolgende Algemene Ledenvergadering legt het bestuur het definitieve standpunt ook aan de NVDV leden voorgelegd ter goedkeuring.

SLUISPROCEDURE [1,2]

Nieuwe intramurale geneesmiddelen kunnen vanwege een hoge prijs tijdelijk uit het basispakket worden gehouden. Het Zorginstituut Nederland kan in de tussentijd een advies uitbrengen over de eventuele opname in het basispakket of de pakketsluis, en de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) gaat om tafel met de fabrikant om te onderhandelen over de prijs.

De gegevens uit de Horizonscan Geneesmiddelen worden door het Zorginstituut Nederland als basis gebruikt om een advies uit te brengen over de sluisplaatsing. De Horizonscan biedt een overzicht van nieuwe geneesmiddelen waarvan men toelating tot de markt verwacht en de mogelijke financiële impact hiervan. De criteria voor het inzetten van de sluis zijn wettelijk vastgelegd en als volgt geformuleerd:

- De kosten voor een geneesmiddel voor de behandeling van 1 of meerdere nieuwe indicaties in heel Nederland bedragen meer dan € 20 miljoen per jaar zijn. In dit geval worden alle nieuwe indicaties in de sluis geplaatst.
- De kosten van het geneesmiddel voor een nieuwe indicatie bedragen jaarlijks € 50.000 per patiënt of meer en zijn in totaal € 10 miljoen of meer per jaar. In dit geval wordt alleen de nieuwe indicatie in de sluis geplaatst.

Wanneer een geneesmiddel aan de eisen van de European Medicine Agency (EMA) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) voldoet wordt het geneesmiddel toegelaten tot de Nederlandse markt en volgt er een definitief besluit over de sluisplaatsing. Na plaatsing in de sluis is het aan de registratiehouder van het geneesmiddel om een dossier in te dienen. Op basis van dit dossier zal de het Zorginstituut haar beoordeling doen over de opname van

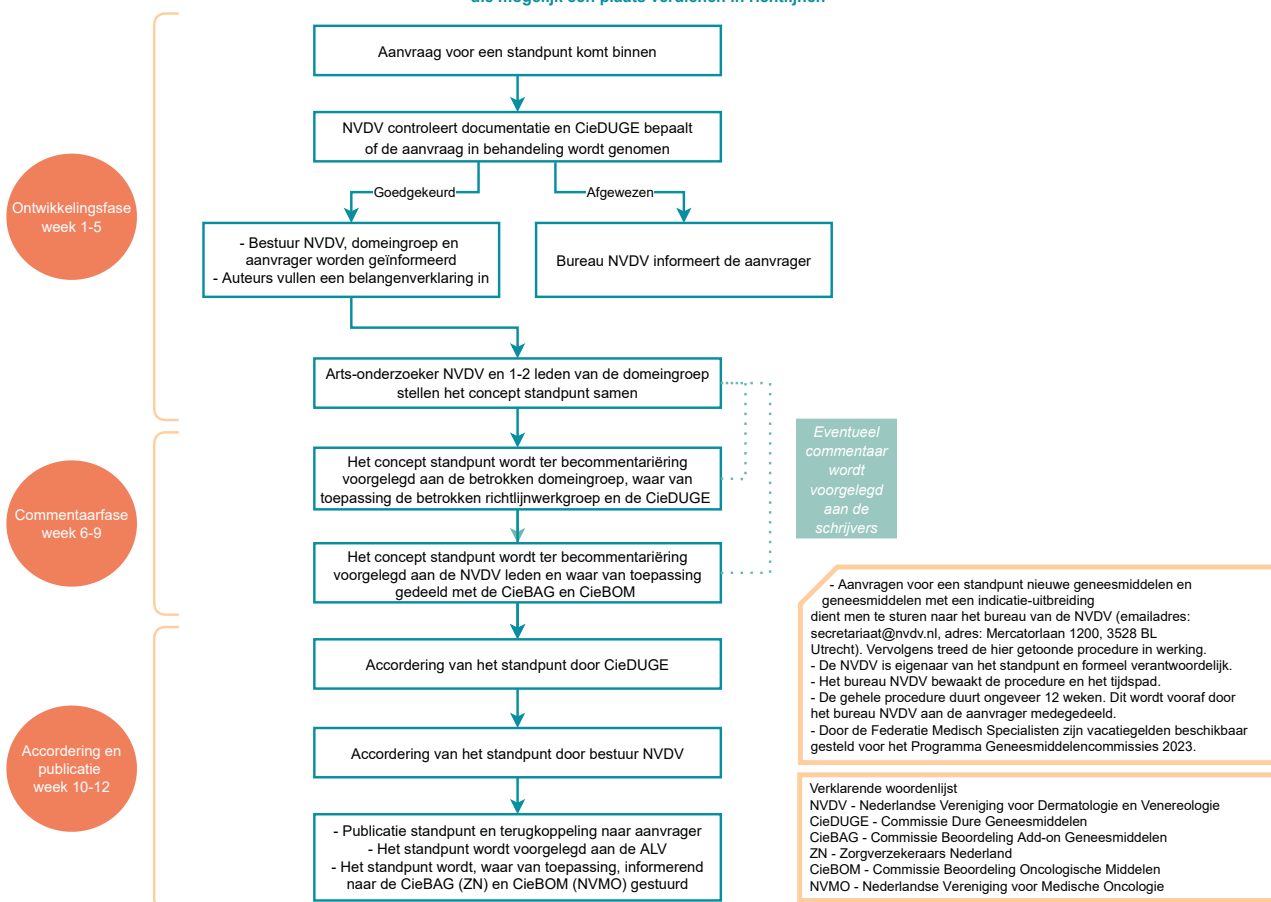
¹ Arts-onderzoeker NVDV en ondersteuner van de NVDV Commissie Dure Geneesmiddelen

² Directeur NVDV

³ Hoogleraar Dermatologie, UMC Utrecht en voorzitter NVDV Commissie Dure Geneesmiddelen

Procedure standpunt nieuwe geneesmiddelen of geneesmiddelen met een indicatie-uitbreiding NVDV

Voor nieuwe geneesmiddelen en geneesmiddelen met een indicatie-uitbreiding die mogelijk een plaats verdienen in richtlijnen



Flowdiagram Procedure standpunt nieuwe geneesmiddelen en geneesmiddelen met een indicatie uitbreiding NVDV

Links is het tijdschema weergegeven waarin de in het midden weergegeven stappen plaatsvinden.

het middel in het basispakket aan de hand van vier pakket-criteria: noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) en de Adviescommissie Pakket (ACP) geven beide onafhankelijk advies aan het Zorginstituut voor haar beoordeling. Daarbij worden ook andere belanghebbende partijen zoals zorgverleners, patiëntverenigingen en zorgverzekeraars geconsulteerd. Op basis van de input van al deze partijen, adviseert de Raad van Bestuur van het Zorginstituut de minister. De minister zal een definitief besluit nemen over de opname in het basispakket.

Een voorbeeld van een sluisgeneesmiddel binnen de dermatologie is deucravacitinib. Dit geneesmiddel kan ingezet worden bij volwassen patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis die in aanmerking komen voor systemische behandeling. Voor dit geneesmiddel is door de domeingroep Inflammatoire dermatosen een standpunt opgesteld dat is voorgelegd aan de WAR Commissie Geneesmiddelen.

Gezien het feit dat er op dit moment nog weinig ervaring is met de sluisplaatsing van geneesmiddelen binnen de derma-

tologie, zal de tijd leren hoe we het beste met deze procedure om kunnen gaan en wat de rol van de zorgverleners daarin is. De verwachting is dan ook dat we voor sluismiddelen in de toekomst eenzelfde soort interne procedure zullen opstellen zoals voor de add-on geneesmiddelen is bedacht.

LITERATUUR

1. Zorginstituut Nederland – Sluis voor dure geneesmiddelen, via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen>, geraadpleegd op 13-07-2023
2. Zorginstituut Nederland – Over de Horizonscan, via: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/over-horizonscan-geneesmiddelen/over-horizonscan-geneesmiddelen>, geraadpleegd op 13-07-2023

CORRESPONDENTIEADRES:

Carin Smit

E-mail: c.smit@nvdv.nl



NVDV-standpunt

Voorschrijven dupilumab bij jonge kinderen (6 maanden tot 6 jaar) met constitutioneel eczeem

Domeingroep Allergie en Eczeem en domeingroep Kinderdermatologie

Dit standpunt is opgesteld door de domeingroep Kinderdermatologie en de domeingroep Allergie en Eczeem. Het standpunt bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van dupilumab aan kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar met ernstig constitutioneel eczeem (CE).

ACHTERGRONDEN

Dupilumab, een interleukine (IL)-4R blokker, is de eerste biologische die geregistreerd is voor de behandeling van CE. [1] Dupilumab wordt sinds januari 2018 vergoed voor de behandeling van volwassen CE-patiënten die onvoldoende reageren op lokale therapie en bij therapiefalen op ten minste één oraal immunosuppressivum (gebruik minimaal 4 maanden). [2-4] Sinds september 2019 vergoeden zorgverzekeraars het middel voor adolescenten (leeftijd 12-17 jaar) met matig-ernstig CE en sinds november 2020 ook voor kinderen (leeftijd 6-11 jaar) met ernstig CE die onvoldoende effect hebben van intensieve lokale therapie of waarbij het afbouwen van dermatocorticosteroiden naar een veilig onderhoudsschema niet lukt. [3,5,6] Sinds eind maart 2023 heeft de EMA dupilumab ook goedgekeurd voor de behandeling van jonge kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar met ernstig CE. [7]

EFFECTIVITEITSDATA EN VEILIGHEID

De goedkeuring van dupilumab voor jonge kinderen is gebaseerd op de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3 trial met dupilumab versus placebo plus laagpotente dermatocorticosteroiden in 197 CE patiënten (6 maanden < 6 jaar). [8]

Patiënten in de dupilumab groep (n=83) kregen iedere 4 weken een subcutane injectie met dupilumab (lichaamsgegewicht ≥ 15 -<30 kg: 200 mg; ≥ 30 -<60 kg: 300 mg) en werden 16 weken vervolgd.

Significant meer patiënten in de dupilumab-groep dan in de placebogroep hadden een Investigator's Global Assessment (IGA) 0-1 (respectievelijk 28% en 4%) en Eczema Area and Severity Index (EASI)-75 (respectievelijk 53% en 11%) na 16 weken behandeling.

De algehele prevalentie van bijwerkingen was vergelijkbaar in de dupilumabgroep en de placebogroep (respectievelijk 64% en 74%). De incidentie van conjunctivitis was hoger in de dupilumabgroep dan in de placebogroep (respectievelijk 5% en 0%). Er waren geen dupilumab-gerelateerde bijwerkingen die ernstig waren of leidden tot stopzetting van de behandeling. Er werden geen klinisch relevante veranderingen in labora-

toriumparameters waargenomen tijdens de eerste 16 weken behandeling met dupilumab plus dermatocorticosteroiden. [9] Er zijn nog geen langere termijn resultaten bekend over de effectiviteit en veiligheid van de behandeling van jonge kinderen met dupilumab.

AANBEVELINGEN

Indicatiestelling

Dupilumab is geïndiceerd voor kinderen met ernstig CE van 6 maanden tot 6 jaar die onvoldoende respons hebben op intensieve lokale therapie die gepaard gaat met goede instructie en begeleiding, of wanneer het niet mogelijk is de lokale therapie af te bouwen naar een veilig onderhoudsschema conform de Leidraad Dermatocorticosteroiden. [10,11]

Gezien het relatief korte ziektebeloop op het moment van indicatiestelling bij deze jonge populatie, is het echter moeilijk te bepalen wanneer er sprake is van onvoldoende respons op intensieve lokale therapie. Bovendien wordt de indicatiestelling bemoeilijkt door het wisselende ziektebeloop van CE, waarbij ongeveer de helft van de patiënten op 6-7 jarige leeftijd remissie bereikt. [12,13] Gezien het korte en veranderende ziektebeloop van CE in deze jonge populatie, en gezien het feit dat dupilumab wordt beschouwd als een lange termijn behandeling, kan de indicatiestelling voor het starten van dupilumab complex zijn. [14]

Behandeling in gespecialiseerde centra

De domeingroepen Kinderdermatologie en Allergie en eczeem adviseren de behandeling met dupilumab bij jonge kinderen met ernstig CE in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar te beperken tot gespecialiseerde centra in een academisch (kinder)ziekenhuis met mogelijkheid voor toediening van de medicatie op een (kinder)dagbehandeling. Gespecialiseerde centra voor CE behandeling moeten voldoen aan de volgende criteria:

- Dermatoloog met ervaring met de behandeling van jonge kinderen met CE met systemische medicatie, zowel conventionele middelen, als met dupilumab (bij de andere leeftijdscategorieën);

- Aanwezigheid van een multidisciplinair team voor kinderen met CE, zoals verpleegkundige begeleiding, (kinder) allergoloog, (kinder)longarts en (kinder)oogarts;
- Pedagogische/psychologische begeleiding bij toediening van medicatie op een (kinder)dagbehandeling.

Registratie in landelijk register

De kennis over de effectiviteit en veiligheid van dupilumab in deze jonge populatie op de lange termijn is schaars. Om meer inzicht te krijgen in deze kennislacunes, en omdat het een kleine groep patiënten betreft, adviseren de domeingroepen Kinderdermatologie en Allergie en eczeem om de kinderen van 6 maanden tot 6 jaar, die starten met dupilumab, op te nemen in één van de landelijke registers, te weten BioDay (www.bioday.nl) of TREAT NL (www.treatregister.nl).

Dosering

De aanbevolen dosering van dupilumab voor jonge kinderen is afhankelijk van het lichaamsgewicht 200 mg (≥ 5 -<15 kg) of 300 mg (≥ 15 -<30 kg) 1x/4 weken via subcutane injectie (zonder startdosis).

Monitoring

Aangezien er nog weinig lange termijn effectiviteitsdata en veiligheidsdata beschikbaar zijn voor deze jonge groep patiënten, is het advies laboratoriummonitoring uit te voeren en de kinderen intensief te monitoren wat betreft klinische scores, symptomen, kwaliteit van leven en bijwerkingen (cave oogklachten [8,15] en eosinofilie) conform de richtlijn Constitutioneel eczeem voor volwassenen van de NVDV en de twee bovengenoemde landelijke registers.

ONDERBOUWING

Gespecialiseerde centra met (kinder)dagbehandeling

CE in de leeftijdsgroep 6 maanden tot 6 jaar is bij het merendeel van de patiënten goed te behandelen met lokale therapie, mits de behandelaar voldoende tijd en energie investeert in voorlichting en begeleiding. [16] Er is een hele kleine groep jonge kinderen die in aanmerking komt voor systemische immunosuppressieve/immunomodulerende behandeling. [16] Verreweg het grootste deel van deze kinderen wordt momenteel behandeld in een gespecialiseerd centrum waar voldoende ervaring is met het gebruik van orale immunosuppressiva (conventionele middelen en JAK remmers) en biologics bij kinderen en die deelnemen aan één van de eerdergenoemde landelijke registers. Deze expertise is ons inziens noodzakelijk voor het stellen van de indicatie voor dupilumab en het starten van deze behandeling in deze jonge patiëntengroep.

Vanwege het veelvuldig voorkomen van prikangst bij (jonge) kinderen, is het belangrijk dat het centrum beschikt over de mogelijkheid om gespecialiseerde zorg (onder andere psychologische, pedagogische en/of medische ondersteuning) te leveren aan kinderen, zodat prikangst kan worden voorkomen of kan worden gereduceerd. [17] De mogelijkheid van het toedienen van dupilumab op een kinderdagbehandeling, waarbij hulp van (gespecialiseerde) verpleegkundigen, pedagogische en/of educatieve medewerkers geboden kan worden, is noodzakelijk bij het opstarten van dupilumab in deze jonge populatie.

Dit alles maakt dat de zorg voor jonge kinderen met ernstig CE tijdrovend is waardoor deze behandeling zich meer leent voor tertiaire zorg in een gespecialiseerd centrum.

Kennislacunes

Dupilumab blokkeert type 2-inflammatoire pathways, echter is het effect van dupilumab op type-2 geassocieerde comorbiditeiten, zoals eosinofiel astma, allergische rhinitis en voedselallergie, bij kinderen nog onbekend. Daarnaast zijn oogheelkundige bijwerkingen, zoals conjunctivitis, ook gerapporteerd in de trial met dupilumab bij kinderen van 6 maanden tot 6 jaar met CE. [8] Dit maakt dat het belangrijk is deze kinderen multidisciplinair te vervolgen.

Het aantal kinderen van 6 maanden tot 6 jaar dat in aanmerking komt voor behandeling met dupilumab zal naar verwachting klein zijn. Het immuunsysteem van deze groep jonge kinderen is in ontwikkeling en andere atopische ziekten hebben zich vaak nog niet gemanifesteerd. Jonge kinderen zullen bijwerkingen lastiger kunnen aangeven, waardoor deze mogelijk moeilijker te herkennen zijn. Ook weten we nog onvoldoende over het aanpassen van de dosering en het stoppen van behandeling met dupilumab in deze groep.

Daarnaast weten we nog onvoldoende over de werkzaamheid, immunogeniciteit en veiligheid van vaccineren met levend verzwakte vaccins (bijvoorbeeld het BMR-vaccin) bij kinderen tijdens de behandeling met biologics. Desalniettemin zijn de huidige gegevens bemoedigend om vaccinaties te bevorderen bij kinderen die worden behandeld met biologics voor chronische ontstekingsziekten. [18,19]

Dit alles maakt het belangrijk om kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar, die met dupilumab worden behandeld voor ernstig CE multidisciplinair te vervolgen en deze behandeling in gespecialiseerde centra te laten plaatsvinden. Door het opnemen van deze kinderen in één van de landelijke registers (BioDay of TREAT NL) zullen de komende jaren belangrijke effectiviteit- en veiligheidsdata beschikbaar komen.

Datum vaststelling: 7 mei 2023

Datum publicatie NTvDV: nummer 7 (augustus) 2023

LITERATUUR

1. Beek LA, Thaçi D, Hamilton ID, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Eng J Med.* 2014 Jul 10;371(2):130-9.
2. Ariëns LFM, Bakker DS, van der Schaft I, et al. Dupilumab in atopic dermatitis: rationale, latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018 May 11;9(9):159-70.
3. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Beschikbaar via <https://farmacotherapeutischkompas.nl>.
4. Schuttelaar MLA, de Bruin-Weller MS, Oosting AJ, Tupker R, Arents B, Spuls PI. Domeingroep Allergie en eczeem. Standpunt Introductie van dupilumab voor ernstig constitutioneel eczeem (CE).
5. Domeingroep Allergie en eczeem en domeingroep Kinderdermatologie. Standpunt voorschrijven dupilumab bij adolescenten (12-17 jaar) met constitutioneel eczeem. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2020(30);1:56-7.
6. Domeingroep Allergie en eczeem en domeingroep

Kinderdermatologie. Standpunt voorschrijven dupilumab bij kinderen (6-11 jaar) met constitutioneel eczeem. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2021;31;2:47-8.

7. Sanofi. Press Release: Dupixent® (dupilumab) approved by European Commission as first and only targeted medicine for children as young as six months old with severe atopic dermatitis. Beschikbaar via <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-03-21-06-00-00-2630956>. Geraadpleegd op 23 maart 2023.
8. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Sep 17;400(10356):908-919.
9. Paller AS, Siegfried EC, Cork MJ, et al. Laboratory safety from a randomized 16-week phase III study of dupilumab in children aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Paediatr Drugs*. 2023 Jan;25(1):67-77.
10. Middelkamp Hup MA, Arents BWM, de Bruin-Wel/er MS, et al. Leidraad Dermatocorticosteroiden. Beschikbaar via <https://nvdv.nl/storagelapplmedialuploaddjilesldermatocorticosteroiden-2019.pdf>
11. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;77(4):623-33.
12. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345-60.
13. von Kobyletzki L, Svensson Å, Apfelbacher C, et al. Factors that predict remission of infant atopic dermatitis: a systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):389-94.
14. de Graaf M, Janmohamed SR, Schuttelaar MLA, et al. Systemic treatment of children and adolescents with atopic dermatitis aged ≥2 years: a Delphi consensus project mapping expert opinion in Northern Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):2153-65.
15. Wollenberg A, Ariens L, Thureau S, et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep - Oct;6(5):i778-80.e1.
16. Irvine AD, Jones AP, Beattie P, et al. A randomized controlled trial protocol assessing the effectiveness, safety and cost-effectiveness of methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic eczema in children: the TREatment of severe Atopic eczema Trial (TREAT). *Br J Dermatol*. 2018 Dec;179(6):1297-1306.
17. Sørensen K, Skirbekk H, Kvarstein G, et al. I don't want to think about it: a qualitative study of children (6-18 years) with rheumatic diseases and parent's experiences with regular needle injections at home. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):8.
18. Gertosio C, Licari A, De Silvestri A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of available vaccines in children on biologics: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2022;40(19):2679-95.
19. Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):35-47.

CORRESPONDENTIEADRES:

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



NVDV-standpunt

Voorschrijven recombinant zoster vaccin ter preventie van herpes zoster bij volwassen patiënten behandeld met immunosuppressiva voor chronische inflammatoire huidaandoeningen

Domeingroep Inflammatoire dermatosen en domeingroep Allergie en Eczeem

Dit standpunt is opgesteld door de domeingroep Inflammatoire dermatosen, in samenwerking met de domeingroep Allergie en Eczeem en bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van het Shingrix® varicella-zostervaccin aan volwassen patiënten die behandeld worden met systemische immunosuppressieve/immuno-modulerende geneesmiddelen voor chronische inflammatoire huidaandoeningen.

ACHTERGROND

Het Shingrix® varicella-zostervaccin is een recombinant zoster vaccin waarmee een antigeenspecifieke cellulaire en humorale immuunrespons bij personen met een al bestaande immuniteit tegen varicellazostervirus optreedt. [1] In 2020 is een positieve CHMP-opinie aangenomen voor de toediening van dit vaccin aan volwassenen met een verhoogd risico op herpes zoster. Effectiviteitsdata, vergoedingsadvies en Gezondheidsraadadvies hierover ontbreken echter nog voor patiënten die binnen de dermatologie behandeld worden met systemische immunosuppressieve/immuno-modulerende geneesmiddelen.

EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID

De positieve CHMP-opinie is gebaseerd op twee placebo-gecontroleerde (voor de waarnemer) geblindeerde fase III-onderzoeken (Zoster-002 en 039) die zijn uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid van Shingrix bij immunogecompromitteerde volwassenen ≥ 18 jaar die 2 doses kregen toegediend met een tussenpoos van 1-2 maanden. [2,3] In deze studies werd gekeken naar patiënten met hematologische maligniteiten (N=286) en patiënten die autologe stamceltransplantatie ondergingen (N=1846). Deze studies toonde aan dat Shingrix® de incidentie van herpes zoster significant lijkt te verlagen in vergelijking tot placebo bij immunogecompromitteerde volwassenen ≥ 18 jaar.

In de samenvatting van de productkarakteristieken van Shingrix® (Shingrix: EPAR-product information, 2022) staan als meest gemelde bijwerking bij gezonde volwassenen van 50 jaar of ouder: pijn op de injectieplaats (68,1% totaal/dosis; 3,8% ernstig/dosis), myalgie (32,9% totaal/dosis; 2,9% ernstig/dosis), vermoeidheid (32,2% totaal/dosis; 3,0% ernstig/dosis) en hoofdpijn (26,3% totaal/dosis; 1,9% ernstig/dosis). De meeste van deze reacties hielden niet lang aan (mediane duur van 2 tot 3 dagen). Bijwerkingen die als 'ernstig'

werden gemeld, duurden 1 tot 2 dagen. Bij volwassenen ≥ 18 jaar met immuunsuppressie vanwege ziekte of behandeling kwam het veiligheidsprofiel overeen met het veiligheidsprofiel dat is gezien bij volwassenen van 50 jaar of ouder. Immuungecompromitteerde volwassenen van 18-49 jaar ervaren mogelijk meer bijwerkingen in vergelijking met immuungecompromitteerde volwassenen van ≥ 50 jaar.

AANBEVELINGEN

De plaatsbepaling van Shingrix® ter preventie van herpes zoster bij volwassen patiënten die behandeld worden met systemische immunosuppressieve/immuno-modulerende geneesmiddelen voor chronische inflammatoire huidaandoeningen wordt binnen de huidige revisie van de Psoriasis en Constitutioneel eczeem richtlijnen opgenomen.

Indicatiestelling

De beroepsgroep beveelt aan om Shingrix® voor te schrijven ter preventie van herpes zoster bij volwassenen die voor een beoogde duur van ≥ 3 maanden behandeld worden met systemische immunosuppressieve/immuno-modulerende geneesmiddelen binnen de dermatologie. Idealiter worden de twee vaccinaties voor de start van de behandeling toegediend en wordt er tenminste twee weken na de tweede vaccinatie gewacht vooraleer te starten met de therapie. In de praktijk zal de tweede dosis echter bijna altijd tijdens de immunosuppressieve behandeling gegeven worden, omdat het starten van deze therapie anders vertraging oploopt.

Dosering

De aanbevolen dosering van Shingrix® voor volwassenen is intramusculair 2 doses van 0,5 ml met 1-2 maanden tussenpoos.

ONDERBOUWING

Volwassenen met chronisch inflammatoire huidaandoeningen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een herpes zoster infectie met een mogelijk ernstiger beloop. Dit risico wordt nog hoger tijdens het gebruik van systemische immunosuppressieve/immuno-modulerende geneesmiddelen. [4-6] Daarbij bestaat er een zeer reële kans dat de huidaandoening waarvoor de patiënt behandeld wordt, verergert wanneer men de immunosuppressieve behandeling bij een herpes zoster infectie moet staken totdat de therapie kan worden hervat. De beslissing om te vaccineren is een afweging tussen enerzijds het risico op en de ernst van de infectieziekte en anderzijds de te verwachten effectiviteit en bijwerkingen van het vaccin.

Datum vaststelling: 10-7-2023

Datum publicatie NTvDV: nummer 7 (augustus 2023)

LITERATUUR

1. Summary of product characteristics (SMPC) Shingrix: EPAR-product information, 2022 (beschikbaar via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix#product-information-section>).
2. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, et al. ZOE-HSCT Study Group Collaborators. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: a randomised clinical trial. *JAMA*. 2019;322(2): 123–33. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9053>.
3. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, et al. Zoster-039 study group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2019;19(9):988–1000. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30163-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30163-X).
4. Tan AJ, Streicher JL, Merola JF, Noe MH. Vaccine considerations for adult dermatology patients on immunosuppressive and immunomodulatory therapies: a clinical review. *Dermatol Online J*. 2021; Sep 9;27(9):10.5070/D327955114. doi: 10.5070/D327955114. PMID: 34755974; PMCID: PMC9020387.
5. Marra F, Lo E, Kalashnikov V, Richardson K. Risk of herpes zoster in individuals on biologics, disease-modifying antirheumatic drugs, and/or corticosteroids for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3:ofw205.
6. Winthrop KL, Lebwohl M, Cohen AD, et al. Herpes zoster in psoriasis patients treated with tofacitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:302–9.

CORRESPONDENTIEADRES:

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



Domeingroep soa & huidinfecties: een kennismaking

Op 15 juni 2020 zijn de domeingroepen soa en huidinfecties samengevoegd tot één domeingroep. De huidige leden zijn dermatologen Marja Oldhoff (voorzitter), Martin Vos (secretaris), Markus Starink (penningmeester), Jolanda Hellenbrand-Hendriks, Clarissa Vergunst, Henry de Vries, Carine van der Vleuten, Jim Zeegelaar, medisch microbioloog Caspar Hodiament, en aios dermatologie Jade Logger. Meeleesleden zijn dermatologen Marlous Grijsen, Bing Thio en Paula van Lümig.

Met de huidige uitbraak van scabiës en die van MPOX in 2022 heeft deze domeingroep de handen vol gehad. De acties van domeingroep soa & huidinfecties in relatie tot deze infecties zijn kenmerkend voor ons gedachtengoed: ten aanzien van richtlijnen werken we praktisch en in samenwerking met aanpalende specialismen. We waken actief voor verschillen in beleid tussen richtlijnen van diverse beroepsgroepen. De scabiësrichtlijn vanuit de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI/RIVM) week bijvoorbeeld af van 'onze' soa-Multidisciplinaire Richtlijn. Dit is aangepast en mede daardoor werd de vergoeding van ivermectine-tabletten voor de behandeling van scabiës eindelijk een feit. Tijdens MPOX waren we betrokken bij het maken en afschalen van (naar snel bleek onnodig stigmatiserend) hygiënebeleid en de nieuwe richtlijn van de LCI. De Nederlandse Vereniging voor Internist-infectiologen (NVI) betrok ons bij hun MPOX-behandelrichtlijn. We droegen bij aan de webinars georganiseerd door soa-aids Nederland (SANL) ter vergroting van de klinische kennis over MPOX onder professionals. Deze webinars werden door honderden dermatologen, huisartsen, internisten en artsen Maatschappij en Gezondheid gevolgd. Onze interdisciplinaire betrokkenheid blijkt verder uit medewerking aan de herziening van de richtlijnen Lymeziekte (LCI en NHG), en cellulitis/erysipelas.

Wat ligt er in 2023 nog in het verschiet voor onze domeingroep? De herziening soa-MDR is bij verschijnen van deze editie NTvDV waarschijnlijk in commentaarfase, de COCOM wordt weer voorbereid, de vernieuwde EADV-workshop STI



Enkele leden van de domeingroep op een terras, van links naar rechts: Henry de Vries, Clarissa Vergunst, Jolanda Hellenbrand-Hendriks, Marja Oldhoff, Carine van der Vleuten, Martin Vos

voor het congres in Berlijn wordt samengesteld. Ook artsen seksuele gezondheid en aios M&G krijgen doorlopend dermatologie/venerologie-onderwijs van ons via de National School for Public and Occupational Health (NSPOH).

Een wens van de domeingroep is het oprichten een (digitaal) up-to-date netwerk waarbij inzichtelijk is welke dermatologen (willen) samenwerken met GGD Centra voor Seksuele Gezondheid, om deze dermatologen én artsen M&G te kunnen voorzien van soa-nieuws en interessante symposia en congressen. Met een intensievere samenwerking tussen de dermatologie en de publieke gezondheidszorg kunnen ook de soa-stages voor de opleiding dermatologie naar verwachting beter geborgd worden.

CORRESPONDENTIEADRES:

Martin Vos, secretaris

E-mail: ma.vos@isala.nl