

## BEHANDELING VAN PSORIASIS MET BIOLOGICALS

### WAT ZIJN BIOLOGICALS / BIOLOGICS ?

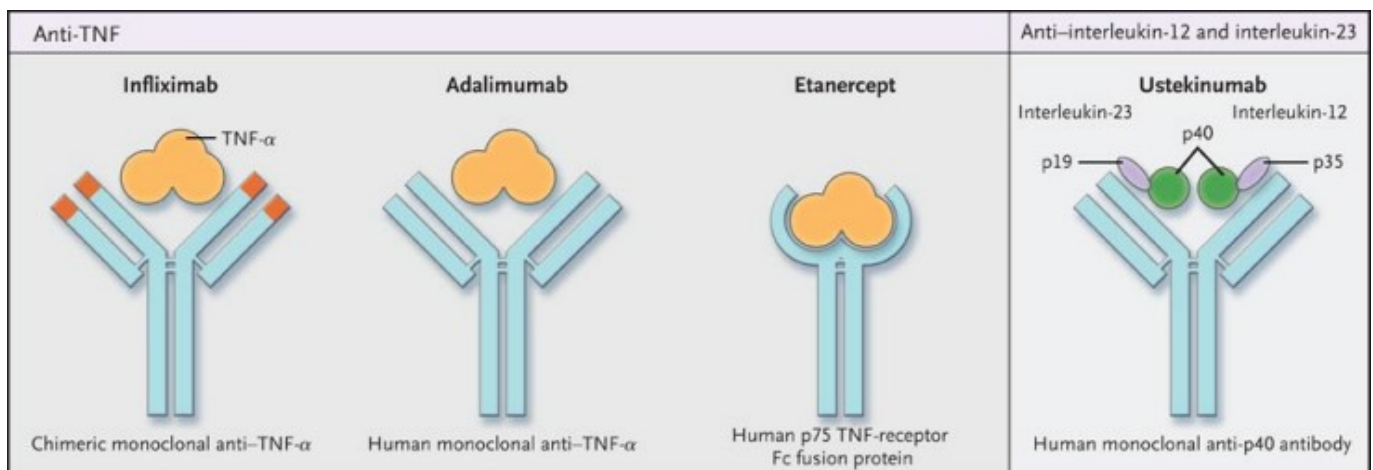
Biologicals of biologics zijn kunstmatig gemaakte eiwitten, die dezelfde structuur hebben als eiwitten die natuurlijk in ons lichaam voorkomen. De meeste van de biologicals die als geneesmiddel worden gebruikt zijn antistoffen, gericht tegen een natuurlijk voorkomend eiwit. Vaak is dat een eiwit dat een rol speelt bij het aan de gang houden van ontsteking in het lichaam. Doordat de kunstmatig gemaakte antistof bindt aan dit eiwit, wordt de ontsteking geremd.

Een voorbeeld: de biological **infiximab** (merknamen **Remicade**, **Remsima**, **Inflectra**) is een kunstmatig gemaakt antilichaam dat zich bindt aan het in het lichaam voorkomende stofje **TNF-alpha**. TNF-alpha is een eiwit dat een rol speelt in allerlei ontstekingsprocessen in het lichaam. Infiximab (**anti-TNF-alpha**) remt deze ontstekings-processen door zich te binden aan TNF-alpha.

TNF-alpha wordt in het lichaam aangemaakt door cellen die deel uitmaken van ons afweersysteem. Het komt daar vrij waar iets aan de hand is, bijvoorbeeld een infectie met bacteriën, of een ontsteking, of een beschadiging. Het vrijkomen van TNF-alpha versterkt de ontstekingsreactie: witte bloedlichaampjes (leukocyten) worden aangetrokken en geactiveerd en veroorzaken nog meer ontsteking. Er ontstaat hierdoor lokaal roodheid, warmte, zwelling, en pijn.

Deze ontstekingsreactie is een normaal mechanisme in het lichaam, bedoeld om bijvoorbeeld bacteriën op te ruimen. Maar er bestaan ziekten waarbij de ontstekingsreactie ongecontroleerd uit de hand loopt en schade veroorzaakt aan de omgevende weefsels. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij de ziekte van Crohn (ontsteking van de darm), reumatoïde artritis (ontsteking van de gewrichten), en psoriasis (ontsteking van de huid). Bij al deze aandoeningen kan de ontsteking worden geremd door infiximab (anti-TNF-alpha).

Naast de TNF-remmers zijn er ook nog andere biologicals, met andere aangrijpingspunten op de markt, en er komen er bijna elk jaar weer nieuwe bij. De eerste biological voor psoriasis was **Enbrel (etanercept)** (fusieproteïne van TNF receptor en IgG1). **Remicade (infiximab)** en **Humira (adalimumab)** (beiden anti-TNF-alfa) kwamen daarna. Sinds 2009 is ook **Stelara (ustekinumab)** (anti-IL12, anti-IL23) beschikbaar en sinds 2015 **Cosentyx (secukinumab)** (anti-IL-17A) en **Otezla (apremilast)** (geen biological, maar een fosfodiesterase E4-remmer, remt TNF- $\alpha$ , IL-23, IFN-alpha, en IFN-gamma). In de loop van 2016 werd ook **Taltz (ixekizumab)** (anti-IL-17A) toegelaten op de Nederlandse markt. In oktober 2017 kwam **Kyntheum (brodalimumab)** (anti-IL-17-RA) op de markt, en in 2018 **Tremfya (guselkumab)** (anti-IL23).



## WELKE BIOLOGICALS ZIJN ER ?

Er zijn op dit moment (2021) in Nederland 8 biologicals beschikbaar voor psoriasis (Otezla is geen biological):

Merksnaam	stofnaam	gericht tegen	toediening	hoe vaak
Enbrel	etanercept	TNF-alpha	injectie door patiënt zelf	2 x per week
Humira	adalimumab	TNF-alpha	injectie door patiënt zelf	1 x per 2 weken
Remicade, Remsima	infiximab	TNF-alpha	via infuus in een kliniek	1 x per 2 maanden
Stelara	ustekinumab	IL-12 en IL-23	injectie door patiënt zelf	1 x per 3 maanden
Cosentyx	secukinumab	IL-17A	injectie door patiënt zelf	1 x per 4 weken
Taltz	ixekizumab	IL-17A	injectie door patiënt zelf	1 x per 4 weken
Kyntheum	brodalumab	IL-17RA	injectie door patiënt zelf	1 x per 2 weken
Tremfya	guselkumab	IL-23	injectie door patiënt zelf	1 x per 8 weken
Otezla	apremilast	TNF- $\alpha$ , IL-23, IFN-alpha, IFN-gamma	tabletten	2 x daags 30 mg

De werking van de biologicals is behoorlijk ingewikkeld. Maar de kern van de zaak is dat ze de werking van eiwitten die ontsteking veroorzaken neutraliseren. De details worden hieronder uitgelegd.

### Humira (adalimumab)

Adalimumab is een kunstmatig gemaakt gehumaniseerd monoclaal antilichaam dat zich bindt aan TNF-alpha. Hierdoor worden allerlei ontstekingsprocessen in het lichaam geremd, waaronder psoriasis. Monoclaal betekent dat alle antistoffen van dezelfde soort zijn, identiek en allemaal gericht tegen 1 eiwit, in dit geval TNF-alpha. De Engels term is monoclonal antibody (mab), daarom eindigen al deze geneesmiddelenamen op mab. Gehumaniseerd betekent dat de samenstelling van het eiwit adalimumab zodanig is dat er geen verschil is met eiwitten die door het menselijk lichaam zelf worden gemaakt. Humira is verkrijgbaar in de vorm van injectie spuiten met daarin 40 mg adalimumab. Dit moet eens in de 2 weken worden toegediend door u zelf, in uw bovenbeen. Zie verder de folder over Humira.

### Enbrel (etanercept)

Ook etanercept bindt zich aan TNF-alpha en neutraliseert de werking daarvan. Etanercept is niet een antistof, maar een receptor eiwit. Daarom eindigt de geneesmiddelen naam op cept. Een receptor eiwit zit normaal vast aan de buitenkant van een cel die onderdeel uitmaakt van het afweersysteem. Zo is er ook een receptor waar TNF-alpha precies in past. Via deze receptor kan TNF-alpha de ontstekingscellen hun werk laten doen: zodra TNF-alpha zich bindt aan de receptor voor TNF-alpha op het celoppervlak, gebeurt er iets in die cel en wordt de cel actief. Door nu van buitenaf veel losse receptor eiwitten (etanercept) aan te bieden worden de TNF-alpha moleculen weggevangen. Enbrel is verkrijgbaar in injectiespuiten van 25 of 50 mg. Meestal wordt begonnen met 2 keer per week een injectie van 50 mg. Als het daar goed mee gaat, kan de hoeveelheid worden verlaagd naar 2 x per week 25 mg, of 1 keer per week 50 mg. Zie verder de folder over Enbrel.

### Remicade (infiximab)

Infiximab is ook een kunstmatig gemaakt monoclaal antilichaam dat zich bindt aan TNF-alpha. Hierdoor worden allerlei ontstekingsprocessen in het lichaam geremd, waaronder psoriasis. Het verschil met adalimumab is dat infiximab niet 100% gehumaniseerd is. Er zitten in het eiwit nog enkele kleine stukjes die niet helemaal overeenkomen met menselijk eiwit. Hierdoor is de kans op allergische reacties op infiximab iets groter dan bij adalimumab. Het andere grote verschil is dat adalimumab per injectie thuis kan worden toegediend, terwijl voor infiximab een infuus nodig is, en dus een bezoek aan het ziekenhuis of een infusie kliniek. De hoeveelheid infiximab die nodig is wordt berekend op grond van uw lichaamsgewicht. De meeste patiënten zullen 4 ampullen van 100 mg nodig hebben. Deze totale hoeveelheid van 400 mg wordt dan per infuus toegediend. Daarna moet u nog een uurtje blijven voor controle. Twee weken later krijgt u nog een keer een infuus. Weer 4 weken later (week 6) krijgt u de derde gift. Daarna is het om de 2 maanden. Zie verder de folder over infiximab.

### Stelara (ustekinumab)

Ustekinumab is ook een humaan monoklaal antilichaam. Het is niet gericht tegen TNF-alpha, maar tegen twee andere stoffen die een rol spelen in het ontstekingsproces bij psoriasis: interleukine 12 (IL-12) en interleukine 23 (IL-23). Door deze twee interleukinen te remmen, verbetert de psoriasis. Ustekinumab wordt toegediend per injectie, en u kunt dit zelf doen. De dosis is 45 mg (1 injectie met 0.5 ml ustekinumab). Na 4 weken moet dit worden herhaald. Daarna hoeft het maar eens in de 3 maanden te worden herhaald. Bij overgewicht (boven de 100 kg) moet de dubbele dosis worden gebruikt (2 spuitjes). Stelara wordt sinds 2009 volledig vergoed bij patiënten met

matige tot ernstige plaque psoriasis waarbij PUVA therapie, methotrexaat en ciclosporine niet effectief waren of moesten worden gestopt vanwege bijwerkingen. Zie verder de folder over Stelara.

### **Cosentyx (secukinumab)**

Secukinumab remt interleukine 17A (IL-17A). Interleukine 17A is ook een stof die een rol speelt in het ontstekingsproces bij psoriasis. Anti-IL-17A remt de ontsteking en vermindert psoriasis. Cosentyx (secukinumab) wordt gestart met een oplaadschema van 300 mg (2 spuiten van 150 mg) in week 0,1,2,3, en daarna wordt de dosering 300 mg eens in de 4 weken.

### **Taltz (ixekizumab)**

Ixekizumab remt interleukine 17A (IL-17A). Interleukine 17A is ook een stof die een rol speelt in het ontstekingsproces bij psoriasis. Anti-IL-17A remt de ontsteking en vermindert psoriasis. Taltz (ixekizumab) wordt gegeven in een oplaaddosering van 2 x 80 mg in week 0, 80 mg in week 2,4,6,8,10,12, en daarna 80 mg per 4 weken.

### **Kyntheum (brodalumab)**

Brodalumab is kunstmatig gemaakt humaan monoklonaal antilichaam dat bindt aan het eiwit interleukine 17 RA (IL-17RA). Hier worden verschillende signaal eiwitten die een rol spelen in het ontstekingsproces bij psoriasis geremd, zoals IL-17A, IL-17F, IL-17A/F-heterodimeer en IL-25. Hierdoor remt brodalumab de ontsteking en de klinische symptomen van psoriasis. Kyntheum (brodalimumab) wordt gegeven in een oplaaddosering van 210 mg (1 gevulde spuit) in week 0, 1, en 2, en daarna elke 2 weken.

### **Tremfya (guselkumab)**

Guselkumab is een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen interleukine 23 (IL-23). Door interleukine 23 te remmen, verbetert de psoriasis. Guselkumab wordt toegediend per injectie, en u kunt dit zelf doen. De dosis is 100 mg (1 injectie met 1 ml guselkumab 100 mg/ml) in week 0 en 4, en daarna elke 8 weken.

### **Otezla (apremilast)**

Apremilast is geen biological, maar een klein molecuul dat een stof remt die fosfodiesterase E4 heet. Indirect worden hierdoor de stoffen TNF- $\alpha$ , IL-23, IFN-alpha, en IFN-gamma geremd. Hierdoor vermindert de ontsteking bij psoriasis. Otezla (apremilast) zijn tabletten. Er wordt gestart met een opbouwschema: dag 1: 10 mg, dag 2: 20 mg (2 x 10 mg) dag 3: 30 mg (10 mg + 20 mg), dag 4: 40 mg (20 mg + 20 mg), dag 5: 50 mg (20 mg + 30 mg), daarna 2 dd 30 mg. Voor het opbouwschema is een set met tabletten van 10, 20 en 30 mg beschikbaar.



Patiënt met psoriasis, waarbij de psoriasis binnen 3 maanden verdwijnt met infliximab.

## **WANNEER KOM IK IN AANMERKING VOOR BIOLOGICALS ?**

Biologicals zijn erg duur, variërend van circa 15.000-30.000 euro per jaar (zie verder). Daarom zijn er bepaalde voorwaarden gesteld aan de vergoeding ervan. U komt alleen in aanmerking voor behandeling met biologicals als de psoriasis ernstig is, en niet of onvoldoende reageert op de gebruikelijke behandelingen. Een psoriasis is ernstig als het een bepaalde uitbreiding heeft (aanwezig over een groot gedeelte van het lichaam), of als het een enorm negatief effect heeft op de kwaliteit van leven.

Bij de vraag of u in aanmerking komt voor behandeling gaat het niet alleen maar om het geld. De biologicals worden door veel patiënten met psoriasis ervaren als wondermiddelen, maar ze hebben wel een effect op het immuunsysteem, ze verlagen de afweer en kunnen ook bijwerkingen hebben. Daarom worden ze niet lichtvaardig voorgeschreven, maar pas als de gewone behandelingen niet werken, of onvoldoende werken, of teveel bijwerkingen hebben. Tot de gewone behandelingen voor psoriasis worden gerekend de hormoonzalven en andere zalven, lichttherapie met UVB of PUVA, maar ook behandelingen met tabletten zoals MTX (methotrexaat), Neoral (ciclosporine), Neotigason (acitretine), en fumaraten. Voor meer informatie over deze middelen zie de folder over psoriasis.

De gebruikelijke middelen bij psoriasis zoals MTX, Neoral, Neotigason en de fumaraten kunnen ook bijwerkingen hebben, soms fors en reden om er mee te stoppen en ze nooit meer te gebruiken. Maar aan de andere kant zijn er ook patiënten die bijvoorbeeld jarenlang methotrexaat gebruiken, zonder ook maar ergens last van te hebben. Er is niets mis met deze middelen, ze zijn niet opeens 'verouderd' omdat de biologicals er zijn. Ze zijn al tientallen jaren in gebruik en daarom is er ook heel veel bekend over de werking en de bijwerkingen, ook over de effecten op lange termijn, na jarenlang gebruik. Bij de biologicals, die nieuw zijn, is er nog veel minder bekend over de lange termijn effecten.

Daarom is het ook verstandig om eerst de gewone middelen te proberen, en pas als die niet meer werken of niet meer kunnen (vanwege bijwerkingen) te beginnen aan de biologicals.

### **MET WELKE BIOLOGICAL WORDT BEGONNEN, WAT BEPAALT DE VOLGORDE ?**

De biologicals zijn nog niet zo lang op de markt, en er komen ook nog steeds nieuwe bij. Alle biologicals zijn zorgvuldig getest op werking en op veiligheid. Maar om te weten welke het beste werkt en de minste bijwerkingen geeft, zou er vergelijkend onderzoek moeten worden gedaan naar de verschillende biologicals. Hiervoor moet een grote groep psoriasis patiënten worden onderzocht, die dan of het ene of het andere middel krijgen. Dit soort onderzoek is nog niet veel gedaan. Daarom moet men nu varen op de ervaringen van de artsen die gewend zijn om deze middelen veel voor te schrijven.

In de meeste specialistische centra begint men tegenwoordig met Humira (adalimumab) of Enbrel (etanercept). Omdat Humira maar 1 keer in de 2 weken hoeft te worden gegeven en Enbrel 2 x per week valt de keuze vanwege gebruikersgemak dan meestal op Humira. Als Humira het niet goed genoeg doet of als de werking achteruit gaat wordt een van de andere biologicals gestart. Stelara (ustekinumab) is nog niet zo lang op de markt, daar moet nog meer ervaring mee worden opgedaan alvorens een voorkeur uit te spreken, en Remicade (infliximab) kan alleen per infuus in een kliniek worden gegeven. Dus wordt de volgende meestal Enbrel. Als Enbrel het goed doet, dan kan men daar vaak jaren mee door gaan, zonder problemen. Als Enbrel het niet goed doet (ook niet in de hoge dosis van 2 keer per week 50 mg) dan zou daarna Stelara kunnen worden geprobeerd. Met Stelara moet nog meer ervaring worden opgedaan, maar omdat het gebruiksgemak wel erg groot is (maar eens in de 3 maanden een prik) zal dit middel naar verwachting een plaats innemen na Humira en Enbrel. Daarna komt dan Remicade, vanwege de noodzaak van een dagopname.

Bij een zeer ernstige psoriasis die snel onder controle moet worden gebracht is Remicade soms toch een betere eerste keuze, omdat dit middel, dat per infuus wordt toegediend, krachtiger werkt dan Humira en dan Enbrel. Ook komt het voor dat Enbrel niet goed werkt, en Humira ook niet, maar Remicade wel. Soms werken de biologicals in het begin prima, maar na verloop van tijd gaat de werking achteruit. Dan kan het zijn dat er antistoffen zijn gevormd tegen de biological, die de werking neutraliseren. Dit kan in het bloed worden bepaald. Het wordt vooral gezien bij Remicade en in mindere mate bij Humira. Er zijn aanwijzingen dat de vorming van deze antistoffen kan worden voorkomen door het combineren van Remicade en Humira met een lage dosis methotrexaat (7.5 mg per week). De nieuwste middelen Cosentyx (secukinumab), Otezla (apremilast), Taltz (ixekizumab), Kyntheum (brodalimumab), en Tremfya (guselkumab) worden op dit moment vooral gegeven als de anderen niet werken. Na verloop van tijd, als er meer ervaring is opgedaan, kan de volgorde veranderen. De volgorde van de dure geneesmiddelen kan ook afhangen van het inkoopbeleid en prijsafspraken die het ziekenhuis heeft gemaakt met de fabrikanten.

### **IS ER NOG SPECIAAL ONDERZOEK NODIG ?**

Voordat u mag starten met infliximab moet het zeker zijn dat u geen sluimerende infecties onder de leden hebt zoals TBC (tuberculose) of hepatitis (leverontsteking). Deze kunnen namelijk opvlammen onder gebruik van infliximab. Daarom wordt voorafgaande aan de behandeling bloedonderzoek verricht. Om tuberculose uit te sluiten wordt een röntgenfoto van de longen gemaakt en er wordt een zogenaamde Mantoux gezet in de arm. Dit is een prik in de huid die test of u ooit in aanmerking bent gekomen met de tuberculose bacterie. De Mantoux-test wordt na 3 tot 5 dagen afgelezen, dan mag er geen bultje te zien zijn op de ingespoten plek. Ontstaat er wel een bultje (positieve Mantoux) dan moet u naar de longarts om uit te zoeken of u een oude TBC onder de leden heeft. Voor vrouwen is het belangrijk om te weten of er sprake kan zijn van een zwangerschap, daarom wordt voor het starten ook een zwangerschapstest gedaan. Er zijn geen schadelijke effecten op de ongeboren vrucht bekend van de

biologicals, maar het is toch beter om ze niet te gebruiken bij een zwangerschap. Ook tijdens de behandeling wordt soms nog af en toe bloedonderzoek gedaan om te zien of er bijwerkingen optreden, zoals bijvoorbeeld leverfunctiestoornissen.

## ZIJN BIOLOGICALS VEILIG ?

Alle biologicals zijn uitvoerig getest op werking en bijwerkingen voordat ze op de markt worden toegelaten. Zowel infliximab, etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, als apremilast zijn in Nederland geregistreerd voor de indicatie matig ernstige tot ernstige plaque vorm psoriasis. Dat betekent dat de registratie commissie de werking en veiligheid heeft beoordeeld en in orde heeft bevonden. Dat wil niet zeggen dat er geen bijwerkingen kunnen optreden. Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen hebben, zelfs de meest eenvoudige pijnstillers paracetamol. De voordelen en nadelen moeten tegen elkaar worden afgewogen. U moet altijd goed de bijsluiter lezen zodat u op de hoogte bent van de klachten die kunnen optreden. Ontstaat er een bijwerking, dan moet de biological soms worden gestopt. U kunt dan nog wel een van de andere biologicals proberen.

## HOE ZIT HET MET DE GRIEP? MOET IK GEVACCINEERD WORDEN ?

Ja. Alle biologicals (etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, guselkumab, en apremilast) maar ook de andere ontstekingsremmers prednison, ciclosporine en methotrexaat behoren tot de geneesmiddelen die de afweer onderdrukken. Dat betekent dat zodra u een van deze middelen gebruikt u behoort tot de categorie 'patiënten met verminderde weerstand tegen infecties', en dat u in aanmerking komt voor de griepvaccinatie. Het huidige advies is: laat u vaccineren zodra het vaccin beschikbaar is.

Het is verstandig om als u deze middelen gebruikt contact op te nemen met uw huisarts om te informeren of het in zijn/haar administratie bekend is dat u behoort tot de categorie 'patiënten met verminderde weerstand' die in aanmerking komt voor de griepvaccinatie.

Ook voor het Corona-vaccin geldt: laat u vaccineren zodra u hiervoor in aanmerking komt.

## WAT KOST EEN BEHANDELING MET BIOLOGICALS ?

Merksnaam	stofnaam	dosering	prijs op jaarbasis
Enbrel	etanercept	2 x per week 25 mg	€ 14.711.-
Enbrel	etanercept	2 x per week 50 mg	€ 29.422.-
Benepali	etanercept	2 x per week 50 mg	€ 30.348.-
Humira	adalimumab	1 x per 2 weken 40 mg	€ 14.883.-
Kyntheum	brodalumab	1 x per 2 weken 210 mg	€ 18.460.-
Remicade	infliximab	1 x per 2 maanden 5 mg/kg	€ 18.374.-
Remsima	infliximab	1 x per 2 maanden 5 mg/kg	€ 18.374.-
Inflectra	infliximab	1 x per 2 maanden 5 mg/kg	€ 18.374.-
Stelara	ustekinumab	1 x per 3 maanden 45 mg	€ 17.442.-
Stelara	ustekinumab	1 x per 3 maanden 90 mg	€ 17.685.-
Cosentyx	secukinumab	1 x per 4 weken 300 mg	€ 18.714.-
Taltz	ixekizumab	1 x per 4 weken	€ 14.965.-
Tremfya	guselkumab	1 x per 8 weken	€ 17.275.-
Otezla	apremilast	2 x daags 30 mg	€ 12.092.-

