

Multidisciplinaire evidence based richtlijn psoriasis 2017

P.P.M. van Lümig, G.E. van der Kraaij, Ph.I. Spuls *

De richtlijn Psoriasis van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is herzien in de periode 2015-2017. De update heeft betrekking op de hoofdstukken Methotrexaat, Fumaraten, Biologics, Kinderen, Serumspiegel- en antistofbepaling en Kwaliteit van leven. Nieuw toegevoegd zijn de hoofdstukken Secukinumab, Apremilast, Keuze van behandeling, Combinatietherapie, Artritis psoriatica en Zwangerschap bij biologics. De update 2017 is deels gebaseerd op de NVDV richtlijn Psoriasis 2011 (1), European Dermatology Forum (EDF) richtlijn Psoriasis 2015 (2) en een nieuwe search en analyse door de 25 werkgroepleden. Dit artikel is grotendeels gebaseerd op de richtlijn psoriasis 2017 en licht de belangrijkste wijzigingen toe.

Introductie

Psoriasis is een chronische huidziekte die zich op verschillende manieren kan uiten. De meeste voorkomende vorm van psoriasis is plaque psoriasis (ook wel psoriasis vulgaris genoemd) met scherp omschreven roodschilderende plekken op de voorkeursplaatsen, zoals de strekzijde van de ellebogen en de knieën, het behaarde hoofd, de navel en de onderrug. Andere vormen van psoriasis zijn bijvoorbeeld psoriasis guttata en psoriasis pustulosa.

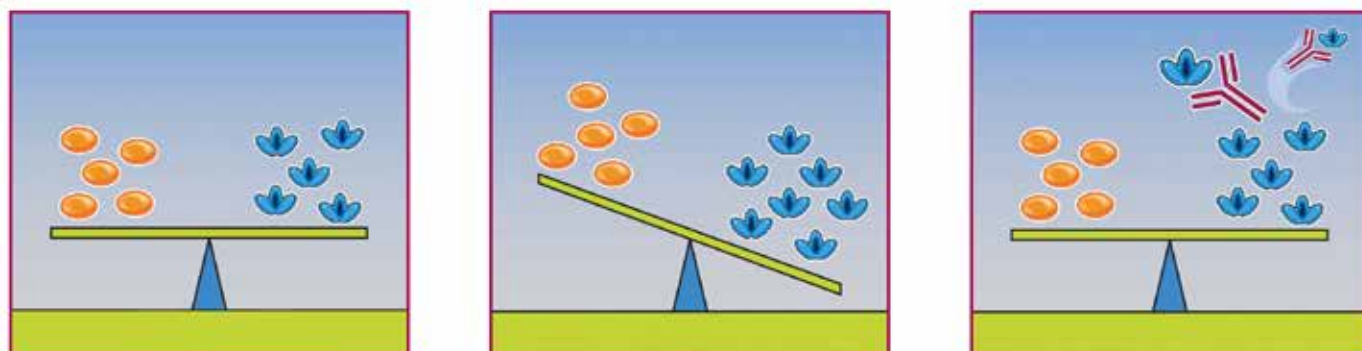
Milde psoriasis wordt meestal behandeld met lokale therapieën in de vorm van een zalf of een crème, zoals vitamine D₃ analogen, hormoonzalven, calcineurineremmers, koolteer, ditanol of een combinatie hiervan. Indien deze behandelingen onvoldoende werkzaam zijn of de psoriasis te uitgebreid is, kan gekozen worden voor lichttherapie (tegenwoordig meestal alleen nog smalspectrum UVB lichttherapie). Hierbij wordt de patiënt gedurende meestal enkele maanden meerdere keren per week belicht in een lichtcabine.

Patiënten met matige tot ernstige psoriasis kunnen naast

lokale therapieën ook behandeld worden met lichttherapie of een klassieke systemische therapie in tabletvorm (methotrexaat (ook intramusculair beschikbaar), ciclosporine, acitretine of fumaraten). In het geval van onvoldoende effectiviteit of bijwerkingen, of als er redenen zijn om deze behandelingen niet te gebruiken, kan onder bepaalde voorwaarden overgegaan worden op behandeling met een biologic.

Biologics zijn medicijnen die door middel van injecties of soms via een infuus worden toegediend. Biologics worden ook ingezet bij de behandeling van andere ontstekingsziekten, zoals bijvoorbeeld reumatoïde artritis of de ziekte van Crohn. Biologics binden aan bepaalde ontstekings-eiwitten (cytokines), waardoor de werking van deze eiwitten geblokkeerd wordt.

In de normale situatie is er een balans tussen ontstekingstimulerende en ontstekingsremmende cytokines. Bij psoriasis is deze balans verstoord. Biologics kunnen deze verstoorde balans herstellen, door het te veel aan ontstekingstimulerende cytokines weg te vangen (figuur 1).



Figuur 1. Verstoorde balans

Tabel 1. Toedieningsfrequentie

Medicijn	Toedieningsvorm	Frequentie (onderhoudsbehandeling)	Laboratorium controles nodig?
etanercept	injectie	1 x per week	ja
infiximab	infuus	1 x per 8 weken	ja
adalimumab	injectie	1 x per 2 weken	ja
ustekinumab	injectie	1 x per 3 maanden	ja
secukinumab	injectie	1 x per maand	ja
apremilast	tablet	2 x per dag	nee, alleen zo nodig

Ontstekingstimulerende cytokines die in verhoogde mate voorkomen bij psoriasis en een belangrijk aangrijpingspunt vormen voor behandeling met biologics, zijn onder andere tumor-necrosis-factor-alpha (afgekort als TNF-alpha), interleukine-12 (afgekort als IL-12), IL-23 en IL-17. Het productieproces van biologics is complex. Biologics hebben gezorgd voor een revolutionaire verbetering van de behandeling van matige tot ernstige psoriasis. De behandeling met deze middelen is echter wel kostbaar.

De biologics die beschikbaar zijn voor de behandeling van psoriasis, zijn de TNF- α blokkers etanercept, adalimumab en infiximab, de IL-12 en IL-23 remmer ustekinumab en de IL-17 remmers secukinumab en ixekizumab. Ixekizumab was ten tijde van de aanvang van de update van de richtlijn nog niet op de markt en is daarom (nog) niet opgenomen in de richtlijn.

Maar er is meer nieuws onder de zon. Sinds 2015 is apremilast op de markt, een medicijn dat behoort tot de groep van de 'small molecules'. Dit zijn medicijnen in tabletvorm, die een ontstekingsremmende werking hebben door heel gericht bepaalde processen in de ontstekingscellen die een rol spelen in het ontstaan van psoriasis te remmen.

Keuze voor behandeling bij patiënten met psoriasis

De arts en de patiënt maken samen steeds weer (psoriasis is vaak een levenslange ziekte) een keuze voor de best passende behandeling. Deze keuze hangt af van vele factoren. Patiëntgerelateerde factoren die een rol kunnen spelen zijn leeftijd, geslacht, overige aandoeningen (comorbiditeit), overige medicatie (co-medicatie), voorafgaande behandelingen, de psychosociale invloed van de psoriasis op de patiënt en de therapietrouw. Zo kunnen bijvoorbeeld een zwangerschapswens of de beperkingen die iemand ondervindt bij het volgen van een opleiding of de uitoefening van een beroep meespelen. Voorbeelden van comorbiditeiten zijn overgewicht, diabetes mellitus, de ziekte van Crohn, artritis psoriatica, hypertensie, leveraandoeningen, depressie en een verhoogd risico op hart- en vaat-aandoeningen. En wanneer een patiënt een bijwerking

had van een bepaald middel of geen effect, kan dat een reden zijn om daarna een middel met een ander werkingsmechanisme te kiezen. Ook het risicoprofiel dat de patiënt heeft opgebouwd door voorafgaande behandelingen, zoals bijvoorbeeld een verhoogd risico op huidkanker na lichttherapie, kan meewegen bij de keuze.

Kenmerken van de psoriasis die belangrijk zijn bij het maken van een keuze voor een bepaalde behandeling zijn het type psoriasis, de ernst en uitgebreidheid, het (uitblijven van) effect tijdens voorafgaande behandelingen, de lokalisatie op het lichaam en het wel of niet aanwezig zijn van artritis psoriatica.

Kenmerken van de behandeling zijn onder andere het werkingsmechanisme, de toedieningswijze (zalf/crème, tabletvorm, injectie of infuus), toedieningsfrequentie (tabel 1), korte en langetermijneffectiviteit (snelheid van effect, mate van effect, impact op de verbetering van de kwaliteit van leven) en korte en lange termijn veiligheid (aard, ernst en (on)omkeerbaarheid van bijwerkingen zoals bijvoorbeeld infecties, maligniteiten en hart- en vaat-aandoeningen), beschikbaarheid van de behandeling en de kosten. Verschillende aspecten van de behandelingen worden vergeleken in de keuzematrix van de richtlijn.

Of patiënten in aanmerking komen voor behandeling met biologics is afhankelijk van de ernst van de psoriasis, effect van eerdere behandelingen, bijwerkingen van eerdere behandelingen en contra-indicaties. De ernst van de psoriasis wordt uitgedrukt met een huidscore, de PASI (Psoriasis Area and Severity Index) (3). Er is sprake van een matige tot ernstige psoriasis wanneer de PASI score hoger is dan 10.

De richtlijnwerkgroep psoriasis is van mening dat biologics verantwoord ingezet moeten worden, mede gezien de hoge kosten, en raadt daarom aan om patiënten met matig tot ernstige psoriasis pas in aanmerking te laten komen voor behandeling met biologics en/of apremilast indien lichttherapie en een of meerdere klassieke systemische therapieën onvoldoende werkzaam of gecontra-indiceerd waren of de patiënt bijwerkingen had tijdens deze behandelingen.

Bij een zeer ernstige psoriasis, contra-indicaties en/of prognostisch ongunstige kenmerken kan van dit advies afgeweken worden.

Er lijken geen grote verschillen te zijn in het bijwerkingen-profiel van de biologics. Over het algemeen kan worden gezegd dat patiënten vatbaarder zijn voor infecties. Voordat er wordt gestart met een biologic wordt dan ook gescreend op ernstige onderliggende infecties (tbc, hepatitis B en C). Tijdens de behandeling vindt met enige regelmaat laboratoriumonderzoek plaats. Levend verzwakte vaccins mogen tijdens behandeling met biologics niet worden toegediend. In principe wordt het voor vrouwen afgeraden om zwanger te worden tijdens behandeling met biologics. Als het echt niet anders kan omdat de psoriasis te ernstig is, kan behandeling met etanercept worden overwogen. Mannen die behandeld worden met een biologic kunnen wel een partner zwanger maken.

Serumspiegel- en antistoffenbepaling

Bij een deel van de patiënten worden door het lichaam antistoffen gevormd als reactie op het binnendringen van lichaamsvreemd eiwit (de biologic). Antistoffen binden aan het medicijn, daar waar anders het ontstekings-eiwit bindt, bijvoorbeeld TNF- α . Doordat antistoffen aan de biologic binden op de plaats waar anders het ontstekings-eiwit bindt, kan het ontstekings-eiwit niet meer worden weggevangen en daalt de concentratie (serumspiegel) van de biologic in het bloed die wel nog ontstekings-eiwit kan binden. De serumspiegel in het bloed wordt niet alleen bepaald door de aan- of afwezigheid van antistoffen, maar ook door verschillende andere factoren, waaronder de activiteit van de psoriasis en de dosering van de biologic. Voor sommige biologics, waaronder adalimumab, is aangetoond dat er een duidelijke relatie bestaat tussen het effect van de biologic op de psoriasis en de hoogte van de serumspiegel (4). Het bepalen van de serumspiegel en antistoffen zouden in de toekomst belangrijk kunnen worden bij verbetering van de behandeling van psoriasis met biologics.

Biosimilars

Een biosimilar is 'een biologisch geneesmiddel dat vrijwel identiek is aan een ander biologisch geneesmiddel dat al is goedgekeurd voor gebruik'. Biosimilars leveren een aanzienlijke kostenbesparing op ten opzicht van de originele biologics. Er zijn inmiddels biosimilars beschikbaar voor infliximab en etanercept en de verwachting is dat er de komende jaren nog meer biosimilars op de markt zullen komen. Het standpunt van de Federatie Medisch Specialisten (FMS) en de NVDV t.a.v. het gebruik van biosimilars is als volgt: er zijn geen bezwaren om bij een patiënt die voor het eerst start met een biologic of gaat switchen van de ene biologic naar de andere, in plaats van

een biologic een biosimilar te geven. Het vervangen van een biologic door een biosimilar bij een patiënt die een goed effect heeft van de biologic wordt niet aanbevolen. De richtlijn beveelt aan om alle patiënten die behandeld worden met een biosimilar op te nemen in een database, om meer informatie te krijgen over de effectiviteit en de bijwerkingen van biosimilars.

Artritis psoriatica

Artritis psoriatica (PsA) is een chronische gewrichtsontsteking die kan voorkomen bij patiënten met psoriasis. Schattingen van hoeveel patiënten met psoriasis PsA hebben lopen uiteen van 4 tot 30% (5,6). PsA-patiënten hebben klachten van zwelling, pijn en warmte van een gewricht (met incidenteel roodheid), vaak gepaard met stijfheid die langer duurt dan een uur en verbeterend bij bewegen. PsA kan verschillende klinische presentaties hebben. De artritis (gewrichtsontsteking) kan zich uiten als een artritis van de wervelkolom en heiligbeengewrichten (SI-gewrichten) of als een artritis van de gewrichten in de armen en de benen. Verder kan PsA dactylitis en enthesitis veroorzaken. Een dactylitis is een ontsteking van een gehele vinger of teen. Doordat zowel pezen als gewrichten betrokken zijn bij de ontsteking zwelt de vinger of teen in zijn geheel op. Een dactylitis wordt daarom ook wel worstvinger of worststeen genoemd. Een enthesitis is een ontsteking van enthesis, de overgang van pees of ligamenten in bot. Vroege opsporing van artritis psoriatica is belangrijk, omdat de artritis kan leiden tot onomkeerbare gewrichtsschade. Daarom is het belangrijk om alert te zijn op tekenen van PsA bij een patiënt met psoriasis (spontane aanhoudende zwelling, pijn en warmte of stijfheid van één of meerdere gewrichten, nabijgelegen ligamenten en pezen of chronische rugklachten die ten minste drie maanden dagelijks aanwezig zijn en ontstaan voor het 45^e levensjaar).

Kinderen

De behandeling van kinderen start met lokale therapie met bijvoorbeeld vitamine D₃ analogen, hormoonzalven, teerzalven of calcineurineremmers of een combinatie van deze. Indien deze behandeling onvoldoende effect heeft, kan overwogen worden om de patiënt te behandelen met ditranol zalf of crème in dagbehandeling. De richtlijn raadt aan om ditranol bij kinderen zeer sterk te overwegen alvorens te starten met UVB lichttherapie of systemische therapie in tabletvorm of met injecties. Dit heeft er mee te maken dat er nog geen onderzoek gedaan is naar de langetermijnveiligheid van UVB lichttherapie bij kinderen en er weinig onderzoek gedaan is naar behandeling met systemische therapieën bij kinderen. De biologics etanercept (vanaf 6 jaar), adalimumab (vanaf 4 jaar) en ustekinumab (vanaf 12 jaar) kunnen gebruikt worden voor de behandeling van psoriasis bij kinderen.

Gezien de beperkte beschikbare gegevens over veiligheid van biologics bij kinderen op de lange termijn moeten klassieke systemische therapieën (zoals bijvoorbeeld methotrexaat en fumaarzuur) eerst worden overwogen. Het wordt aanbevolen kinderen die met een biologic worden behandeld op te nemen in een (nationale) database, om meer informatie te krijgen over de effectiviteit en bijwerkingen van biologics bij kinderen.

Kwaliteit van leven

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (KvL) omvat het lichamelijk, psychisch en sociaal functioneren en welbevinden van patiënten. Psoriasis kan gepaard gaan met forse psychosociale klachten en een negatieve impact op de KvL, vergelijkbaar met de KvL van mensen die lijden aan aandoeningen als kanker, diabetes en depressie (7). Omdat stigmatisering veel voorkomt bij patiënten met psoriasis, wordt aanbevolen expliciet aandacht te besteden aan KvL. Dit kan mondeling of met vragenlijsten, zoals met de Dermatology Life Quality Index (DLQI) vragenlijst of de Skindex-29 vragenlijst.

Bij een vermoeden van (ernstige) psychische problematiek valt te overwegen om een patiënt te verwijzen naar een psycholoog of andere psychosociale hulpverlener.

Literatuur

1. Richtlijn psoriasis 2011, Utrecht: NVDV; 2011.
2. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. **European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC.** JEADV, 2015;29(12):2277-94.
3. Fredriksson T, Pettersson U. **Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid.** Dermatologica, 1978;157(4):238-44.
4. Hsu L, Armstrong AW. **Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response.** Expert review of clinical immunology, 2013;9(10):949-58.
5. Zachariae H. **Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy.** Am J Clin Dermatol, 2003;4(7):441-7.
6. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. **Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States.** Journal of the American Academy of Dermatology, 2005;53(4):573.
7. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. **Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases.** J Am Acad Dermatol, 1999;41(3 Pt 1):401-7.

* Mw. dr. P.P.M. van Lümig, AIOS dermatologie, Radboudumc, Nijmegen.

Mw. drs. G.E. van der Kraaij, arts-onderzoeker dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Prof. dr. Ph.I. Spuls, dermatoloog, afdeling dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam