



Dosisreductie van biologics bij psoriasis: de rol van het GIDS-programma in de implementatie binnen Nederlandse Universitaire Medische Centra

Liana Barenbrug¹, Elise Avenarius², Irene Scholl³, Phyllis Spuls⁴, Martijn van Doorn⁵, Ly Nguyen⁶, Paula van Lümig⁷, Nienke Veldhuis⁸, Inge Haeck⁹, Barbara Horváth¹⁰, Juul van den Reek¹¹, Elke de Jong¹²

Biologics zijn effectieve maar kostbare medicijnen voor de behandeling van psoriasis. Dosisreductie van adalimumab, etanercept en ustekinumab is in eerder onderzoek effectief en veilig gebleken en deze interventie is sinds november 2024 onderdeel van de Nederlandse richtlijn Psoriasis. Om toepassing van dosisreductie in de dagelijkse praktijk binnen de Universitaire Medische Centra (UMC's) te stimuleren, werd dosisreductie van biologics bij psoriasis onderdeel van het *Geneesmiddel Initiatieven op Doelmatigheid & Spillagereductie* (GIDS) programma. Dit artikel laat zien hoe het GIDS-programma het toepassen van dosisreductie heeft gestimuleerd, en tot welke kostenbesparingen dit heeft geleid.

INTRODUCTIE

Biologics zijn een effectieve behandeloptie voor patiënten met psoriasis. Het zijn echter ook kostbare geneesmiddelen. Het toepassen van dosisreductie bij biologics zou kunnen zorgen voor verminderde blootstelling aan deze geneesmiddelen, en een verlaging van de zorgkosten. Uit onderzoek is inmiddels gebleken dat het verlengen van injectie-intervallen van adalimumab, etanercept en ustekinumab bij patiënten met een stabiele en lage ziekteactiviteit veilig, effectief en kostenbesparend is. [1-5] In 2022 werd via een Delphi-procedure een nationale consensus opgesteld voor de toepassing van dosisreductie van biologics bij de behandeling van psoriasis. [6] Een daaropvolgende pilotimplementatiestudie liet zien dat aanvullende ondersteuning door gespecialiseerd personeel en gerichte educatie over dosisreductie bijdragen aan een bredere implementatie van dosisreductie in de dagelijkse klinische praktijk. [7]

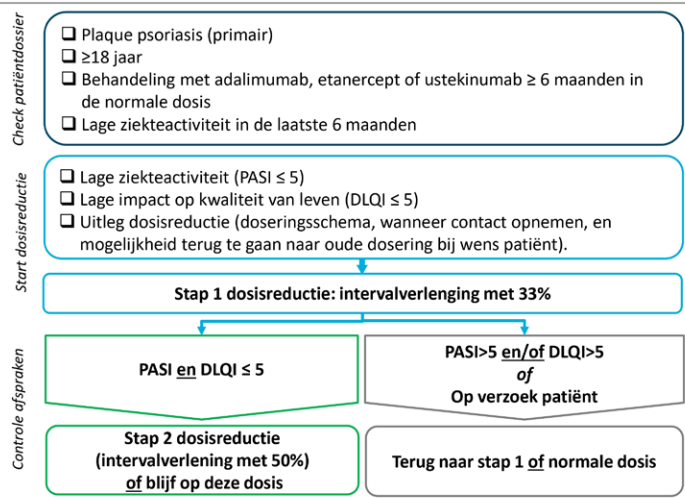
HET GIDS-PROGRAMMA

Om de landelijke implementatie van dosisreductie van biologics verder te bevorderen, is dosisreductie van adalimumab, etanercept en ustekinumab voor de behandeling van psoriasis opgenomen in het *Geneesmiddel Initiatieven op Doelmatigheid & Spillagereductie* (GIDS) programma (voorheen Transformatiedaal). [8] Dit programma is een samenwerkingsverband tussen Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Het initiatief beoogt doelmatig gebruik van dure geneesmiddelen te stimuleren, waarbij kwaliteit en veiligheid van zorg behouden blijven en onnodige kosten worden beperkt. Voortbouwend op de eerdere pilotimplementatiestudie heeft Radboudumc binnen dit programma ondersteuning en informatie geleverd (o.a. een gevisualiseerd dosisreductie protocol (figuur 1) aan andere universitair medische centra

1. PhD-kandidaat, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen
2. Masterstudent Geneeskunde, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen
3. Arts-onderzoeker (PhD-kandidaat), afdeling Dermatologie, Amsterdam Public Health, Infection and Immunity, Amsterdam UMC, Amsterdam
4. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam Public Health, Infection and Immunity, Amsterdam UMC, Amsterdam
5. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam
6. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden
7. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht
8. Arts-onderzoeker (PhD-kandidaat), afdeling Dermatologie, UMC Utrecht, Utrecht
9. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht, Utrecht
10. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen
11. Arts-epidemioloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen
12. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

PROTOCOL DOSISREDUCTIE BIOLOGICS PSORIASIS
adalimumab, etanercept, ustekinumab

Flowchart criteria dosisreductie



Afbouwschema per biologic

Biologic	Normale dosis	Stap 1	Stap 2		
Adalimumab 40 mg	1x per 2 weken	1x per 3 weken	1x per 4 weken		
Etanercept 50 mg	1x per week	1x per 10 dagen	1x per 2 weken		
Ustekinumab 45 of 90 mg	1x per 12 wkn	1x per 15 wkn	1x per 18 wkn	1x per 21 wkn	1x per 24 wkn

Figuur 1. Gevisualiseerd dosisreductie protocol voor adalimumab, etanercept en ustekinumab voor patiënten met psoriasis.

(UMC's) om de toepassing van dosisreductie in de klinische praktijk te ondersteunen. Vervolgens is gedurende 2024 actief ingezet op het verder implementeren van dosisreductie, bijvoorbeeld door het organiseren van online bijeenkomsten voor de deelnemende centra en doorlopende ondersteuning vanuit het Radboudumc bij vragen. Daarnaast werden, bij ziekenhuizen waar hiervoor ruimte was, poli's actief gescreend op patiënten die mogelijk in aanmerking kwamen voor dosisreductie. Om te evalueren in welke mate dosisreductie vóór en na invoering van het GIDS-programma werd toegepast, en welke kostenbesparing hiermee gepaard ging, zijn uitgiftedata van de betreffende biologics bij de apotheken van alle UMC's verzameld. Deze uitgifte data bevatte gegevens van patiënten met psoriasis over geslacht, leeftijd en per uitgifte het type biologic en voorgeschreven dosering. Data van patiënten waarvan zowel uitgiften voor 2023 als voor 2024 bekend waren, werden meegenomen in de analyses. Op basis van deze data werd vastgesteld hoeveel patiënten tijdens het GIDS-programma in 2024 zijn gestart met dosisreductie, waarna dit werd vergeleken met data uit 2023 toen het GIDS-programma nog niet gestart was.

Tabel 1. Toepassing van dosisreductie tijdens het GIDS-programma en bijbehorende kostenbesparingen

Totaal aantal patiënten^a	1217
Adalimumab	646 (53,1%)
Etanercept	61 (5,0%)
Ustekinumab	510 (41,9%)
Geslacht^b	
Man	719 (59,1%)
Vrouw	427 (35,1%)
Leeftijd^{b,c}	51 [26]
Aantal patiënten gestart met dosisreductie 2023^d	134 (11,0%)
Adalimumab	79 (12,2%)
Etanercept	5 (8,2%)
Ustekinumab	50 (9,8%)
Aantal patiënten gestart met dosisreductie 2024^d	306 (25,1%)
Adalimumab	188 (29,1%)
Etanercept	11 (18,0%)
Ustekinumab	107 (21,0%)
Kostenbesparing van patiënten gestart met dosisreductie in 2024^{e,f}	€326.972,49
Totale kostenbesparing^{e,g}	€209.240,33

^a Totaal aantal patiënten waarvoor data in zowel 2023 als 2024 beschikbaar was.

^b Missing: n=71 (5,8%)

^c Mediaan [interkwartielafstand]

^d Percentages berekend ten opzichte van het totaal aantal patiënten in dezelfde geneesmiddelen groep.

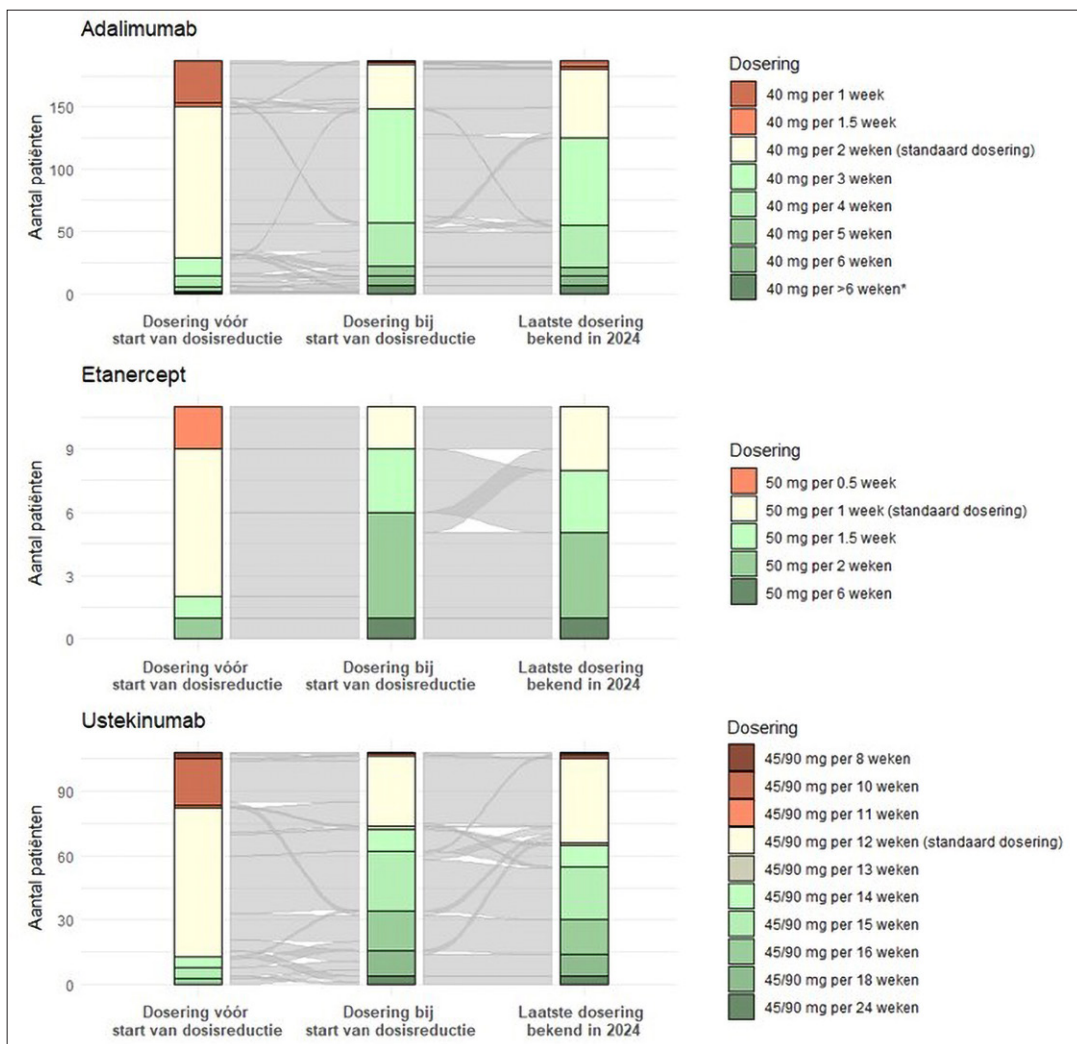
^e Prijzen per injectie in 2024 afkomstig van Medicijnkosten.nl: €297,35 adalimumab, €115,25 etanercept, €2468,25 ustekinumab

^f Verschil in kosten in 2023 versus 2024 van patiënten die in 2024 gestart zijn met dosisreductie.

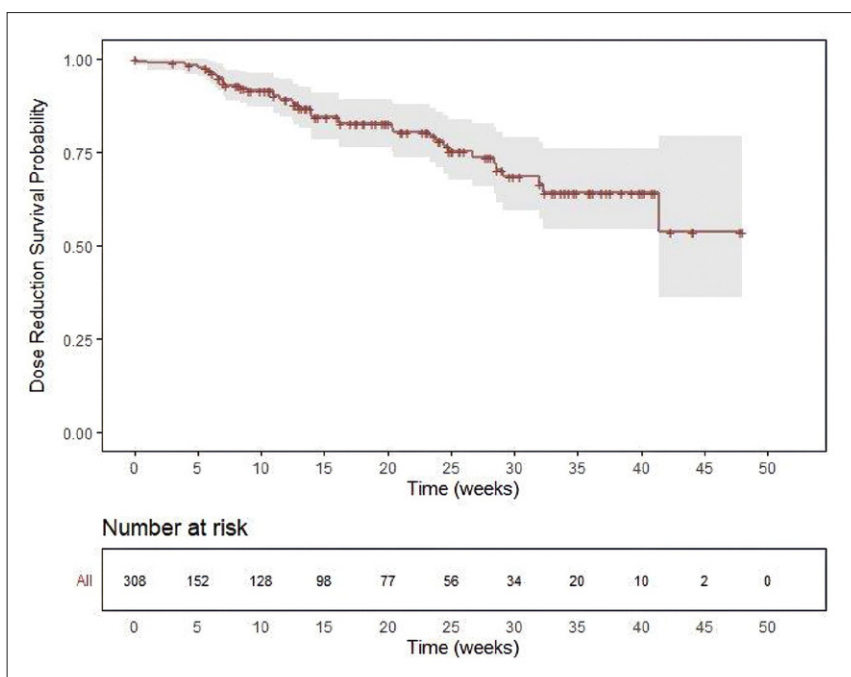
^g Verschil in kosten in 2023 versus 2024 van alle patiënten.

TOEPASSING VAN DOSISREDUCTIE

Patiënten met een lage ziekte activiteit voor een langere periode kwamen in aanmerking voor dosisreductie. Een Psoriasis Area and Severity Index (PASI) en Dermatology Life Quality Index (DLQI) score van minder dan 5 voor minimaal 6 maanden werd hiervoor als richtlijn gebruikt, maar er was ook ruimte voor de mening van de behandelaar en patiënt. In totaal hadden 1217 patiënten met psoriasis die werden behandeld met adalimumab, etanercept of ustekinumab minimaal één uitgifte in 2023 en één in 2024. Van deze patiënten is er tijdens het GIDS-programma 25,1% (n=306/1217) gestart met dosisreductie (zie tabel). Van de patiënten die werden behandeld met adalimumab startte 29,1% (n=188/646) met dosisreductie, bij etanercept 18,0% (n=11/61) en bij ustekinumab 21,0% (n=107/510). Bij de meeste patiënten werd dosisreductie toegepast volgens de stappen die zijn vastgelegd in de nationale consensus (9), maar daarnaast viel op dat ook injectie-interval liggend tussen de stappen voorgesteld in deze consensus werden toegepast (figuur 2). Bij de patiënten die zijn gestart met dosisreductie tijdens het GIDS-programma is gekeken hoeveel patiënten er gedurende 2024 weer terug gingen naar een hogere dosering. Om rekening te houden met het tijdstip



Figuur 2. Doseringen van patiënten die zijn gestart met dosisreductie van adalimumab, etanercept of ustekinumab vóór en bij de start van dosisreductie en de laatste dosering die bekend was in 2024, gevisualiseerd in een Sankey Diagram.



Figuur 3. Survival van dosisreductie gevisualiseerd in Kaplan Meier curve. Deze Kaplan-Meier curve laat zien hoeveel procent van de patiënten die zijn gestart met dosisreductie hun gereduceerde dosis hebben behouden (i.e. 'dose reduction survival probability') op elk tijdstip dat op de x-as is aangegeven. Iedere patiënt start dosisreductie in deze analyse op week 0 en op elk moment dat een patiënt stopt met dosisreductie daalt de grafiek. De data van een patiënt wordt meegenomen totdat deze stopt met dosisreductie. Wanneer de patiënt niet stopt met dosisreductie wordt de data van een patiënt meegenomen tot aan het einde van de follow-up. Het einde van een follow-up van een patiënt is te zien door het + teken op de curve. Door de tijd heen zijn er dus steeds minder patiënten die worden meegenomen in de analyses. Het aantal patiënten dat nog wel wordt meegenomen wordt weergegeven als 'number at risk'.

waarop de dosisreductie werd gestopt en de verschillen in follow-up duur van patiënten na dosisreductie, is gebruik gemaakt van een Kaplan-Meier analyse. Volgens deze analyse was de survival rate van dosisreductie (i.e. het aantal patiënten dat nog steeds een gereduceerde dosis gebruikt op een bepaald tijdstip) 89,89,2% op 12 weken, 77,9% op 24 weken en 53,5% op 48 weken na start van dosisreductie (figuur 3).

KOSTENBESPARING

Om de kostenbesparing die dosisreductie tijdens het GIDS-programma opleverde te berekenen, werd gekeken naar het verschil in kosten van de behandelingen tussen 2023 en 2024. Hiervoor werden de gegevens geanalyseerd van de patiënten die in 2024 zijn gestart met dosisreductie. Bij deze berekening is rekening gehouden met de duur waarin patiënten een specifieke dosering gebruikten, inclusief eventuele terugkeer naar een eerder (korter) injectie-interval. Voor de kosten werden prijzen uit 2024 gebruikt volgens Medicijnkosten.nl. Op basis hiervan werd over alle UMC's gezamenlijk een besparing van ruim 325.000 euro vastgesteld (tabel 1).

Deze berekening weerspiegelt de directe opbrengst van het toepassen van dosisreductie. Hierbij is echter geen rekening gehouden met andere factoren, zoals patiënten bij wie de dosering juist is verhoogd. Daarom zijn aanvullend voor alle patiënten met gegevens over 2023 en 2024 de totale geneesmiddelkosten vóór en tijdens het GIDS-programma (2023 versus 2024) vergeleken. Ook in deze bredere analyse werd een kostenbesparing gevonden van bijna 210.000 euro.

ERVARINGEN GIDS-PROGRAMMA

Om de ervaringen van zorgprofessionals met het toepassen van dosisreductie als onderdeel van het GIDS-programma te evalueren, werd een korte vragenlijst verspreid onder zorgverleners die direct bij dit programma betrokken waren. De vragenlijst werd ingevuld door zes dermatologen, twee dermatologen in opleiding, twee arts-onderzoekers, en één physician assistent. Uit de resultaten kwam naar voren dat beperkte personele capaciteit, tijdsdruk en angst van patiënten voor toename van psoriasis als de belangrijkste belemmeringen werden ervaren. Daarentegen werden de beschikbaarheid van een helder protocol en adequate educatie van patiënten genoemd als belangrijke factoren die het toepassen van dosisreductie juist bevorderde. Daarnaast gaven de zorgprofessionals aan dat het GIDS-programma heeft bijgedragen aan een grotere bekendheid en meer kennis over dosisreductie in de klinische praktijk.

BEPERKINGEN VAN DIT ONDERZOEK

Deze studie kent enkele beperkingen. Ten eerste is gebruikgemaakt van uitgiftedata van de apotheek, die mogelijk niet volledig overeenkomen met het daadwerkelijke gebruik of tussentijdse dosisaanpassingen na mondelinge afspraken tussen arts en patiënt. Daarnaast is alleen de toepassing van dosisreductie gedurende 2024 geanalyseerd. In sommige centra kwam de implementatie pas geleidelijk op gang en startten patiënten later in het jaar met dosisreductie. Hierdoor is het effect van wanneer dosisreductie zou worden toegepast bij alle potentiële deelnemers gedurende een volledig jaar nog niet zichtbaar,

en zou de werkelijke kostenbesparing waarschijnlijk groter zijn dan in deze analyses wordt weergegeven. De kostenbesparing door dosisreductie in dit cohort blijft ook groeien, omdat naar verwachting veel patiënten de komende jaren ook een gereduceerde dosis zal blijven gebruiken. Anderzijds zal bij de centra waar in 2023 dosisreductie al wel meer werd toegepast het besparingspotentieel juist kleiner zijn geweest, omdat daar in 2023 al veel bespaard werd.

We zagen dat centra waar een arts-onderzoeker of verpleegkundige dit project kon ondersteunen, relatief meer dosisreductie werd toegepast. Een andere beperking is dat uitgiftedata geen informatie bevatten over de ziekteactiviteit van de patiënten. Hierdoor kon alleen worden gekeken naar hoeveel patiënten waren gestart met dosisreductie ten opzichte van het totaal aantal patiënten met psoriasis op deze middelen, en niet ten opzichte van het aantal patiënten dat daadwerkelijk in aanmerking kwam voor dosisreductie vanwege een lage ziekteactiviteit. Ook kon hierdoor niet worden onderzocht wat het effect van dosisreductie op de ziekteactiviteit was. We weten echter uit eerder onderzoek dat zowel de ziekteactiviteit als de kwaliteit van leven op lange termijn stabiel blijft bij patiënten die zijn gestart met dosisreductie. [2,4] Verder zijn voor deze analyse openbare prijzen gebruikt, terwijl de daadwerkelijke inkooprijzen voor ziekenhuizen hiervan kunnen afwijken. Door beperkte prijstransparantie kunnen exacte besparingen niet worden berekend en berusten deze berekeningen op schattingen.

TOEKOMST VAN DOSISREDUCTIE

In de toekomst liggen mooie kansen voor het verder implementeren van dosisreductie bij psoriasis. Dit GIDS-programma was primair gericht op UMC's. In perifere ziekenhuizen wordt echter een groot deel van de potentiële doelgroep behandeld; patiënten met een mogelijk minder ernstige vorm van psoriasis, waardoor dosisreductie juist voor hen goed toepasbaar kan zijn. Sinds november 2024 is een module voor dosisreductie via intervalverlenging van adalimumab, etanercept en ustekinumab opgenomen in de Nederlandse richtlijn Psoriasis. [9] Hiermee zal dosisreductie naar verwachting steeds meer onderdeel worden van de dagelijkse praktijk, ook buiten de UMC's.

Daarnaast wordt momenteel onderzoek gedaan naar de veiligheid en effectiviteit van dosisreductie bij nieuwere biologics, waaronder IL-17- en IL-23-remmers. [10] Toepassing van dosisreductie bij deze middelen kan een aanzienlijke kostenbesparing opleveren, mede doordat hiervoor nog geen biosimilars beschikbaar zijn. Het is belangrijk om in acht te nemen dat zowel uit dit project als de eerder uitgevoerde pilotimplementatiestudie naar voren kwam dat aanvullende ondersteuning en voorlichting noodzakelijk zijn voor een succesvolle implementatie van dosisreductie. [8] Eén verantwoordelijke persoon per centrum die ondersteunt bij het screenen van geschikte patiënten, zorgt voor reminders in het elektronisch patiëntendossier en zorgt voor de scholing van artsen zou hiervoor een uitkomst zijn. Daarnaast zou het helpen om patiënten bij start van een biologic al te informeren over de mogelijkheid van dosisreductie en de bijbehorende injectie-intervallen in een later stadium van de behandeling. Met dergelijke ondersteu-

ning en scholing van zal zowel arts als patiënt zou dosisreductie landelijk en voor alle biologics succesvol geïmplementeerd kunnen worden, wat zal leiden tot een significante daling van zorgkosten, en minder onnodige blootstelling van patiënten aan deze geneesmiddelen. De bevindingen van deze studie kunnen ook van toepassing zijn op het toepassen van dosisreductie bij dure geneesmiddelen voor andere dermatologische aandoeningen. [11,12]

LEERPUNTEN

- Het gericht stimuleren van de toepassing van dosisreductie via het GIDS-programma draagt bij aan een versnelde implementatie.
- Het in de dagelijkse praktijk inpassen van dosisreductie van adalimumab, etanercept en ustekinumab bij patiënten met psoriasis met lage ziekteactiviteit kan leiden tot substantiële kostenbesparingen en reduceert onnodige blootstelling aan medicatie.
- De toekomst biedt perspectief voor een bredere toepassing van dosisreductie van de nieuwe generatie biologics, en buiten de UMC's.

TREFWOORDEN

Psoriasis – biologics – dosisreductie – kostenbesparing – implementatie

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. 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 Dermatol.* 2020;156(4):393-400.
2. Atalay S, van den Reek J, Groenewoud JMM, van de Kerkhof PCM, Kievit W, de Jong E. Two-year follow-up of a dose reduction strategy trial of biologics adalimumab, etanercept, and ustekinumab in psoriasis patients in daily practice. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(3):1591-7.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. NFU. Projecten en initiatieven dure geneesmiddelen [Available from: <https://www.nfu.nl/themas/bestendig-zorgstelsel/dure-medicijnen/projecten-en-initiatieven-dure-geneesmiddelen>].
9. NVDV. Psoriasis - Dosisreductie van biologics. 2024.
10. 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.
11. Spekhorst LS, Boesjes CM, Loman L, Zuithoff NPA, Bakker DS, Kamphuis E, et al. Successful tapering of dupilumab in patients with atopic dermatitis with low disease activity: a large pragmatic daily practice study from the BioDay registry. *Br J Dermatol.* 2023;189(3):327-35.
12. DUPI REDUCE trial (DUPILumab dose REDUction in patients with controlled atopic Eczema): a multicenter, low-intervention, non-inferiority randomized controlled trial, embedded in the TREAT NL registry. [Available from: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504171-24-00?lang=en>].

CORRESPONDENTIEADRES

Liana Barenbrug

E-mail: Liana.barenbrug@radboudumc.nl