



Terugblik en toekomst inflammatoire dermatologie

Elke de Jong

Er was eens... 25 jaar geleden, een afdeling voor patiënten met huidaandoeningen met 30 bedden in het ziekenhuis (afbeelding 1). De patiënten waren vaak langdurig opgenomen (4-6 weken) en werden behandeld met therapie die arbeids- en tijdsintensief was. De afdeling beschikte over een grote koffiekamer, een nog grotere ruimte voor activiteitenbegeleiding, met een begeleider. Patiënten konden gaan wandelen, en bij de Vierdaagse van Nijmegen, op de St. Annastraat de intocht bekijken. In het weekend mochten mensen soms naar huis. In het hele land bestonden vele van deze grote of kleinere opnameafdelingen. Het behandelarsenaal bestond uit lokale therapie, lichttherapie, en orale geneesmiddelen met een vrij brede werking.

In 2005 werden de eerste 'getargete' medicijnen geïntroduceerd in de dermatologie bij patiënten met psoriasis. De dermatologische community was wat huiverig, met name voor bijwerkingen, zoals de mogelijk grotere kans op het ontwikkelen van huidmaligniteiten, zoals toen recent was gebleken bij de combinatie van veelvuldig PUVA met daarbij of daarna behandeling met ciclosporine. Patiënten vreesden

juist, gewend als zij waren dat een behandeling op een gegeven moment minder of geen effect meer had, dat ook deze nieuwe medicijnen slechts tijdelijk zouden werken of veel bijwerkingen zouden hebben. Veel van de patiënten hadden al langdurig psoriasis en een uitgebreide voorgeschiedenis van behandelingen.



Afbeelding 1. De Dr. Veegerkliniek in Nijmegen, ontworpen in 1914.

Dermatoloog, Hoogleraar Inflammatoire huidziekten, Expertisecentrum voor Psoriasis en Kinderpsoriasis, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

In de reumatologie werd rond 2000, de eerste biologic infliximab i.v. geïntroduceerd voor mensen met reumatoïde artritis, een tumor necrosis factor alfa (TNF α) remmer met heel goed effect. Daarna volgde dermatologie, met etanercept en infliximab als de eerste biologics voor mensen met psoriasis. Het effect van de behandeling was revolutionair. Het bereiken van een PASI score van 0, langdurig, was ongekend. Er waren patiënten in gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs), die na het stoppen van de trial zonder medicatie een jaar vrij van psoriasis waren. Behandeldoelen werden gedefinieerd als PASI50 respons, met goede kwaliteit van leven. Bij een PASI50 met slechte kwaliteit van leven werd geadviseerd te switchen naar een andere therapie. [1] Maar de introductie van nog effectievere biologics, met name met de later geïntroduceerde TNF α remmers, interleukine (IL)17 remmers en IL(12)23 remmers, bleek te kunnen leiden tot nog betere resultaten, zoals PASI75, PASI90 en PASI100 in gerandomiseerde trials. De impact op patiënten was enorm. De behandelingen konden lang met goed effect worden voortgezet en de bijwerkingen op korte termijn bleken beperkt. De tevredenheid met de behandelingen en kwaliteit van leven van mensen met psoriasis waren erg goed voor een groot deel van de patiënten. Klinische opnames waren zelden meer nodig. Inmiddels bestaat het behandelarsenaal voor psoriasis met deze doelgerichte medicatie uit 14 middelen voor volwassenen en 5 middelen voor kinderen (geïntroduceerd sinds 2009).

In 2014 kwam de Europese goedkeuring voor de biologic omalizumab (anti-IgE) voor chronische spontane urticaria (CSU) tot stand. Bijzonder was dat de behandeling met omalizumab soms tijdelijk onderbroken of zelfs gestopt kon worden bij patiënten waarbij de CSU langere tijd rustig waren.

Behandelingen met biologics zijn sinds 2015 ook geïntroduceerd voor patiënten met hidradenitis suppurativa, waarvoor

de TNF α remmers adalimumab en infliximab, en later de IL23/23 remmer ustekinumab en de IL17 remmers secukinumab en bimekizumab beschikbaar kwamen. Voor deze patiënten met een zeer grote negatieve invloed op kwaliteit van leven is de behandeling met medicatie alleen niet altijd voldoende gebleken, en is chirurgische behandeling een zeer belangrijke component van de behandeling.

Een nieuwe golf kwam in 2017 met de langverwachte registratie van dupilumab voor patiënten met atopisch eczeem, een IL4/IL13 remmer, waarna nog 2 biologics (tralokinumab en lebrikizumab) en 3 Janus-kinase (JAK) remmers (baricitinib, upadacitinib en abrocitinib) beschikbaar kwamen. Voor kinderen volgde de registratie sinds 2020. Het behandelandschap veranderde hiermee opnieuw substantieel. Ook deze middelen paarden hoge effectiviteit aan grote veiligheid. De tevredenheid van patiënten met de behandelingen en kwaliteit van leven verbeterden ook fundamenteel. De opname van deze medicatie ging snel, er was inmiddels steeds meer vertrouwen in en ervaring met doelgerichte medicatie.

Sinds 2022 kwam ook nieuwe medicatie beschikbaar voor patiënten met alopecia areata, in de vorm van twee JAK remmers (baricitinib en ritlecitinib). Hiermee wordt ook een beter toekomstbeeld verwacht voor kinderen en volwassenen met deze aandoening, die ten onrechte soms als een cosmetisch probleem wordt gecategoriseerd maar vaak veel lichamelijke en psychische klachten met zicht meebrengt. Sinds 2023 is ook de JAK remmer ruxolitinib in crème in Europa goedgekeurd voor vitiligo. Deze toepassing van een JAK remmer in topicale vorm is uniek in de dermatologie en veelbelovend. Ook voor zeldzamere chronische indicaties zijn doelgerichte medicijnen beschikbaar en geregistreerd zoals rituximab bij pemfigus vulgaris (sinds 2019) en anti-IL36 voor gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis opvlammingen (sinds 2023).



Figuur. Registries in Nederland



'Freedom from disease'

Sinds de introductie van biologics voor de behandeling van psoriasis, zijn er voor bijna alle bovengenoemde inflammatoire dermatosen registries opgericht in Nederland en Europa, die real-world data (RWE) verzamelen over diverse aspecten van de behandeling, zoals effectiviteit, veiligheid, patiëntgerapporteerde uitkomsten, werk en maatschappelijk functioneren, drug survival en kosten [zie figuur]. Het doel van deze onderzoeksinitiatieven was om inzicht te krijgen in de resultaten van deze nieuwe therapieën in de klinische praktijk. In tegenstelling tot de gecontroleerde omgevingen van RCT's, omvatte de onderzochte populatie in registries patiënten die ook andere comorbiditeiten hadden, gelijktijdig comedicatie gebruikten of bijvoorbeeld ouder waren dan de deelnemers in RCT's. In deze registries werken vaak collega's van perifere en academische centra samen om data te verzamelen en te leren van de bevindingen. Door de data van deze registries wordt een toenemende hoeveelheid real-world evidence (RWE) verzameld, die zich steeds meer ontwikkelt tot een continuüm met de RCT's. Tussenschakels in dit proces vormen de zogenaamde pragmatische gerandomiseerde studies, die zowel delen van de methodologie van RCT's als die van RWE integreren. Deze studies hebben aangetoond dat de nieuwste behandelingen zeer effectief en veelal veilig zijn, en dat patiënten het effect en de veiligheid van deze behandelingen hoog waarderen. Een belangrijke ontwikkeling is ook het tot stand komen van harmonisatie van outcome measures, wat ervoor zorgt dat de goede parameters worden gekozen en dat onderzoeken uit verschillende trials en registries met elkaar vergeleken kunnen worden. [2]

Deze nieuwe ontwikkelingen brengen ook problemen met zich mee, zoals de betaalbaarheid en toegankelijkheid van deze zorg. Door het ministerie van VWS zijn diverse gremia in het leven geroepen om de kosten te beheersen. De beroepsgroep speelt daarbij een rol, maar vooral ook het Zorginstituut

Nederland (ZIN), en de sluisprocedures die adviseren over de vergoeding van de medicatie samen met de Nederlands Zorg Autoriteit (NZA). De verzekeraars zijn hier via het CieBAG (Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen) bij betrokken. De goedkeuring van de vergoeding is nodig voordat het middel in de praktijk kan worden toegepast, wat soms tot aanzienlijke vertraging kan leiden. De patiëntenverenigingen worden steeds belangrijker, hun stem is belangrijk in besluiten, en in hun deelname aan wetenschappelijk onderzoek via patiënt partners die steeds vaker daar specifiek voor zijn opgeleid. Ook schrijven zij (inter)nationale publicaties, werken mee aan richtlijnen en aanvragen voor wetenschappelijk onderzoek. Het is belangrijk dat de stem van de mensen met een huid-aandoening steeds meer mee gaat tellen in allerlei lagen van besluitvorming.

De kosten van de nieuwste behandelingen zijn hoog. (Inter)nationaal dragen we bij aan betaalbaarheid van deze zorg door initiatieven voor gepast gebruik van medicatie, waarbij onnodige expositie aan medicatie kan worden voorkomen en kosten worden bespaard, terwijl de patiënten wel de medicatie kunnen krijgen die zij nodig hebben. [3-5] Ook het gebruik van biosimilars heeft de therapiekosten aanzienlijk vermindert. Dat laat niet onverlet dat wij in de dermatologie in Nederland pas laat in het beloop van inflammatoire aandoeningen met de doelgerichte medicatie beginnen, en deze tijd wordt maar langzaam korter. Dat is zichtbaar in de tijd van diagnose tot start van een doelgerichte medicatie, die in Nederland bijvoorbeeld bij psoriasispatiënten nog steeds rond 16 jaar ligt.

De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) speelt een belangrijke rol in al deze processen. Door het vaststellen van de kennisagenda 2025 zijn 10 kennisvragen geformuleerd die belangrijk zijn voor huidig en toekomstig onderzoek (NVDV Kennisagenda 2025).

pdf). Subsidieaanvragen die daarop gericht zijn kunnen meer kans maken op toekenning door de ondersteuning van de NVDV. Ook wordt de NVDV steeds vaker zelf gevraagd onderzoeksvoorstellen in te dienen, samen met dermatologen en onderzoekers. Voorbeelden daarvan zijn de projecten 'Zorg op afstand' wat uitgemond is in modules over deze zorg in de richtlijnen psoriasis en eczeem, en de nieuwe 'Less is More' projecten over het weglaten van onnodig routineonderzoek, zoals sommige labcontroles, bij systemische medicatie.

Ondanks dat er al veel bereikt is, zijn we er nog niet. Er zijn er nog veel patiënten met ziekten waarin een *unmet need* is, zoals ook geformuleerd in de wetenschapsagenda. In de toekomst zal er nog meer kennis van de pathogenese en immunologische processen van inflammatoire aandoeningen komen. Door de doelgerichte medicatie leren we namelijk weer meer over het immuunsysteem zelf. De komst van orale biologics zal de behandeling van patiënten met ernstige inflammatoire huidaandoeningen mogelijk nog verder verbeteren. Het zoe-

ken naar eventuele biomarkers voor de beste therapiekeuze voor een individuele patiënt blijft nog steeds een belangrijke vraag. Daarvoor wordt in het Nederlandse NGID consortium (Next Generation ImmunoDermatology, Home - NGID door alle dermatologische academische centra samengewerkt, en worden trials gestart met multi-omics analyses voor chronische urticaria, eczeem, psoriasis, hidradenitis suppurativa, cutane lupus erythematoses en cutaan T-cel lymfoom, die mogelijk nieuwe aanknopingspunten en hypothesen kunnen genereren. [6] Een belangrijke onderzoeksvraag is ook of de chroniciteit van inflammatoire huidziekten, die vaak niet alleen de huid betreffen maar ook andere organen, voorkomen kan worden door vroegere behandeling of het gebruik van nog betere medicatie. Ook het voorkomen van een ernstiger beloop door bijvoorbeeld life style interventies en preventie verdient nog veel aandacht. Wat momenteel als onbereikbaar wordt beschouwd, kan door voortschrijdend wetenschappelijk inzicht, innovatie en samenwerking in de toekomst mogelijk alsnog worden gerealiseerd.

SAMENVATTING

De komst van de specifieke doelgerichte geneesmiddelen voor ontstekingsziekten van de huid heeft een revolutie teweeggebracht voor een grote groep mensen met chronische inflammatoire dermatosen. De impact op patiënten, behandelaren, gezondheidszorg en wetenschap is zeer groot gebleken. In dit artikel wordt teruggekeken naar de zorg in het verleden, de grote impact van de ontwikkelingen tot nu toe en de mogelijkheden voor de toekomst.

TREFWOORDEN

Psoriasis – eczeem – hidradenitis – urticaria – areata – vitiligo – blaarziekten.

KEYWORDS

Psoriasis - atopic dermatitis – urticaria – hidradenitis – areata – vitiligo - bullous diseases.

LITERATUUR

1. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38:1251–80.
2. Grinich EE, Schmitt J, Kuster D, Spuls PI, et al. Standardized reporting of the Eczema Area and Severity Index (EASI) and the Patient-Oriented Eczema Measure (POEM): a recommendation by the Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) Initiative. *Br J Dermatol.* 2018 Aug;179(2):540–541. doi: 10.1111/bjd.16732.
3. Atalay S, van den Reek JMPA, den Broeder AA, et al. Comparison of tightly controlled dose reduction of biologics with usual care for patients with psoriasis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020 Apr 1;156(4):393–400.
4. Spekhorst LS, Boesjes CM, Loman L, 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 Aug 24;189(3):327–335.
5. Soegiharto R, Alizadeh Aghdam M, Sørensen JA, et al. Multinational drug survival study of omalizumab in patients with chronic urticaria and potential predictors for discontinuation. *JAMA Dermatol.* 2024 Sep 1;160(9):927–935.
6. Koster NG, van den Reek JMPA, de Jong EMGJ, et al. Multi-omics profiling of chronic, immune-mediated inflammatory skin diseases: Study protocol for 4 the nationwide, prospective biomarker study SKINERGY in the Netherlands 5 Running title Biomarkers in Inflammatory Skin Disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2026, jan, in press.

CORRESPONDENTIEADRES

Elke de Jong

E-mail: Elke.deJong@radboudumc.nl