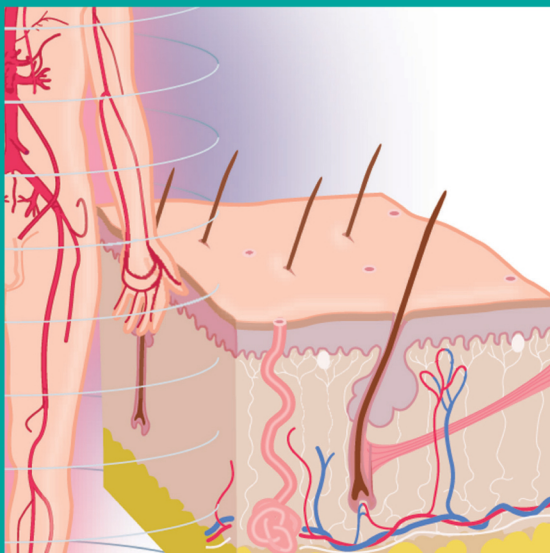


Systemische medicatie in de dermatologie

Praktische handleiding
voor een verantwoorde
toepassing van
anti-inflammatoire middelen

Vijfde, geheel herziene druk



Prof. dr. E.L. Swart
Dr. M.B.A. van Doorn
Dr. R.I.F. van der Waal



PRELUM

MEDISCHE MEDIA | NASCHOLING

Systemische medicatie in de dermatologie

Systemische medicatie in de dermatologie

*Praktische handleiding voor
verantwoorde toepassing van
anti-inflammatoire middelen*

Vijfde, geheel herziene druk

Prof. dr. E.L. Swart
Dr. M.B.A. van Doorn
Dr. R.I.F. van der Waal



PRELUM

Uitgave: Prelum, Houten

ISBN 978-90-8562-167-6

NUR 876

Eerste druk: juli 2006

Tweede, herziene druk: mei 2011

Derde, herziene druk: januari 2015

Vierde, herziene druk: juni 2018

Vijfde, herziene druk: november 2019

WWW.PRELUM.NL

© 2019 Prelum Uitgevers, Houten

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande toestemming van de uitgever. Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht. Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatie- of andere werken (artikel 16 Auteurswet 1912), in welke vorm dan ook, dient men zich tot de samenstellers/uitgever te wenden.

De inzichten in de geneeskunde en de farmacie zijn voortdurend aan verandering onderhevig als gevolg van onderzoek en ervaring. De auteurs en redacteurs zijn uiterst zorgvuldig te werk gegaan, om ervoor te zorgen dat de in dit boek verstrekte informatie, in het bijzonder wat betreft de toepassing, dosering en ongewenste bijwerkingen, in overeenstemming is met de huidige kennis van zaken. Dit ontslaat de gebruiker van het boek echter niet van de verplichting om aan de hand van de bijsluiter van de preparaten te controleren of de daar verstrekte informatie afwijkt van de gegevens in dit boek, en op eigen verantwoording een aanbeveling te doen.

Redactie

Prof. dr. E.L. Swart, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam

Dr. M.B.A. van Doorn, dermatoloog, klinisch farmacoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Dr. R.I.F. van der Waal, dermatoloog, Lean consultant, Tergooi MC, Hilversum

Voorwoord

Tijdens (poli)klinische werkzaamheden ondervinden we geregeld dat het moeilijk kan zijn om op gestructureerde wijze systemische anti-inflammatoire medicatie aan dermatologische patiënten voor te schrijven, deze vervolgens ook consequent te controleren en waar nodig doseringen bij te stellen. Om de kwaliteit van de dermatologische zorg te verbeteren, leek het ons wenselijk op dit gebied een leidraad te ontwikkelen. Op initiatief van de redactie is deze handleiding tot stand gekomen. Dit is de vijfde editie, waarin de nieuwste inzichten zijn verwerkt.

Wij zijn dr. Z.N. Jahangier-de Veen, reumatoloog in Tergooi MC, bijzonder erkentelijk voor haar commentaar bij de totstandkoming van deze versie.

In deze handleiding wordt de voor de dermatologische praktijk meest relevante informatie kort en bondig gepresenteerd. We hebben ons overzicht beperkt tot de systemische anti-inflammatoire middelen die bij volwassen patiënten worden toegepast.

De verantwoordelijkheid voor het voorschrijven van geneesmiddelen met potentieel ernstige bijwerkingen blijft uiteraard bij de behandelaar. Deze moet dan ook op de hoogte blijven van nieuwe ontwikkelingen op dit vlak. Bij sommige geneesmiddelen (bijv. bij methotrexaat) is het verplicht om de indicatie op het recept te vermelden, hetgeen kan bijdragen aan een grotere patiëntveiligheid. Wij adviseren ook de indicatie te vermelden bij bijzondere indicaties zoals vermeld in dit boekje, vooral als het gaat om afwijkende doseringen. We hopen met deze handleiding een praktisch hulpmiddel voor de dermatologische praktijk te kunnen aanreiken.

Tot slot zij vermeld dat bij toepassing van elk systemisch werkzaam immunosuppressief medicament de patiënt vanzelfsprekend een 24-uursbereikbaarheidsdienst aangeboden behoort te krijgen, zodat bij eventuele complicaties snel kan worden geadviseerd.

Bij de totstandkoming van deze vijfde editie is de uiterste zorgvuldigheid betracht. Toch zal ook de voorliggende versie in de praktijk steeds voor

verbetering vatbaar blijken. We vernemen graag uw commentaar om de inhoud continu te blijven verbeteren.

Najaar 2019

De redactie,

Prof. dr. E.L. Swart, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog,
Amsterdam UMC, Amsterdam

Dr. M.B.A. van Doorn, dermatoloog, klinisch farmacoloog, Erasmus MC,
Rotterdam

Dr. R.I.F. van der Waal, dermatoloog, Lean consultant, Tergooi MC, Hilversum

Inhoud

Redactie.....	5
Voorwoord.....	7
Geneesmiddelkosten.....	11
Beschikbaarheid van geneesmiddelen.....	12
Doelmatig geneesmiddelgebruik: zinnige en zuinige zorg.....	13

Geneesmiddelen

Apremilast.....	17
Azathioprine.....	21
Ciclosporine.....	25
Colchicine.....	32
Cyclofosfamide.....	34
Dapson.....	39
Fumaraat.....	43
Glucocorticosteroiden.....	49
Dexamethason-pulstherapie.....	55
Hydroxychloroquine.....	58
Immunoglobulinen i.v.....	62
Methotrexaat.....	66
Mycofenolaat-mofetil.....	73
Retinoïden: acitretine, alitretinoïne, isotretinoïne.....	76
Sulfasalazine.....	82
Tetracyclines.....	86
Doxycycline in combinatie met nicotinamide bij auto-immuun bulleuze dermatosen.....	90
Thalidomide.....	94
Biologics en biosimilars.....	97
<i>Anti-TNF-α</i>	102
– Adalimumab	
– Certolizumab pegol	
– Etanercept	
– Infliximab	

<i>Anti-IL-4 (IL-13)</i>	117
– Dupilumab	
<i>Anti-IL-17</i>	120
– Brodalumab	
– Ixekizumab	
– Secukinumab	
<i>Anti-p40 (IL-12/IL-23)</i>	129
– Ustekinumab	
<i>Anti-p19 (IL-23)</i>	133
– Guselkumab	
– Risankizumab	
– Tildrakizumab	
<i>Anti-IgE</i>	142
– Omalizumab	
Osteoporoseprofylaxe bij glucocorticosteroïdgebruik	146

Formulier

Retinoïden bij vrouwelijke patiënten	152
--	-----

Namenlijsten

Stofnaam – merknaam	156
Merknaam – stofnaam	159
Index	162

Geneesmiddelkosten

Niet alle geneesmiddelen worden meer (volledig) vergoed door de zorgverzekeraar. Om een aantal handvatten te bieden, geven we een overzicht van een aantal betrouwbare bronnen waar informatie met betrekking tot de prijs gezocht kan worden.

www.medicijnkosten.nl

Website van Zorginstituut Nederland. Deze website bevat informatie:

- of een middel in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel is opgenomen
- of eventueel nadere voorwaarden gelden, waaronder het preferentiebeleid
- of bijbetaald moet worden
- of een vervangend geneesmiddel bestaat dat wel helemaal wordt vergoed

www.nza.nl

Website van de Nederlands Zorgautoriteit. Deze website bevat een prestatietabel (Excel) van zogenaamde add-on-geneesmiddelen die informatie bevat welk geneesmiddel met welke indicatie opgenomen is in de add-on-regeling voor dure geneesmiddelen.

Beschikbaarheid van geneesmiddelen

De website www.farmanco.knmp.nl informeert over geneesmiddelen, grondstoffen, vaccins en verpakkingsmaterialen die (tijdelijk) niet beschikbaar zijn.

Van de geneesmiddelen die niet beschikbaar zijn, geeft de website informatie over de reden(en) van niet-beschikbaarheid, de verwachte datum van beschikbaarheid, de farmaceutische substitutie en de farmacotherapeutische alternatieven. Ook kunt u zelf melding maken van een product met beschikbaarheidsprobleem.

Doelmatig geneesmiddel-gebruik: zinnige en zuinige zorg

De kosten van nieuwe geneesmiddelen worden steeds hoger. *Biologics* en bijvoorbeeld ook apremilast kosten gemiddeld tussen de € 9.000 en € 15.000 per patiënt per jaar. Maar ook alitretinoïne heeft een hoge prijs van circa € 6.500 per jaar bij een dosering van 30 mg/dag.

Bij doelmatig voorschrijven moet naast effectiviteit, veiligheid en bijwerkingenprofiel ook naar de kosten van medicatie worden gekeken.

Een aantal maatregelen om invulling te geven aan het begrip zinnige en zuinige zorg kan bijvoorbeeld zijn:

- Waar mogelijk voorschrijven op generieke naam, niet op merknaam.
- Bespreek verwachtingen van de behandeling met de patiënt. Dit kan zo mogelijk als *shared decision* voor aanvang van een eventuele behandeling.
- Evalueer het effect van de behandeling met de patiënt: Bij onvoldoende effect (eventueel na dosisverhoging) en/of te veel bijwerkingen wordt het medicijn gestopt. Bij voldoende effect is het soms mogelijk om de dosering te verlagen (*step-down*) of het toedieningsinterval te verlengen met behoud van effectiviteit.
- Inzetten van *biosimilars* waar mogelijk bij gebleken vergelijkbare effectiviteit ten opzichte van de (originator) *biologics*.

Geneesmiddelen

Apremilast

Apremilast is een fosfodiësterase-4-remmer (PDE-4-remmer). Remming van PDE-4 zorgt voor een toename van intracellulair cAMP, wat een veranderde expressie van onder andere TNF- α , IL-23, IL-17, IL-10 en andere inflammatoire cytokines veroorzaakt. TNF- α , IL-23 en IL-17 worden gedownreguleerd. IL-10 wordt opgereguleerd. Deze pro- en anti-inflammatoire mediators zijn o.a. betrokken bij plaquepsoriasis.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap en lactatie
- overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of een van de hulpstoffen

Relatieve contra-indicaties

- ondergewicht; gemiddeld is het gewichtsverlies na 52 weken behandelen 2 kg; indien sterke gewichtsafname optreedt bij patiënten met ondergewicht, moet staken van de behandeling worden overwogen
- galactose-intolerantie, lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie

Interacties

- rifampicine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid: CYP3A4-inductoren waardoor daling apremilastconcentraties, wat kan leiden tot verminderde effectiviteit
- interacties met CYP3A4-remmers zijn niet klinisch relevant
- volgens de fabrikant zijn geen speciale maatregelen nodig bij vaccinatie met levende micro-organismen, omdat er geen risico is waargenomen
- behandeling met lokale antipsoriatica kan tijdens de behandeling met apremilast worden toegepast

Bijwerkingen

Zeer vaak

- maag-darmklachten (misselijkheid, braken, diarree) treden gewoonlijk op binnen de eerste 2 weken na starten en verdwijnen meestal binnen 4 weken
- gewichtsverlies

Vaak

- braken, dyspepsie, bovenbuikspijn, refluxklachten, frequente stoelgang
- (spannings)hoofdpijn en migraine
- bovensteluchtweginfecties (zoals nasofaryngitis), bronchitis, hoesten
- verminderde eetlust
- rugpijn
- vermoeidheid
- slapeloosheid, depressie

Zelden

- suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag
- allergische reactie

Dosering

Apremilast (Otezla®)

[tablet, omhuld; startverpakking bevat per verpakking: 4 tabletten van 10 mg, 4 tabletten van 20 mg en 19 tabletten van 30 mg; maandverpakking bevat 56 tabletten van 30 mg]

Bij starten dient de dosis langzaam opgevoerd te worden. In onderstaande tabel is het schema weergegeven. Tussen de gift dient ongeveer 12 uur te zitten. Voedsel heeft geen effect op de opname.

Dosis bij normale nierfunctie

dag 1			dag 2			dag 3		dag 4		dag 5		dag 6 en daarna	
O	O	A	O	A	O	A	O	A	O	A	O	A	
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	

O = ochtend, A = avond

Dosis bij verminderde nierfunctie

Bij verminderde nierfunctie vanaf creatinineklaring < 30 ml/min dosis niet hoger dan 1x daags 30 mg. Bij starten wordt direct slechts 1x daags gedoseerd. In de ochtenden komt de avonddosis te vervallen.

Dosis bij creatinineklaring < 30 ml/min

dag 1		dag 2		dag 3		dag 4		dag 5		dag 6 en daarna	
O	A	O	A	O	A	O	A	O	A	O	A
-	10 mg	-	10 mg	-	20 mg	-	20 mg	-	30 mg	-	-

O = ochtend, A = avond

Controles

Bij aanvang

- laboratoriumbepalingen (zie tabel hieronder)
- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- PGA (physician global assessment), PASI-score en KvL (bijv. DLQI of Skindex 17)

Tijdens de behandeling

- laboratoriumbepalingen op indicatie (zie tabel)
- regelmatige inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie

parameter	vóór behandeling	alleen op indicatie (anamnese en LO)
bloedbeeld*	X	(X)
ALAT, ASAT	X	(X)
serumcreatinine/eGFR	X	(X)
zwangerschapstest	X	(X)
hepatitis B en C†	optioneel	(X)
hiv	optioneel	(X)

*Hb, Ht, leukocyten, trombo's

†Bepalen bij leverenzymstijging

- gewicht, m.n. bij bekend/pre-existent ondergewicht
- het effect dient regelmatig te worden geëvalueerd (PGA, minimaal PASI 75, KvL en DLQI/Skindex). Bij onvoldoende effect (PASI 75) na 24 weken dient de behandeling te worden gestaakt
- controle op depressieve klachten/suïcidale gedachten

Na staken van de behandeling

Het continueren van anticonceptie gedurende ten minste vijf halfwaardetijden (5x9 uur) wordt gesuggereerd.

Geregistreerde dermatologische toepassingen

- geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaquesoriasis bij volwassen patiënten die geen respons hebben vertoond op of die een contra-indicatie hebben voor, of die intolerant zijn voor een andere systemische behandeling, zoals ciclosporine, methotrexaat of PUVA (psoralen en ultraviolet-A-licht)
- artritis psoriatica

Mogelijke toepassingen

Alopecia areata.

Literatuur

- Abrouk M, et al. Apremilast treatment of atopic dermatitis and other chronic eczematous dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:177-80.
- Apremilast, SPC-tekst.
- Apremilast, kennisbank.knmp.nl, geraadpleegd op 20-9-2017.
- Apremilast, <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>, geraadpleegd op 20-9-2017.
- Fala L. Otezla (Apremilast), an oral PDE-4 inhibitor, receives FDA approval for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and plaque psoriasis. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8:105-10.
- Nast A, et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Sep 11.
- Psoriasis - Multidisciplinaire evidence based richtlijn, NVDV, 2017.
- Rich P, et al., Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:134-142.
- Sakkas LI, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors in immune-mediated diseases: mode of action, clinical applications, current and future perspectives. *Curr Med Chem.* 2017 May 29.

Azathioprine

Azathioprine is een purine-antagonist (antimetabool) en prodrug van 6-mercaptopurine (6-MP). Wordt voornamelijk toegepast als (steroïdsparend) immunosuppressivum. Intracellulair leidt 6-MP tot cytotoxiciteit als gevolg van inbouw in het DNA, remming van de purinebiosynthese en van de endonuclease-repareeractiviteit van DNA-polymerase.

Hepatisch metabolisme via drie 'competing pathways':

- thiopurinemethyltransferase (TPMT)
- xanthineoxidase
- hypoxanthineguaninesforidyltransferase

Excretie: 2% onveranderd renaal.

Klinisch effect pas na 6-12 weken te beoordelen.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- overgevoeligheid voor azathioprine of 6-MP
- zeer lage TPMT-activiteit (< 5 U/ml rode bloedcellen; gaat gepaard met een verhoogd risico op hematologische toxiciteit)

Relatieve contra-indicaties

- zwangerschap (swens) of lactatie (anticonceptie m/v vereist)
- ernstige nierfunctiestoornis
- ernstige leverfunctiestoornis
- ernstige infecties
- vaccinatie met levend verzwakt virus (systemische ziekte)
- lesch-nyhansyndroom
- onvoldoende therapietrouw patiënt

Interacties

- allopurinol: versterkt werking en toxisch effect
- cumarines: mogelijk verminderd anticoagulatief effect (overleg zn. met internist en/of trombosedienst)

- geneesmiddelen die TPMT remmen (bijv. acetylsalicylzuur (> 500 mg/dag) en sulfasalazine): vergroten mogelijk de kans op bijwerkingen
- trimethoprim (incl. cotrimoxazol) en ACE-remmers: mogelijk verhoogde kans op beenmergtoxiciteit

Bijwerkingen

- beenmergsuppressie (infecties, bloedingen, blauwe plekken etc.; acute beenmergdepressie bij 1:300 patiënten als gevolg van genetisch bepaalde verlaagde TPMT-activiteit)
- gastro-intestinale stoornissen: misselijkheid en diarree
- overgevoelighedsreacties: huiduitslag
- leverfunctiestoornissen
- pancreatitis
- diffuse alopecie
- mogelijk verhoogd risico op maligniteiten bij langdurig gebruik

Dosering

Azathioprine (Imuran®)

[tablet 25 en 50 mg]

Tabletten innemen met water; niet stukbijten.

Start: 50 mg/dag i.v.m. eventuele gastro-intestinale bijwerkingen en overgevoelighedsreacties.

Na 6-8 weken dosis verhogen met 0,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag per 4 weken.

Max. dosering: 3 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Staken indien geen klinisch effect na 12-16 weken; afbouwen niet zinvol.

Dosisaanpassing

Dosis verlagen bij:

- leuko's < $4,0 \times 10^9/l$ of trombocyten < $100 \times 10^9/l$
- nierfunctiestoornis
- leverfunctiestoornis

De TPMT-activiteit kan in gespecialiseerde laboratoria worden gemeten als het vermoeden op verminderde activiteit bestaat. Geadviseerd wordt bij

bekende stoornis van TPMT-activiteit de dosering azathioprine aan te passen in overleg met de apotheker.

Staken bij:

- overgevoeligheidssyndromen (eosinofilie)
- leuko's $< 2,5 \times 10^9/l$

NB 10% van de patiënten die bijwerkingen ondervinden van azathioprine tolereren 6-mercaptopurine als alternatief.

Controles

Mogelijk voor aanvang

TPMT-genotypering en dosering hier evt. op aanpassen.

Voor aanvang en tweewekelijks de eerste 3 maanden, daarna bij stabiele dosering driemaandelijks

- laboratoriumcontroles (zie tabel)
- afhankelijk van patiënt en eventuele comediatie kunnen de controles frequenter plaatsvinden

parameter	vóór behandeling	2 wkn na proef- dosering	tijdens opdoseren (in wkn)			tijdens onderhouds- dosering (elke 3 mnd)
			4	8	12	
TPMT (optioneel)	X					
bloedbeeld*	X	X	X	X	X	X
ALAT, AF	X	X	X	X	X	X
serumcreatinine	X					
zwangerschapstest** (urine)	X					

*Erythrocyten (incl. Hb), leukocyten, trombocyten

**Alleen bij twijfel over zwangerschap

Geregistreerde toepassingen

Steroïdsparing: dermatomyositis, systemische lupus erythematosus, pemphigus.

Mogelijke toepassingen

Atopisch eczeem, therapieresistent contacteczeem, (bulleus) pemfigoïd, vitiligo, pityriasis rubra pilaris, morfea, systemische sclerose, psoriasis vulgaris, cutane vasculitis, cutane lupus erythematosus, erythema multiforme en lichen planus.

Literatuur

- LiverTox, <https://livertox.nih.gov/Azathioprine.htm>, geraadpleegd 01-10-2019.
- Meggitt SJ, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. *Br J Dermatol.* 2011;165:711-34.
- Patel AA, et al. Azathioprine in dermatology: the past, the present and the future. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:369-89.
- Richtlijn constitutioneel eczeem, NVDV, 2014.
- Richtlijn off-label gebruik azathioprine, NVDV, versie 22-6-2010.
- Silvis N. Antimetabolites and cytotoxic drugs. *Dermatol Clin.* 2001;1:105-18.
- Wise M, et al. Azathioprine: a guide for the management of dermatology patients. *Dermatol Ther.* 2007;20:206-15.
- Wolverton SE. Monitoring for adverse effects from systemic drugs used in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:661-79.
- Zwam M van, et al. Als je kreatinine laat bepalen, dan ook altijd ureum? *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2014;158:387.
- 1B tekst via www.cbg-meb.nl.

Ciclosporine

Ciclosporine A = CsA: immunosuppressivum, remt specifiek en reversibel de proliferatie van T-lymfocyten.

Metabolisme: hepatisch via cytochroom P450 CYP3A4 iso-enzym.

Cave interacties. De resorptie vertoont grote inter- en intra-individuele variatie (evt. dalspiegel bepalen!).

Eliminatie vnl. met de feces. Therapeutisch effect na 1-2 weken te verwachten.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- borstvoeding
- hypertensie (diastolische bloeddruk \geq 95 mmHg)
- nierfunctiestoornissen
- uremie, hyperkaliëmie, malabsorptie
- maligniteiten in de voorgeschiedenis (uitgezonderd basaalcelcarcinoom)
- acute infecties
- recente vaccinatie met levend verzwakt virus
- eerder ernstige bijwerking van ciclosporine of overgevoeligheid voor ciclosporine
- hepatitis

Relatieve contra-indicaties

- zwangerschap (swens)
- immuungecompromitteerd of immunosuppressieve medicatie, behalve corticosteroïden (corticosteroïdsparend)
- langdurige UV-B- of PUVA-behandeling (of in de voorgeschiedenis veelvuldige andere anti-psoriasisbehandelingen die predisponeren voor huidmaligniteiten)
- hyperurikemie, jicht
- leverfunctiestoornis
- convulsies, epilepsie
- onvoldoende therapietrouw patiënt

Interacties

Verhoging ciclosporinespiegel

- antibiotica: macroliden (bijv. erytromycine, claritromycine), doxycycline en chinolonen
- antimycotica: azolderivaten (bijv. itraconazol, fluconazol, ketoconazol)
- calciumantagonisten: diltiazem, verapamil, dihydropyridinen, bijv. nifedipine
- steroïdhormonen: orale anticonceptiva, corticosteroïden (o.a. prednisolon)
- antivirale middelen: proteaseremmers: indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir
- grapefruitsap
- allopurinol
- amiodaron
- danazol
- tacrolimus

Verlaging ciclosporinespiegel

- anticonvulsiva: fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital
- antibiotica: rifampicine, isoniazide, clindamycine
- antivirale middelen: nevirapine, efavirenz
- orlistat
- sint-janskruid
- octreotide
- bosentan
- cyclofosfamide

Verhoogde kans op nefrotoxiciteit/nierfunctiestoornis

- aciclovir, valaciclovir
- amfotericine B
- antibiotica: aminoglycosiden, chinolonen, cefalosporines, cotrimoxazol, vancomycine
- diuretica
- cytostatica: melphalan
- H₂-antagonisten: cimetidine, ranitidine

- NSAID's (incl. salicylaten > 500 mg/dag)
- colchicine

Verhoogde kans op hyperkaliëmie

- kaliumsparende diuretica
- ACE-remmers
- angiotensine-II-receptorantagonisten
- kaliumhoudende voedingsmiddelen (bijv. bananen, tomaten)

Verhoogde kans op spiertoxiciteit

- (myopathie, hierdoor verhoogde kans op nefrotoxiciteit)
- colchicine
- statines: bijv. simvastatine, atorvastatine (wel toegestane statines: pravastatine, fluvastatine)

CsA verhoogt de plasmapijgel van

- colchicine
- diclofenac
- digoxine
- methotrexaat
- prednisolon

Bijwerkingen

- nefrotoxiciteit (soms irreversibel), hypertensie, leverfunctiestoornissen, gastro-intestinale stoornissen (o.a. misselijkheid, braken, buikpijn, diarree), hypertrichose, tandvleeshypertrofie (m.n. bij combinatie met dihydropyridinen en fenytoïne), tremor, paresthesieën, hyperlipidemie
- ciclosporinegerelateerde nefrotoxiciteit is geassocieerd met de ciclosporinedosis en de duur van de behandeling
- verder: hyperglykemie, hyperkaliëmie (gelijktijdig gebruik kaliumsparend diureticum vermijden), hyperurikemie (jicht), gynaecomastie, hoofdpijn, moeheid en spierpijn (m.n. bij combinatie met azolderivaten)
- langdurig ciclosporinegebruik is geassocieerd met een verhoogd risico op non-melanoma huidkanker en andere maligniteiten

Dosering

Ciclosporine (Neoral®)

[capsule 25 en 100 mg of drank 100 mg/ml]

Ciclosporine liefst alleen kortdurend (3-6 maanden) gebruiken als 'crisisinterventie' of bijv. als onderdeel van een rotatieschema. Altijd ondersteunende (lokale) behandeling instellen.

Maximale totale duur van de therapie niet langer dan 2 jaar.

Start: 2,5-3 mg/kg lichaamsgewicht/dag, gesplitst in 2 doses per dag.

Bij onvoldoende verbetering na 2-4 weken: dosis verhogen met

0,5-1 mg/kg/dag.

Max. dosering: 5 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Geadviseerd wordt bij bereiken van remissie de dosering geleidelijk te verlagen (in stappen van 0,5-1 mg/kg lichaamsgewicht) tot de minimaal effectieve dosis. Staken als na 6 weken maximale doses onvoldoende klinisch effect optreedt. Eventueel kan een ciclosporinedalspiegel bepaald worden om te beoordelen of een effectieve spiegel wordt bereikt.

Ciclosporinedalspiegel

Dalspiegel bepalen (EDTA-buis) voor volgende gift, bij voorkeur 's morgens i.v.m. diurnale variatie.

Streefwaarde voor de ciclosporinespiegel is het gebied tussen 100-150 µg/l.

De ciclosporinespiegel moet < 185 µg/l blijven.

Indien de ciclosporinedosering eenmaal klinisch en farmacologisch getitreerd is, behoeven de spiegels slechts eenmaal per 3 maanden te worden bepaald. De noodzaak tot spiegelcontrole blijft echter bestaan wegens optreden van intra-individuele variatie.

Dosisaanpassing

- indien serumcreatinine > 30% stijgt t.o.v. baselinewaarde, dosis verlagen met 25-50% (staken als afwijking desondanks 1 maand persisteert)
- dosis verlagen met 25% in geval van:
 - stijging serumkalium boven normaalwaarde

- stijging bilirubine of leverenzymen 2x t.o.v. baselinewaarde of 3x t.o.v. bovengrens normaalwaarde
- hypokaliëmie
- hypomagnesiëmie
- hyperurikemie
- wanneer de waarden bij een volgende controle niet gecorrigeerd zijn, wordt de dosis nogmaals met 25% verlaagd; indien na tweemaal dosisverlaging de waarden niet gecorrigeerd zijn, wordt de medicatie gestaakt
- titreer ciclosporinedosering m.n. in de eerste 2 weken na instellen van de behandeling of na het wijzigen van de dosering door uitvoeren van boven geadviseerde ciclosporinedalspiegel
- bij wijzigen van de dosering de spiegel na ca. 4 dagen controleren; indien leverfunctiestoornis reden is tot dosisaanpassing, wordt geadviseerd de spiegel na ca. 1 week te controleren
- indien tensie systolisch > 160 mmHg of diastolisch > 105 mmHg (of herhaaldelijk > 95 mmHg), ciclosporinedosis minderen of start antihypertensivum in de vorm van amlodipine 5-10 mg/dag

Controles

- voor aanvang en tweewekelijks de eerste 3 maanden, daarna bij stabiele dosering driemaandelijks laboratoriumcontroles (zie tabel)
- afhankelijk van patiënt en eventuele comediatie kunnen de controles frequenter plaatsvinden

parameter	vóór behandeling	periode (in wkn)			elke 3 mnd tijdens onderhoudsdosering
		4	8	12	
tensie	X	X	X	X	X
bloedbeeld*	X				
leverwaarden**	X				
serumcreatinine	X	X	X	X	X
triglyceriden, cholesterol	X		X		

*Erythrocyten, leukocyten, trombocyten

**ALAT, ASAT, AF, γ -GT, bilirubine, LDH, albumine

NB Indien serumcreatinine > 30% stijgt t.o.v. baselinewaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden (evt. dosisverlaging: zie hiervoor).

Bij aanvang en daarna volgens wekenschema (zie tabel)

- tensie en laboratoriumonderzoek
- indien de patiënt een geneesmiddel gebruikt dat de spiegel kan verhogen, ciclosporinedalspiegel bepalen (vanaf eerste controlebezoek)
- K⁺ en Mg²⁺ bepalen op indicatie (bijv. bij comedicatie met mogelijke hyperkaliëmie resp. bij patiënten met epilepsie of spierkrampen)
- zwangerschapstest op indicatie

Bij intermitterende en kortdurende behandelingen is het niet noodzakelijk bovenstaand controleschema stringent te hanteren; dan kan worden volstaan met een beperkt aantal controles, zoals tensie en creatininebepaling.

NB Indien geneesmiddel dat een interactie heeft met ciclosporine wordt gestart of gestaakt, ciclosporinedalspiegel bepalen.

Geregistreerde toepassingen

Matige tot ernstige plaquepsoriasis, ernstig atopisch eczeem bij volwassenen.

Mogelijke toepassingen

Alopecia areata, ziekte van Behçet, lupus erythematosus, dermatomyositis, systemische sclerodermie, auto-immuun bulleuze dermatosen, lichen planus/planopilaris, chronische spontane urticaria, pustulosis palmoplantaris en pyoderma gangrenosum.

Literatuur

- Anderson WK, et al. Adverse drug interactions clinically important for the dermatologist. Arch Dermatol. 1995;131:468-73.
- Burden AD. Management of psoriasis in childhood. Clin Exp Dermatol. 1999;24:341-5.
- Cather JC, et al. Cyclosporine in dermatology. Dermatol Clin. 2001;1:119-37.
- Fradin MS, et al. Management of patients and side effects during cyclosporine therapy. J Am Acad Dermatol. 1990;23:1265-75.
- Harper JL, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. Br J Dermatol 2000;142:52-8.
- Madan V, et al. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology. Dermatol Ther. 2007;20:239-50.
- Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-- Update 2015. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:2277-94.
- Mrowietz U. Ciclosporin in the management of psoriasis: An international consensus statement. Br J Dermatol. 2004;150:suppl 67.
- Pathirana T, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:suppl 2.
- Psoriasis - Multidisciplinaire evidence based richtlijn, NVDV, 2017.
- Raddadi AA, Baker DZ. Cyclosporin and pregnancy. Br J Dermatol. 1999;140:1197-8.
- Roos TC, Merk HF. Important drug interactions in dermatology. Drugs 2000;59:181-92.
- 1B tekst via www.cbg-meb.nl.

Colchicine

Alkaloïd met anti-mitotische en anti-inflammatoire werking. Remt tevens de collageensynthese.

Eliminatie via gal en feces.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap (swens) en lactatie
- ernstige nierfunctiestoornis (zie dosisaanpassing)
- ernstige leverfunctiestoornissen
- ernstige cardiovasculaire stoornissen
- bloedbeeldafwijkingen
- allergie voor colchicine

Interacties

- ciclosporine verhoogt nefrotoxiciteit van colchicine (nierfunctie)
- cimetidine, erytromycine, claritromycine, verapamil, proteaseremmers (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) en tolbutamide kunnen de plasmaspiegel van colchicine mogelijk verhogen
- de combinatie colchicine (> 1.0 mg/dag) en statines kan leiden tot myopathie, waakzaamheid is geboden

Bijwerkingen

- maag-darmklachten (bijna obliagaat bij doseringen > 2 mg/dag)
- malabsorptiesyndroom (reversibel)
- alopecia (reversibel)
- overgevoeligheidsreacties (urticaria, TEN)
- beenmergdepressie
- bij overdosering multipel orgaanfalen; pancytopenie (na 3-8 dagen) (letale dosis varieert tussen 7 en 65 mg, gemiddeld 20 mg voor volwassenen)

Zelden

- myo- en neuropathie (bij gebruik > 6 maanden; 1-2 maanden na staken spierkracht weer normaal; neuropathie houdt langer aan)
- oligo/azoöspermie en menstratiestoornissen
- nefrotoxiciteit

Dosering

Colchicine

[tablet 0,5 mg]

Jichtaanval: 2-3x daags 0,5 mg; profylactisch 0,5-1,5 mg/dag.

Meest gangbaar in dermatologie: 1,0-1,5 mg/dag.

Innemen met ruim water.

Dosisaanpassing

Bij nierfunctiestoornis:

- bij creatinineklaring < 50 ml/min: dosis 50% verlagen
- bij creatinineklaring < 10 ml/min: overweeg alternatief medicament

Controles

Bij aanvang, daarna om de 2 weken, later om de 3 maanden

Hb, trombocyten, leukocyten + diff., creatinine.

Patiëntinfo: medicatie staken bij misselijkheid, braken, buikpijn, diarree (teken van toxiciteit); geen alcohol drinken.

Geregistreerde toepassingen

Jicht.

Mogelijke toepassingen

O.a. ziekte van Behçet, ernstige afteuze stomatitis, psoriasis pustulosa palmoplantaris, leukocytoclastische en urticariële vasculitis, syndroom van Sweet, amyloïdose en pyoderma gangrenosum.

Literatuur

- Levy M, et al. Colchicine: a state-of-the-art review. *Pharmacotherapy* 1991;11:196-211.
- Mangelsdorf HC, et al. Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:745-50.
- Rudi J, et al. Plasma kinetics and biliary excretion of colchicine in patients with chronic liver disease after oral administration of a single dose and after long-term treatment. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29:346-51.
- Sullivan TP, et al. Colchicine in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:993-9.
- 1B tekst via www.cbg-meb.nl.

Cyclofosfamide

Cyclisch fosfamide-ester van stikstofmosterd. Alkylerend cytotoxicum na activering in de lever. Immunosuppressivum, m.n. suppressie B-cellen. Orale absorptie 75%. Metabolisme voornamelijk hepatisch via cytochrom P-450 enzymen. Eliminatie voornamelijk met de urine. Effect na circa 4 weken.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap (swens) of lactatie
- anticonceptie (m/v), conceptie op zijn vroegst 3 maanden na staken
- overgevoeligheid voor cyclofosfamide
- beenmergdepressie (o.a. na bestraling of na behandeling met andere cytostatica)
- actieve infectie
- ernstige blaasaandoeningen
- lagere urinewegobstructies (consult uroloog)

Relatieve contra-indicaties

- nierfunctiestoornis (creatinine > 120 $\mu\text{mol/l}$)
- leverfunctiestoornis (bilirubine > 17 $\mu\text{mol/l}$)
- kinderwens (consult gynaecologie)

Bijwerkingen

- teratogeen
- maag-darmstoornissen, m.n. anorexie, misselijkheid, braken, diarree (dosisafhankelijk)
- huid: reversibele alopecia (20% bij > 100 mg/dag), pigmentverandering van huid en nagels en mucosale ulceraties (dosisafhankelijk)
- beenmergdepressie: m.n. leukopenie i.h.a. reversibel; en daaraan gerelateerde kans op (o.a. opportunistische) infecties
- diabetes mellitus: cyclofosfamide kan invloed hebben op de glucose-regulatie (frequente glucosecontrole bij patiënten met diabetes mellitus)
- syndroom of inappropriate ADH-secretion (SIADH)

- amenorroe/azoöspermie: meestal reversibel, maar er is kans op blijvend verminderde vruchtbaarheid of steriliteit
- overgevoelighedsreacties
- urologisch: variërend van hogere mictiefrequentie, dysurie, aandrang en microscopische hematurie tot hemorragische necrotiserende cystitis (gemeld van 2-40%, a.g.v. acroleïne als metaboliet in urine, algemeen gezien als dosisgerelateerd en zelden bij cumulatieve dosis < 100 g); hemorragische necrotiserende cystitis kan dodelijk verlopen en predisponeert mogelijk voor blaascarcinoom
- secundaire tumoren: langdurige cyclofosfamidetherapie vergroot het risico op m.n. blaascarcinoom, waarbij echter bij cumulatieve dosis < 25 g zelden carcinoom wordt gezien
- cardiorespiratoire bijwerkingen: fibrose, interstitiële pneumonie, cardiomyopathie

Interacties

- hydrochloorthiazide en allopurinol verhogen het toxisch effect van cyclofosfamide op het beenmerg en verminderen de klaring
- afname effectiviteit door proteaseremmers (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), azolen (bijv. fluconazol, itraconazol, ketoconazol)
- cyclofosfamide vermindert het effect van ciclosporine

Dosering

Cyclofosfamide (Endoxan®)

[Dragee 50 mg; poeder voor injectievloeistof]

Oraal: 1-3 mg/kg lichaamsgewicht/dag (50-200 mg/dag).

Dragees 's ochtends innemen. Patiënt overdag veel (2-3 l) laten drinken (vermindering blaastoxiciteit).

Pulstherapie: wekelijkse of maandelijkse i.v. puls of orale puls, beide meestal in dosering 500-1500 mg/dag, veelal in opzet als alternatief regime ter vermindering van de potentiële bijwerkingen.

Bij pulsdoseringen en bij 'risicopatiënten' (eerder cystitis bij cyclofosfamide; status na bestraling kleine bekken; mictieklachten) wordt de toediening van mercapto-ethaansulfonaatnatrium (MESNA) geadviseerd.

Dosisaanpassing

Dosis verlagen bij:

- leuko's $< 4,0 \times 10^9/l$ of trombocyten $< 100 \times 10^9/l$
- ernstige nierfunctiestoornis met klaring < 10 ml/min: 50% van de dosis geven; overweeg alternatief

Staken bij:

- leuko's $< 2,5 \times 10^9/l$, granulocyten $< 1 \times 10^9/l$ of trombocyten $< 20 \times 10^9/l$: hematoloog consulteren
- hematurie: uroloog consulteren
- overgevoeligheidssyndromen

Controles

Voor aanvang

Bloedbeeld (incl. trombocyten, leuko + diff.), Na^+ , K^+ , creatinine, bilirubine, γ -GT, ASAT, ALAT, urinescreen.

Nadien wekelijks gedurende de eerste 4 weken, daarna tweewekelijks en na 2 maanden slechts maandelijks

Bloedbeeld (incl. trombocyten, leuko + diff.), urinesediment.

Eventueel langdurig urinesediment-/cytologiecontrole (2x per jaar) na staken van behandeling i.v.m. risico op blaaskanker.

Geregistreerde toepassingen

Systemische lupus erythematosus, systemische vasculitis (o.a. ziekte van Wegener).

Mogelijke toepassingen

Ernstig slijmvliespemfigoïd, pemphigus vulgaris, dermatomyositis, ziekte van Behçet, pyoderma gangrenosum, mycosis fungoides.

Literatuur

- Durrani K, et al. Pulse iv cyclophosphamide in ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 2004;111:960-5.
- Dutz JP, et al. Immunosuppressive agents in dermatology: An update. *Dermatol Clin.* 1998;16:235-51.
- Fleischli ME, et al. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy in pemphigus. *Arch Dermatol.* 1999;135:57-61.
- Fox LP, et al. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy for dermatologic disorders. *Dermatol Clin.* 2000;8:459-73.
- Levine LA, et al. Urologic complications of cyclophosphamide. *J Urol.* 1989;141:1063-9.
- Martin LK, et al. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus folliciaceus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD006263.
- Meurer M. Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases. *Clin Dermatol.* 2012;30:78-83.
- Pasricha JS, et al. Intermittent high-dose dexamethasone-cyclophosphamide therapy for pemphigus. *Br J Dermatol.* 1988;119:73-77.
- Silvius N. Antimetabolites and cytotoxic drugs. *Dermatol Clin.* 2001;1:105-18.
- Stillwell TJ, et al. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis-a review of 100 patients. *Cancer* 1988;61:451.
- Werth VP. Pulse intravenous cyclophosphamide for treatment of autoimmune blistering disease: is there an advantage over oral routes? *Arch Dermatol.* 1997;133:229-30.
- Wolverton SE, et al. Suggested guidelines for patient monitoring: hepatic and hematologic toxicity attributable to systemic dermatologic drugs. *Dermatol Clin.* 2007;25:195-205.
- 1B tekst via www.cbg-meb.nl.

Dapson

Diafenylsulfon. Antibacterieel (*Mycobacterium leprae*, *Pneumocystis carinii*); anti-inflammatoir: remt activiteit van neutrofiële granulocyten; effectief bij ziekten waarbij IgA pathogenetisch relevant is en bij neutrofiële dermatosen. Metabolisme: acetylering in de lever. Eliminatie voornamelijk met urine.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- ernstige anemie (Hb < 60% van de referentiewaarde)
- acute porfyrie
- allergie voor sulfonamiden

Relatieve contra-indicaties

- G-6-PD-deficiëntie (X-gebonden recessieve ziekte), komt meer voor bij mannen; positieve familieanamnese en reactie op tuinbonen of specifieke geneesmiddelen zoals acetylsalicylzuur; komt meer voor bij mediterranen, Afrikanen, Aziaten en Joodse mensen, prevalentie in deze groepen 5-20%)
- coronairlijden, hartfalen
- nier- of leverfunctiestoornis
- zwangerschap (swens)
- lactatie: dapson gaat over in de moedermelk (monitor op extra hemolyse bij het kind)
- oudere patiënt (> 70 jaar)

Interacties

Verhoging dapsonspiegel (versterking hemolyse)

- foliumzuurantagonisten (methotrexaat, trimethoprim en andere sulfonamiden)
- probenecide (remt renale excretie)

Verlaging dapsonspiegel

- rifampicine
- pyrimethamine

Bijwerkingen

Obligaat, dosisafhankelijk

- hemolyse: zelden klinisch relevant bij dosering < 100 mg/dag: spontaan partieel herstel (behalve bij G-6-PD-deficiëntie)
- methemoglobinemie (MetHb): blauwgrijze huidverkleuring, misselijkheid, hoofdpijn, buikpijn, vermoeidheid, kortademigheid, tachycardie bij methemoglobulinemie > 30%; jonge, gezonde mensen tolereren meestal een MetHb van 15-20%

NB Cimetidine 400 mg 1-3 dd of vitamine E 800 IU/dag remmen methemoglobinemie en hemolyse; geïndiceerd indien deze bijwerkingen ontstaan.

Potentieel

- misselijkheid (transiënt)
- hoofdpijn (transiënt)
- slapeloosheid
- neuropathie, perifere: motorisch (spierzwakte) en sensibel, meest bij hoge dosis, niet altijd reversibel na staken van dapson
- nefrotoxiciteit: o.a. nefrotisch syndroom, renale papillaire necrose, hypoalbuminemie
- cutane bijwerkingen: o.a. pruritus, fotosensibilisatie, exanthenen, EEM, TEN

Zeldzaam maar potentieel dodelijk, dosisonafhankelijk

- agranulocytose (incidentie < 0,1%, in eerste 3 maanden): dapson dient direct gestaakt te worden
- hypersensitiviteitssyndroom (dapsonallergie): begint meestal 1-6 weken na start van de behandeling (o.a. pruritus, koorts, dermatitis, lymfadenopathie, hepatitis, eosinofilie): dapson dient direct gestaakt te worden

Dosering

Dapson

[tablet 100 mg]

Volwassenen: 50-200 mg/dag. Geleidelijke verhoging van de dosis wordt beter getolereerd.

Controles

Voor aanvang

G-6-PD (bij risicogroepen; zie boven), Hb, trombocyten, leukocyten, creatinine, ALAT, AF, LDH.

1e maand wekelijks

Hb, bloedbeeld en leuko + diff.

Na 1 maand

Hb, bloedbeeld en leuko + diff.

2e en 3e maand tweewekelijks

Hb, bloedbeeld en leuko + diff.

Na 3 maanden periodiek

Hb, bloedbeeld en leuko + diff., creatinine, ALAT, AF, (MethHb*)

*MethHb bepalen wanneer verschijnselen van methemoglobinemie optreden (zie obligate bijwerkingen). Deze treden i.h.a. binnen 2 weken na een dosisverhoging op, maar kunnen ook later ontstaan.

Geregistreerde indicaties

Lepra, dermatitis herpetiformis (ziekte van Duhring).

Mogelijke toepassingen

Lineaire IgA-dermatose, (bulleus) pemfigoïd, erythema elevatum diutinum, pruritus e.c.i., lichen planus, granuloma faciale, pemphigus vulgaris, IgA-pemphigus, psoriasis pustulosa, relapsing polychondritis, syndroom van Sweet, pyoderma gangrenosum, acne fulminans, subacute cutane lupus erythematosus, cutane polyarteriitis nodosa.

Literatuur

- Bluhm, et al. Development of dapsone toxicity in patients with inflammatory dermatoses: activity of acetylation and hydroxylation of dapsone as risk factors. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65:598-605.
- De Groot, et al. Dermatitis herpetiformis IV. Medicamenteuze behandeling: *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2007;17:240-4.
- Egan CA, et al. Dermatitis herpetiformis: a review of fifty-four patients. *Ir J Med Sci.* 1997;166:241-4.
- Paniker U, et al. Dapsone and sulfapyridine. *Dermatol Clin.* 2001;19:79-86.
- Pfeiffer C, Wozel G. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:308-9.
- Rhodes LE, et al. Cimetidine improves the therapeutic/toxic ratio of dapsone in patients on chronic dapsone therapy. *Br J Dermatol.* 1995;132:257-62.
- Scully C, et al. Update on mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88:56-68.
- Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:420-34.
- 1B tekst via www.cbg-meb.nl.

Fumaraat

Dimethylfumaraat (DMF) wordt gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet mono-ethylfumaraat (MEF). MEF alleen heeft geen klinisch relevant effect. De interactie van DMF met glutathion wordt beschouwd als het belangrijkste werkingsmechanisme. Via verschillende tussenstappen leidt deze interactie tot verminderde expressie van nuclear factor kappa B (NF- κ B) gemedieerde pro-inflammatoire intracellulaire mediators (o.a. TNF- α en IL-8) en adhesiemoleculen (o.a. E-selectin, ICAM-1 en VCAM-1). Daarnaast inhiberen zowel DMF als MEF de maturatie van dendritische cellen, die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan en onderhouden van een inflammatoire respons. Verder induceert MEF een shift van de bij psoriasis versterkte Th1-gemedieerde respons (IFN- γ) naar een Th2-like-cytokineprofiel (IL-4, IL-5, IL-10) en treedt tevens inhibitie op van proliferatie van keratinocyten.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap (swens) en lactatie; start bij vrouw op eerste dag van menstruatie of na negatieve zwangerschapstest; adequate anticonceptie vereist
- hematologische maligniteiten
- chronische maag/darm/nierziekten
- leukopenie/leukocytendysfunctie
- ernstige infectie
- pustuleuze of lichte vormen van psoriasis (< 10% lichaamsoppervlak aangedaan)

Relatieve contra-indicaties

Leeftijd < 18 jaar.

Interacties

I.v.m. mogelijk effect op nierfunctie niet combineren met geneesmiddelen met bekende nefrotoxiciteit.

Bijwerkingen

- maag- en darmklachten, m.n. misselijkheid, diarree (frequent, m.n. week 4-12)
- flushing (frequent; vooral bij aanvang, soms heel fors)
- vermoeidheid, lusteloosheid, duizeligheid, jeuk en koorts: weinig frequent
- huidreacties (rash)
- zeldzaam: progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), zie hieronder bij langdurige matige tot ernstige lymfopenie

NB Maag- en darmklachten kunnen worden verminderd door de tabletten met melk in te nemen; de toevoeging van acetylsalicylzuur 80 mg 30 minuten vóór de inname van fumarattabletten kan de flushingsymptomen verminderen.

Laboratoriumafwijkingen

- lymfocytopenie (cave PML-), passagère eosinofilie
- verhoogde leverenzymen
- verhoogd creatinine, proteïnurie
- verhoogd cholesterol (bij langdurig gebruik) en triglyceriden
- cave: acute tubulusnecrose (zeldzaam) bij te snel ophogen dosering; houd het schema aan!

Dosering

Dimethylfumaraat (DMF)

[Tabletten, maagsapresistent; 30 mg, 120 mg, 240 mg]

Tevens beschikbaar met gereguleerde afgifte onder de naam Psorinovo[®].

Fumaraat

[Samengestelde maagsapresistente tabletten; 105 mg, 215 mg]

De samengestelde fumarattabletten 105 mg en 215 mg komen overeen met 30 mg resp. 120 mg dimethylfumaraat (DMF) en bevatten tevens 75 mg resp. 95 mg (calcium)mono-ethylfumaraat (MEF).

NB Dimethylfumaraat (DMF) is non-inferieur gebleken t.o.v. de samengestelde en duurdere fumarattabletten (DMF + MEF).

- inname op volle maag, zo nodig antacida toevoegen
- maximaal 6 tabletten (3 dd 2) fumarate 120 mg/dag; hoger doseren is niet zinvol
- zowel continue (tot 2 jaar lang) als intermitterende behandeling mogelijk
- zoek naar individueel laagste klinisch effectieve dosis
- uitsluipen niet nodig, geen rebound

Dosering opbouwen volgens schema op geleide van kliniek tot max. 3 dd 2 DMF à 120 mg. Er wordt bij 50-70% van de patiënten na 16 weken een PASI 75 bereikt. Indien na 4 maanden geen verbetering: behandeling staken (uitsluipen niet nodig).

Afbouwen op geleide van kliniek volgens schema in omgekeerde volgorde. De gemiddelde onderhoudsdosering bedraagt 2 tot 3 tabletten à 120 mg DMF.

Combinatie met lokaal calcipotriol: sneller effect en geringe dosisreductie mogelijk (ca. 120 mg DMF/d).

Combinatie met lichttherapie (UV-B, PUVA) gedurende de eerste 3 weken van de therapie is mogelijk.

I.v.m. ontbreken van ervaring niet combineren met andere orale antipsoriatica.

Fumaraatdieet

Heeft geen aanvullende waarde bij de behandeling.

Het drinken van bietensap, ter correctie van de lymfocytopenie, is niet wetenschappelijk onderbouwd.

Opbouwschema fumaraten

week	DMF dosis	ochtend	middag	avond
1	30 mg	1	0	0
2	30 mg	1	0	1
3	30 mg	1	1	1
4	120 mg	1	0	0
5	120 mg	1	0	1
6	120 mg	1	1	1
7	120 mg	2	1	1
8	120 mg	2	1	2
9	120 mg	2	2	2

Dosisaanpassing

Dosisreductie c.q. tijdelijk stoppen bij persisterende laboratoriumafwijkingen, met name:

- lymfocytopenie (leukocyten $< 3 \times 10^9/l$, lymfocyten $< 0,5 \times 10^9/l$)
- eosinofilie $> 25\%$
- stijging serumcreatinine $> 30\%$ t.o.v. baseline
- proteïnurie
- ernstige subjectieve bijwerkingen (maag-darmklachten, vermoeidheid)

NB Langdurige matige tot ernstige lymfopenie.

Extra alertheid op leukopenie en lymfocytopenie is noodzakelijk. Lymfopenie komt regelmatig voor en is meestal niet ernstig. Maar progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is gemeld in de context van matige tot ernstige langdurige (gemiddeld 2 jaar bestaande) lymfopenie. Indien lymfopenie optreedt, de patiënt frequent controleren op tekenen en symptomen van neurologische disfunctie.

Bij een lymfocytenaantal $< 0,5 \times 10^9/l$ dat meer dan 6 maanden aanhoudt: overwegen de behandeling te staken en daarna de lymfocytenwaarden te vervolgen tot ze hersteld zijn naar een normale waarde. Na herstel en in afwezigheid van andere behandelopties herstarten afwegen op grond van klinische beoordeling.

Bij lymfocytenaantal tussen 0,5 en 0,8 x 10⁹/l gedurende meer dan 6 maanden: de voordelen en de risico's afwegen.

Bij een vermoeden van progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) de behandeling onmiddellijk staken. Tevens wordt dan geadviseerd te verwijzen naar een neuroloog.

Therapie staken indien

- geen therapeutisch effect na 4 maanden
- geen normalisering van parameters na dosisreductie
- zwangerschap (swens)
- ontwikkelen hematologische maligniteit
- acute tubulusnecrose
- persisterende lymfocytopenie (zie boven)

Controles

Voor aanvang van therapie, 1x/maand gedurende de eerste 3 maanden; nadien 1x/3 maanden; na 1 jaar 1x/6 maanden (zie tabel).

parameter	vóór behandeling	periode in maanden		3 maanden, daarna 1x/3 mnd en na 1 jaar 1x/4 mnd
		1	2	
bloedbeeld*	X	X	X	X
ALAT, AF	X	X	X	X
serumcreatinine	X	X	X	X
urinesediment	X	X	X	X
zwangerschapstest (urine)	X			

*Hb, leuko's + diff.

NB In geval van leukocyten < 3.0 x 10⁹/l of een lymfocytenaantal < 0,5 x 10⁹/l dient de fumaraatbehandeling direct gestopt te worden. In geval van lymfocyten < 0.7 x 10⁹/l wordt geadviseerd de fumaraatdoserings te halveren voor 2-4 weken; indien het lymfocytenaantal persisterend < 0,7 x 10⁹/l is, dient de fumaraatbehandeling gestopt te worden.

Aanvullende maatregelen

Anticonceptie moet tijdens fumarategebruik adequaat geregeld zijn. Bij gebruik van orale anticonceptiva (OAC) dienen tevens aanvullende contraceptieve maatregelen te worden genomen, omdat met name in de beginfase van fumarategebruik maag-darmklachten (braken en diarree) kunnen optreden, en daardoor mogelijk verminderde betrouwbaarheid van OAC.

Geregistreerde indicaties

Matige tot ernstige vormen van psoriasis.

Literatuur

- Balak DM, et al. Efficacy, effectiveness and safety of fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a systematic review of randomized and observational studies. *Br J Dermatol.* 2016;175:250-62.
- Balak DM. Dimethyl fumarate finally coming of age. *Br J Dermatol.* 2017;176:563-4.
- Balasubramaniam P, et al. Fumaric esters in severe psoriasis, including experience of use in combination with other systemic modalities. *Br J Dermatol.* 2004;150:741-6.
- Fallah Arani S, et al. Treatment of psoriasis with non-registered fumaric acid esters in The Netherlands: a nationwide survey among Dutch dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:972-5.
- Farmacotherapeutisch Kompas, website https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/dimethylfumaraat__bij_psoriasis_, geraadpleegd 02-12-2017.
- Mrowietz U, et al. Treatment of severe psoriasis with fumaric acid esters: scientific background and guidelines for therapeutic use. *Br J Dermatol.* 1999;141:424-9.
- Mrowietz U, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm®- and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol.* 2017;176:615-23.
- Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris– Update 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2277-94.
- Pathirana T, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:suppl 2.
- Protocol Fumaarzuur, website NVDV, geraadpleegd 29-11-2017.
- Psoriasis - Multidisciplinaire evidence based richtlijn, NVDV, 2017.
- Schmitt J, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2014;170:274-303.
- Thio HB. Clinical and basic aspects of fumarates in psoriasis. Thesis, Rijkuniversiteit Leiden, 1999.
- Yazdi MR, et al. Fumaric acid esters. *Clin Derm.* 2008;26:522-6.

Glucocorticosteroiden

Glucocorticosteroiden zijn hormonen die door de bijnierschors worden geproduceerd (en de synthetische afgeleiden daarvan) met een overwegend glucocorticoidewerking. Ze verhogen de bloedglucoseconcentratie, verhogen eiwitafbraak in de weefsels, bevorderen lipolyse, remmen absorptie van calcium uit het maag-darmkanaal en bevorderen de excretie van calcium met de urine, remmen osteoblasten, remmen ontstekingsreacties en allergische reacties, verhogen de bloeddruk en de secretie van maagzuur. Hydrocortison en cortison zijn lichaamseigen glucocorticosteroiden (met daarnaast mineralocorticoidewerking). De productie wordt gereguleerd via de hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsas. De biologische werking treedt later in en houdt langer aan dan op grond van de maximale plasmaconcentratie en de eliminatiehalfwaardetijd kan worden verwacht, waarschijnlijk omdat de werking indirect tot stand komt via stimulering van intracellulaire enzym synthese.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

Systemische infecties (tenzij adequate antibiotische behandeling is ingesteld).

Relatieve contra-indicaties

- hypertensie
- hartfalen
- diabetes mellitus
- osteoporose/-penie
- actieve gastro-intestinale ulceraties
- zwangerschap

Bijwerkingen

Maagklachten (ulcus duodeni/ventriculi)

Start protonpompremmer (bijv. omeprazol) indien:

- voorgeschiedenis met ulcus duodeni/ventriculi of oesofagitis

- patiënt bekend is met 'maagklachten'; consult MDL-arts bij aanhouden klachten
- tevens NSAID-gebruik (NSAID's of salicylaten vermijden)
- prednisolonequivalent (of vergelijkbare dosis van ander glucocorticosteroïd, zie de tabel op pagina 53) > 20 mg/dag > 1 maand

Overweeg protonpompremmer bij meerdere risicofactoren:

- leeftijd > 70 jaar
- hartfalen
- diabetes mellitus
- gebruik coumarinederivaten
- gebruik SSRI

Colondivertikels (buikkklachten)

Voorgeschiedenis met diverticulosis/diverticulitis; attendeer patiënt en huisarts op mogelijke maskering van diverticulitis door glucocorticosteroïden.

Osteoporose

Richtlijnen ter preventie van osteoporose bij behandeling met glucocorticosteroïden > 3 maanden.

Hypertensie

Als hypertensie in voorgeschiedenis: intensiveren tensiecontroles, m.n. vlak na starten glucocorticosteroïd.

Hypertensie

Tensie systolisch > 160 mmHg of diastolisch > 105 mmHg of herhaald diastolisch > 95 mmHg. Nieuwe metingen door huisarts of behandelend internist.

Diabetes mellitus

Positieve familieanamnese voor diabetes type 2 en/of ouder dan 40 jaar: in eerste 3 maanden maandelijks controle van de nuchtere bloedglucose; daarna 1x per 3 maanden.

Gewichtstoename

Overgewicht: patiënt waarschuwen voor toename van de 'lekkere trek' en te hoge calorie-intake.

Oogklachten

Cataract en/of ouder dan 40 jaar bij familie met glaucoom: consult oogarts.

Psychiatrische bijwerkingen

Bij voorgeschiedenis met psychose of affectieve stoornis extra alert zijn op psychiatrische bijwerkingen; deze bijwerkingen zijn dosisgerelateerd en treden vaker op bij doseringen prednisolon > 40 mg/dag.

Infecties

Glucocorticosteroiden maskeren vaak symptomen van infecties.

Infectiegevaar, m.n. pneumonie, bij ouderen > 75 jaar en bij hoge doses

(> 40 mg/dag) prednisolon: sneller (sputum) kweken en antibiotica starten.

Zeker niet op ziek(er) worden of op koorts wachten.

Tuberculose

- adequaat medicamenteus behandelde tuberculose (tbc): geen actie nodig
- doorgemaakte, niet (adequaat) medicamenteus behandelde tbc: consult internist/longarts
- patiënt geboren voor 1945 (na 1944 sterke daling prevalentie tbc) of geboren en getogen in de tropen of andere risicogebieden:
 - recent (< 3 maanden) normale X-thorax vervaardigd: geen mantouxtest nodig
 - indien geen recente normale X-thorax verricht: mantouxtest doen (tenzij patiënt BCG-vaccinatie heeft gehad, dan X-thorax laten maken)
 - bij tekenen oude tbc op X-thorax of positieve mantoux attent zijn op reactivatie en eventueel overleggen met internist/longarts, bijv. bij slechte algemene conditie patiënt

Tropen

Indien patiënt in de tropen geboren en getogen is:

- fecesonderzoek: wormeieren, amoeben en Strongyloides (verse ontlasting, 1x)
- tuberculose: diagnostiek als boven beschreven

Myopathie

Geen behandeling mogelijk: stop glucocorticosteroid!

Aseptische botnecrose

- indien tijdens behandeling plotseling pijn in de heup, knie of schouder: MRI (meest sensitieve onderzoek)
- consult orthooped indien MRI botnecrose toont

Suppressie hypofyse-bijnieras

- m.n. bij prednisolon > 7,5 mg/dag langdurig (of vergelijkbare dosis van ander glucocorticosteroid, zie de tabel op pagina 53)
- bedoelde suppressie kan reeds na 2 weken optreden
- na langdurig glucocorticosteroidgebruik kan dit effect nog 1 jaar na staken van het glucocorticosteroid bestaan

Bij stress, operatie of 'ernstige' ziekte (arbitrair, bijvoorbeeld hoge koorts of braken of zich > 2 dagen zeer ziek voelen) kan onvoldoende productie van eigen steroiden optreden. Dan suppletie door hydrocortison, waarbij 'stress-schema' te bepalen is in overleg met de internist (eventueel tetracosactide (Synacthen®)-test voor een operatie doen in overleg met de internist).

Uitsluipen

- afbouwen van glucocorticosteroiden is niet geïndiceerd bij pulsdoseringen
- na chronisch glucocorticosteroidengebruik (> 10 mg prednisolonequivalent per dag langer dan 2 weken) dient geleidelijke (iedere 2-3 weken) dosisreductie plaats te vinden
- stappen van 20 mg (bij dosis > 60 mg prednisolon per dag), stappen van 10 mg (bij prednisolondosis tussen 30 en 60 mg per dag), stappen van 5 mg (bij dosis tussen 15 en 30 mg prednisolon per dag), en stappen van 2,5 mg (bij dosis < 15 mg prednisolon per dag)

NB Psychiatrische stoornissen kunnen ook optreden bij snelle afbouw.

Algemene maatregelen osteoporoseprofylaxe uitleggen (zie richtlijn Osteoporoseprofylaxe).

Algemene maatregelen ter voorkoming van gewichtstoename uitleggen.

Controles

- controles bij prednisolonequivalentdosering < 20 mg/dag minder noodzakelijk
- laboratoriumonderzoek: Hb, Na⁺, K⁺, creatinine, glucose, CRP (C-reactive protein)
- dorst en/of polyurie: glucose bepalen (cito)
- psychiatrische stoornis: euforie/manie, depressie, psychose/paranoïde hallucinaties, delirium; overleg met psychiater; liefst glucocorticosteroid-dosis minderen, maar (snelle) afbouw kan ook psychiatrische verschijnselen geven!
- libidoverlies bij mannen: testosteron, LH, prolactine bepalen; overleg met internist over verder onderzoek
- gewichtstoename: opnieuw uitleg, eventueel consult diëtist
- bloeddruk, bij hypertensie: therapie via huisarts/internist

Keuze glucocorticosteroid

Cortison en hydrocortison hebben ook duidelijk mineralocorticoïde eigenschappen en worden vrijwel uitsluitend voorgeschreven als substitutietherapie. Alle semisynthetische derivaten van hydrocortison tonen een sterker glucocorticoïd effect en tegelijkertijd een zwakkere mineraalwerking (zie onderstaande tabel).

glucocorticosteroid	anti-inflammatoir effect	mineralocorticoïd effect	equivalent-factor x (t.o.v. prednis(ol)on)
cortison	0,8	0,8	0,2
hydrocortison	1	1	0,25
prednisolon	4	0,6	1
prednison	4	0,6	1
methylprednisolon	5	0,5	1,25
triamcinolon	5	0	1,25
dexamethason	25	0	6,6
betamethason	25	0	6,6

Mogelijke toepassingen

Glucocorticosteroïden worden veel gebruikt in de dermatologie. Ze gelden als standaardbehandeling voor veel auto-immune, inflammatoire en allergische dermatosen, zoals o.a. lupus erythematosus, dermatomyositis, systemische sclerodermie, (bulleus pemfigoïd), pemphigus, vasculitiden, constitutioneel eczeem en neutrofiele dermatosen.

Literatuur

- Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT Jr. Update on systemic glucocorticosteroids in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20:187-205.
- Lubeek SFK, et al. Een leidraad voor het gebruik van systemische glucocorticoiden binnen de dermatologie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2016;26:83-9.
- Williams LC, et al. Update on systemic glucocorticosteroids in dermatology. *Dermatol Clin.* 2001;1:63-77.

Dexamethason-pulstherapie

Immunosuppresivum. Dexamethason is een glucocorticosteroïd dat ongeveer 7 keer potenter is dan prednisolon, zonder duidelijk mineralocorticoïd effect. Er bestaat een theorie dat deze behandeling effectiever is dan doorlopende behandeling met glucocorticosteroïden, met minder langetermijnbijwerkingen. Wordt oraal goed geresorbeerd. Halfwaardetijd 36-72 uur. Wordt in de lever gemetaboliseerd en voornamelijk renaal uitgescheiden.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

Zie hoofdstuk Glucocorticosteroïden, o.a:

- ernstige infecties (bijv. tbc)
- toediening van (verzwakt) levendvirusvaccins
- ritmestoornissen (met uitzondering van boezemfibrilleren)
- laag serumkalium
- psychiatrische voorgeschiedenis (cave psychose)
- syndroom van Cushing
- overgevoeligheid voor dexamethason of het conserveringsmiddel (benzylalcohol en natriummetabisulfiet)

Relatieve contra-indicaties

- hypertensie
- hartfalen
- diabetes mellitus
- osteoporose/-penie
- actieve gastro-intestinale ulceraties
- zwangerschap

Interacties

- diuretica: vergroten de kans op elektrolytstoornissen (cave hypokaliëmie) en aritmieën
- NSAID's: vergroten kans op ulcus pepticum: protonpompremmer overwegen

- inductie van cytochroom P-450 door fenytoïne, barbituraten, rifampicine en carbamazepine geven snellere klaring van dexamethason
- werking van cumarines en orale antidiabetica kan worden verminderd

Bijwerkingen

- slaapstoornissen, stemmingsveranderingen, maagklachten, flushing
- het reactievermogen kan worden beïnvloed
- hypertensie
- diabetes mellitus
- zeldzaam: ritmestoornissen, laag serumkalium, anafylaxie, convulsies, sepsis, aseptische botnecrose, sudden death
- overige: zie hoofdstuk Glucocorticosteroiden

Dosering

Dosis: 2-5 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Meest gebruikelijk: 100 mg/dag i.v. op 3 achtereenvolgende dagen per maand. Een dosis van 200 mg i.v. is vergelijkbaar met 300 mg oraal (capsules laten maken in overleg met apotheek).

Start i.v.m. eventuele acute bijwerkingen liefst begin van de werkweek. Afhankelijk van de indicatie en het klinisch effect de pulsen herhalen zoals in de literatuur beschreven.

NB Zet uitroeptekens achter dosis op het recept voor de apotheek ten teken dat dit geen verschrijving is.

Staken bij ernstige complicaties.

Controles

Voor aanvang

- zwangerschap uitsluiten
- de tractusanamnese afnemen en pols en tensie bepalen (koorts? infecties?) (NB Bij elk consult)
- X-thorax (hartfalen, tbc? afhankelijk van afkomst en leeftijd > 50 jaar)
- ECG
- consult oogarts bij (positieve familieanamnese voor) glaucoom
- bloeddrukcontrole

- temperatuurcontrole
- DEXA-scan en osteoporoseprofylaxe, zie richtlijn, zie hoofdstuk Glucocorticosteroiden
- laboratoriumonderzoek: voor aanvang en daarna maandelijks voor de nieuwe puls: bloedbeeld, Na⁺, K⁺, creatinine, glucose

Mogelijke toepassingen

Toxische epidermale necrolyse (TEN), pemphigus vulgaris.

Literatuur

- Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT jr. Update on systemic glucocorticosteroids in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20:187-205.
- Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:144-8.
- Mentink LF, et al. Dexamethasone pulse versus placebo on pemphigus vulgaris: results of the PEMPULS trial. *J Invest Dermatol.* 2005;125:(3)Suppl.
- Pasricha JS, et al. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. *Int J Dermatol.* 1995;34:875-82.
- Roujeau JC. Pulse glucocorticoid therapy: the “big shot” revisited. *Arch Dermatol.* 1996;132:1499-502.
- Sabir S, et al. Pulse glucocorticoids. *Dermatol Clin.* 2000;18:437-46.
- Tóth GG, et al. Pharmacokinetics of high-dose oral and intravenous dexamethasone. *Ther Drug Monit.* 1999;21:532-5.
- Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticosteroids. *Arch Dermatol.* 1996;132:1435-9.
- Williams LC, et al. Update on systemic glucocorticosteroids in dermatology. *Dermatol Clin.* 2001;1:63-77.

Hydroxychloroquine

Antimalariamiddel. Accumulatie in hoge concentraties in lever, nieren, milt, longen en melaninebevattende cellen (ogen, huid en in mindere mate hersenweefsel en ruggenmerg).

Orale absorptie 75%.

Metabolisme voornamelijk hepatisch.

Eliminatie: via nieren en gal.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- retinopathie
- maculopathie
- myasthenia gravis
- overgevoeligheid voor 4-aminoquinolines

Relatieve contra-indicaties

- leverfunctiestoornis
- nierfunctiestoornis
- maag-darmstoornissen
- neurologische afwijkingen
- bloedbeeldafwijkingen
- G-6-PD-deficiëntie (X-gebonden recessieve ziekte), komt meer voor bij mannen; positieve familieanamnese en reactie op tuinbonen of specifieke geneesmiddelen zoals acetylsalicylzuur; komt meer voor bij mediterranen, Afrikanen, Aziaten en Joodse mensen, prevalentie in deze groepen 5-20%)
- zwangerschap (swens) en lactatie

Interacties

- hydroxychloroquine verhoogt de spiegel van ciclosporine en digoxine
- verhoging hydroxychloroquineconcentratie door cimetidine
- hydroxychloroquine vermindert de werking van anti-epileptica (cave convulsies)

- verhoogt risico van aritmie samen met amiodaron
- kan het hypoglykemisch effect van insuline en orale bloedsuikerverlagende middelen versterken

Bijwerkingen

Vaak

- misselijkheid
- braken
- diarree
- hoofdpijn

Zelden

- pruritus
- fotofobie
- pigmentveranderingen
- verbleken van het haar en alopecia
- keratopathie (reversibel)
- retinopathie (irreversibel)
- doofheid (irreversibel)
- ECG-afwijkingen
- bloedbeeldafwijkingen (leukopenie, agranulocytose)
- mentale veranderingen
- spierzwakte en verminderde peesreflexen
- cave: exacerbatie psoriasis en porfyrieverschijnselen is mogelijk

NB Bij patienten met intolerantie of overgevoeligheid voor hydroxychloroquine kan behandeling met chloroquine worden overwogen.

Dosering

Plaquenil®

[tablet 200 mg]

Start: 400 mg/dag gedurende 6 weken (2 dd 200 mg)

Onderhoud: 200-400 mg/dag, op termijn zo mogelijk minder.

De maximale dosering bedraagt 6,5 mg/kg/dag (ideaal lichaamsgewicht).

NB Rokers hebben een significant verminderde klinische respons op antimalariamiddelen, zodat patiënten met lupus erythematosus het advies dienen te krijgen het roken te staken.

Controles

Voor aanvang

Bloedbeeld, creatinine, bilirubine, ALAT, AF; G-6-PD op indicatie.

Eenmaal per 3 maanden

Bloedbeeld.

Eenmaal per 6 maanden

ALAT, AF, creatinine.

Consult oogarts

Bij iedereen voor start hydroxychloroquine consult oogarts aanvragen ter vastlegging van de beginsituatie en nadien jaarlijks bij gebruik > 5 jaar.

Bij patiënten met pre-existent oogheeskundige afwijkingen of met hydroxychloroquine > 400 mg/dag jaarlijks beoordeling door oogarts laten doen.

Geregistreerde toepassingen

Lupus erythematosus.

Mogelijke toepassingen

Polymorfe lichteruptie, cutane sarcoïdose, porphyria cutanea tarda, dermatomyositis.

Literatuur

- Beek MJ van, et al. Antimalarials. *Dermatol Clin.* 2001;19:147-60.
- Ezra N, Jorizzo J. Hydroxychloroquine and smoking in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37:327-34.
- Jewell ML, et al. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:983-7.
- Kalia S, et al. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20:160-74.
- Tripp JM, et al. Hydroxychloroquine-induced retinopathy: a dermatologic perspective. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7:171-5.
- 1B tekst via www.cbg-meb.nl.

Immunoglobulinen i.v.

Bereid uit humaan plasma van ten minste 1.000 donoren; de eiwitfractie bevat ten minste 95% IgG. De subklassensamenstelling komt overeen met die van normaal plasma.

Halfwaardetijd IgG bedraagt 2-3 weken. Werkingsmechanisme op korte termijn: blokkade van Fc-receptoren, neutralisatie van autoantistoffen, effecten op immuuncomplexen en ontstekingscellen; langetermijneffecten betreffen de downregulatie van (pathogene) immuunresponsen.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- IgA-deficiëntie waarbij anti-IgA-antistoffen zijn aangetoond
- overgevoeligheid voor homologe immunoglobuline
- snel progressieve nierinsufficiëntie
- temperatuur > 38°C

Relatieve contra-indicaties

- patiënten die bij eerdere toediening van bloed of bloedproducten een atypische reactie vertoonden
- vaccinatie met levend verzwakt virus vermijden (veranderde immuunrespons)
- oudere patiënt (> 70 jaar)
- nierfunctiestoornissen
- hartfunctiestoornissen
- migraine, reumatoïde artritis en cryoglobulinemie in voorgeschiedenis

Zwangerschap en lactatie

- alleen op duidelijke indicatie voorschrijven
- goed effect beschreven in antifosfolipidensyndroom en immuun-trombocytopenische purpura; IgG passeert de placenta en neonatale hemolyse is beschreven; de transmissie van infecties is niet 100% uit te sluiten
- immunoglobulinen gaan over in de moedermelk

Interacties

- toediening van immunoglobuline dient 2 weken voor tot 3 maanden na vaccinatie met verzwakt levend vaccin te worden uitgesteld
- nefrotoxische geneesmiddelen vermijden, er bestaat een verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie

Bijwerkingen

Soms

- subjectieve klachten als rugpijn, passagère hoofdpijn met flushing, rillingen, misselijkheid, braken, gewrichtspijn

Zelden

- hypo-/hypertensie (langzamere toediening)
- allergische reacties/anafylactische shock (antihistaminica, corticosteroïden, adrenaline)
- aseptische meningitis (ook nog weken na toediening mogelijk)
- nefrotoxiciteit
- cerebrovasculaire accidenten
- trombo-embolische complicaties

Toediening leidt soms na enige uren tot een algeheel gevoel van malaise en verhoging van de lichaamstemperatuur tot 39-40°C. In de regel verdwijnt dit na 24 uur.

Dosering

Immunoglobuline, diverse preparaten

[Flacons à 2,5 g, 5 g en 10 g, uitsluitend intraveneuze toediening]

Schema lage dosis

0,2 g/kg lichaamsgewicht/maand verdeeld in twee giften per maand.

Schema hoge dosis

1-2 g/kg lichaamsgewicht per cyclus verdeeld over 2-5 dagen (infusie langzaam in 4-5 uur laten inlopen). Initieel maandelijks, na 6 maanden verlenging van het interval tot 6 weken.

Toediening

Toedieningssnelheid gedurende de eerste 10 minuten niet hoger dan 0,5 ml/min = 30 ml/uur. Als het product goed verdragen wordt, kan de snelheid van toediening geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van 2,2 ml/min = 132 ml/uur.

Na inlopen van de immunoglobulinen het infuus doorspoelen met NaCl 0,9%.

Staken bij overgevoeligheidsreactie, benauwdheid, pijn op de borst, ECG-veranderingen.

Controles

- vooraf uitgangswaarde pols, tensie, temperatuur, nierfunctie, bloedbeeld, leverfunctie, hep. B, C, RF, ANA, cryoglobulinen, immunoglobulinen
- immunoglobulinen moeten voor gebruik opgewarmd zijn tot kamer- of lichaamstemperatuur
- tijdens toediening tot ten minste 20 minuten na beëindigen ervan de pols en tensie observeren
- actie bij transpiratie, klam zweet, tachycardie, veranderde ademhaling of tensiedaling
- wanneer bijwerkingen worden gesignaleerd dient de toedieningssnelheid te worden verlaagd of de toediening te worden gestaakt totdat de symptomen verdwijnen
- ampullen clemastine en adrenaline bij de hand hebben indien een anafylactische reactie optreedt

Geregistreerde indicatie

Suppletie van immuundeficiënties.

Mogelijke toepassingen

Auto-immuunziekten.

Effect is duidelijk aangetoond bij

- immuun-trombocytopenische purpura (ITP)
- dermato-/polymyositis niet reagerend op conventionele therapie
- toxische epidermale necrolyse (TEN)
- ernstige systemische ANCA-positieve vasculitiden
- ernstige auto-immuun bulleuze dermatosen

Positief effect beschreven bij

- SLE-gerelateerd antifosfolipidensyndroom
- auto-immuunurticaria
- atopische dermatitis
- scleromyxoedeem

Literatuur

- Ahmed AR, Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. Arch Dermatol. 2003;139:1051-9.
- Colonna L, et al. Intravenous immunoglobulins for pemphigus vulgaris: adjuvant or first choice therapy? Br J Dermatol. 1998;138:1102-3.
- Enk A, et al. Use of high-dose immunoglobulins in dermatology. J Dtsch Dermatol Ges. 2009;9:806-12.
- Meulenbroek AJ, et al. Intraveneuze immunoglobulinen bij autoimmuunziekten: de frictie tussen panacee en 'evidence-based medicine'. CLB bulletin, winter 2002.
- Rütter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune disease of the skin. J Am Acad Dermatol. 2001;44:1010-24.
- Viard I, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 1998;282:490-3.
- 1B tekst via www.cbg-meb.nl.

Methotrexaat

Methotrexaat (MTX) = foliumzuurantagonist (antimetaboliet).

MTX blokkeert essentiële stap bij de synthese van nucleïne-zuren en de celdeling. Het heeft immuunmodulerende eigenschappen en een antiproliferatief effect op keratinocyten en lymfocyten.

Een klein deel wordt hepatisch en intracellulair gemetaboliseerd; vnl. renale excretie.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap (swens) en lactatie; start bij vrouw op eerste dag van menstruatie of na negatieve zwangerschapstest; anticonceptie (m/v) vereist in de vruchtbare jaren, conceptie op zijn vroegst 3 tot 6 maanden na staken MTX
- ernstige leverziekte (fibrose, cirrose)
- beenmerghypoplasie, immunodeficiëntie
- anemie/leukopenie/trombopenie
- regelmatig alcoholgebruik
- onvoldoende therapietrouw patiënt
- slechte voedingstoestand
- overgevoeligheid voor MTX
- longtoxiciteit (pneumonitis) ten gevolge van MTX bij eerdere behandeling

Relatieve contra-indicaties

- infectie (onbehandelde hiv/tbc/hepatitis B en C)
- vaccinatie met levend/verzwakt virus vermijden
- lever- of nierfunctiestoornis (dosering aanpassen)
- gastritis/ulcus ventriculi/ulcus duodeni/colitis

Interacties

- verhoging MTX-spiegel/toxiciteit: NSAID's, salicylaten en andere prostaglandineremmers, probenecid
- versterking van beenmergsuppressie door trimethoprim/sulfamethoxazol, fenytoïne (foliumzuurantagonisme)

- mogelijk verminderde absorptie door veranderde darmflora bij antibiotica (tetracyclines, hoge doseringen penicillines)
- ciclosporine (nierfunctie), retinoïden (levertoxiciteit)

Bijwerkingen

- gastro-intestinaal: misselijkheid, braken, diarree, slijmvlieschade: mond/maag-darmkanaal (teken van toxiciteit)
- moeheid, anorexie, koorts, koude rillingen, manifest worden van latente diabetes mellitus
- beenmergsuppressie: anemie/leukopenie/trombopenie
- foliumzuurdeficiëntie: toename MCV (indien MCV > 100: overleg internist)
- lever: acute leverinsufficiëntie, fibrose/cirrose bij chronisch gebruik
- MTX-osteopathie (pijn, osteoporose en compressiefractuur, meestal distale tibia)
- neurologisch: hoofdpijn, duizeligheid, sufheid, troebel zien, afasie, parese, convulsies
- pulmonaal: interstitiële pneumonitis (zeldzaam, acuut, reversibel, maar potentieel dodelijk): staken MTX en behandeling met corticosteroïden, chronische interstitiële obstructieve longziekte
- urogenitaal: nefropathie, menstruele disfunctie, libidoverlies, impotentie, defecte spermatogenese, hematurie
- huid: exantheem/urticaria, fotosensibiliteit, TEN, pigmentverschuivingen, alopecia, ecchymosen, teleangiëctasieën, acne, furunculose.
Radiotherapie in verleden kan 'radiation recall dermatitis' geven
- MTX is teratogeen en geeft mogelijk een verhoogd risico op (huid)-tumoren

Dosering

Methotrexate (Emthexate[®], Ledertrexate[®])

[tablet 2,5 mg, 10 mg; ook s.c./i.m. mogelijk]

Tabletten niet met melk innemen.

Indicatie op het recept vermelden.

Startdosis in de dermatologie: 15 mg/week.

Bij ouderen en patiënten met comorbiditeiten is de startdosis 7,5-10 mg/week.

Maximaal 25 mg per week.

Indicatie verplicht op recept te vermelden, mede naar aanleiding van letale medicatiefouten in het verleden.

Dosis verhogen met 2,5 mg/week indien controles dit toelaten en er klinische behoefte bestaat. Resultaat kan na 1-3 maanden verwacht worden.

Bij oudere patiënten (> 70 jaar) is een lagere dosis vaak toereikend.

Foliumzuursuppletie

- 5 mg foliumzuur op een niet-MTX-dag per week, ten minste 24 uur na MTX-inname (voorkomt mogelijk de toxische effecten) indien dosis MTX < 15 mg per week
- bij MTX-dosis \geq 15 mg per week wordt de dosis foliumzuur verhoogd naar 10 mg per week, ten minste 24 uur na MTX-inname

Dosisaanpassing

Dosis verlagen bij:

- leuko's < $3,0 \times 10^9/l$ of trombocyten < $100 \times 10^9/l$
- nierfunctiestoornis:
 - bij creatinineklaring 25-50 ml/min: 50% van dosis geven
 - bij creatinineklaring 10-25 ml/min: 25% van dosis geven
 - bij creatinineklaring < 10 ml/min: geen MTX geven
- leverfunctiestoornis (bij circa 2 à 3x bovenwaarde leverfunctie matige dosisreductie)

Staken bij:

- leuko's < $2,5 \times 10^9/l$ of trombocyten < $20 \times 10^9/l$
- ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 10 ml/min)
- bij patiënten die tweemaal een ALAT en/of γ -GT van meer dan tweemaal de normaalwaarde hebben binnen zes weken wordt geadviseerd met een MDL-arts te overleggen of te verwijzen

Controles

Anamnese: infecties, kans op zwangerschap, alcoholgebruik?

parameter	vóór behandeling	na week 1-2*	gedurende eerste 2 maanden 1x per 4 weken	daarna elke 3 maanden
bloedbeeld** (Hb, leuko's+diff., thrombo'en ery's)	X	X	X	X
leverenzymen*** (ALAT, γ -GT)	X		X	X
serumcreatinine	X		X	X
urinesediment	X			
zwangerschapstest (urine of bloed)	X			
hepatitis B/C en hiv	X			
serumalbumine****	X		X	X
X-thorax	X			

*Bel of zie patiënt na de laboratoriumuitslag om te verifiëren of de dosis die patiënt neemt correct is, en om te inventariseren of er sprake is van bijwerkingen.

**Wanneer leukocyten $< 3,0 \times 10^9/l$, neutrofielen $< 1,0 \times 10^9/l$, trombocyten $100 \times 10^9/l$, of leverenzymen $> 2x$ bovengrens normaalwaarden: verminder de dosis of onderbreek de medicatie (herhaal lab. < 6 weken en volg flowchart-schema hierna).

***Bij ALAT en/of γ -GT 2x bovengrens t.o.v. normaalwaarden verwijzen naar of overleg met MDL-arts.

****In speciale gevallen (bijv. verdenking op hypoalbuminemie of bij patiënten die andere medicatie gebruiken met sterke binding aan serumalbumine).

Bij dosisophoging wordt aanbevolen het bloedonderzoek eenmalig na 6 weken tussentijds te herhalen, daarna verder volgens schema.

Niet alle testen zijn mogelijk noodzakelijk voor elke patiënt. Anamnese, risico en patiëntkarakteristieken dienen ook meegewogen te worden. Aanvullende specifieke testen zijn afhankelijk van kliniek, risico's en expositie.

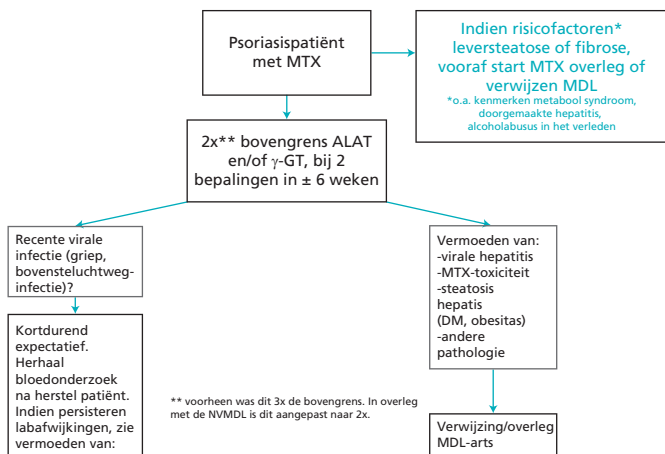
Aanvullende maatregelen bij overdosering

Overdosering MTX: bloed afnemen t.b.v. bepaling serum-MTX-concentratie. Direct na spiegelafname kan 'rescue-behandeling' beginnen met folinezuur. Bij een acute intoxicatie zo mogelijk binnen 1 uur starten met folinezuur i.v. of per os in minimaal dezelfde dosis als de ingenomen dosis MTX. Bij chronische intoxicaties starten met 30 mg folinezuur i.v. of per os.

Vervolgens de behandeling voortzetten met folinezuur 15 mg per os elke 6 uur gedurende 48 uur of tot de serumspiegel (van MTX) gedaald is naar $< 0,01 \mu\text{mol/l}$. Afhankelijk van de bijwerkingen die de patiënt ondervindt als gevolg van de methotrexaatotoxiciteit kan nog langer doorbehandeld worden met 15 mg folinezuur oraal per dag.

Hemodialyse als behandeling van MTX-overdosis is niet effectief gebleken.

Lever en consultatie MDL



Flowchart: wanneer consultatie MDL bij psoriasispatiënt vóór starten of tijdens behandeling met MTX.

Afhankelijk van het ziekenhuis zou bij verwijzing naar MDL gekozen kunnen worden voor echo en/of fibroscan via de MDL-arts. Fibroscan i.c.m. een echo geven een goed beeld of er aanwijzingen zijn voor leverfibrose of andere pathologie. Indien er een leverbiopt door de MDL-arts wordt afgenomen, volgt in onderstaande tabel een indeling van de pathologische classificatie en het te volgen beleid.

Classificatie leverbiopt en MTX-beleid

Roenigk-classificatie histologie leverbiopt	beleid t.a.v. MTX
graad I : normaal	MTX mag gecontinueerd
graad II : afwijkingen, nog geen fibrose	MTX mag gecontinueerd
graad IIIA : fibrose, mild	MTX mag gecontinueerd, maar herhalen leverbiopt na 6 maanden
graad IIIB : fibrose, matig tot ernstig	staken MTX
graad IV : cirrose	staken MTX

Geregistreerde toepassingen

Plaquesoriasis, mycosis fungoides.

Mogelijke toepassingen

Steroïdsparend: auto-immuun bulleuze dermatosen, atopisch eczeem, dermatomyositis, vasculitiden, sarcoïdose.

Literatuur

- Berends MA, Snoek J, Jong EM de, et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int* 2007;27:639-45.
- Berends MA, Snoek J, Jong EM de, et al. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:805-11.
- Chalmers RJ, et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005;152:444-50.
- Montaudí H, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol* 2011;25Suppl 2:12-8.

- Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2277-94
- Pathirana T, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:suppl 2.
- Psoriasis - Multidisciplinaire evidence based richtlijn, NVDV, 2017.
- Roenigk HH Jr, et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;478-85.
- Silvis N. Antimetabolites and cytotoxic drugs. *Dermatol Clin* 2001;1:105-18.
- Swart EL, Waal RIF van der. Hoe te handelen bij overdosering van methotrexaat: voorbeeld van een rescue-schema. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2009;19:562.
- Verduijn MM, et al. Correct gebruik van methotrexaat. *Ned Tijdschr Gnkd* 2009;153:A696.
- Verduijn MM, et al. Methotrexaat veilig, mits juist voorgeschreven. *Ned Tijdschr Gnkd* 2009;153:1484-7.
- Zachariae H. Have methotrexate-induced liver fibrosis and cirrhosis become rare? A matter for reappraisal of routine liver biopsies. *Dermatology* 2005;211:307-8.
- 1B tekst via www.cbg-meb.nl.

Mycofenolaat-mofetil

Mycofenolaat-mofetil (MMF) wordt na orale toediening snel en vrijwel volledig geabsorbeerd en presystemisch gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet mycofenolzuur (MPA). Deze remt inosinemonofosfaatdehydrogenase en zo de novo-synthese van guanosidenucleotiden: cytostatisch effect op met name lymfocyten. Mycofenolzuur wordt in de lever gemetaboliseerd tot een inactieve metaboliet, eliminatie via nier.

Effect na circa 4-6 weken te verwachten.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap (conceptie op zijn vroegst 6 weken na staken)
- lactatie
- overgevoeligheid voor polysorbaat 80 (i.v. toediening)

Relatieve contra-indicaties

- ernstige actieve ziekten van het maagdarmkanaal, lesch-nyhansyndroom en kelley-seegmillersyndroom (hypoxanthineguaninesfosforibosyltransferasedeficiëntie) en oudere patiënten vanwege een verhoogd risico op infectie/gastro-intestinale bloedingen
- behandeling met andere beenmergremmende stoffen (toenemend risico van infecties, maligniteiten) en UV-lichtexpositie (toenemend risico op huidtumoren)
- vaccinatie met levend verzwakt virus vermijden (systemische ziekte); andere vaccinaties kunnen minder effectief zijn

Interacties

- antacida en colestyramine verminderen resorptie van MMF/MPA
- comediatie van aciclovir, ganciclovir, colestyramine en eventueel andere geneesmiddelen die renaal worden uitgescheiden zou de plasmaconcentraties (van al deze medicijnen) kunnen verhogen
- gelijktijdig gebruik van azathioprine wordt ontraden

Bijwerkingen

- gastro-intestinaal: o.a. diarree, braken, misselijkheid, buikpijn
- hematologisch: m.n. leukopenie > anemie, pure red cell-aplasie (PRCA) (soms reversibel), trombocytopenie
- infecties, o.a. urineweginfecties, candida, CMV, herpes simplex, herpes zoster
- skeletspierstelsel: artralgieën
- maligniteiten: o.a. lymfomen, huidmaligniteiten
- neurologisch: convulsies, depressie, progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Dosering

Mycofenolaat-mofetil (MMF) (Cellcept[®], Myfenax[®])

[tablet 500 mg, capsule 250 mg, suspensie 200 mg/ml, infusiepoeder 500 mg]

Volwassenen: begin laag met 250-500 mg 2 dd, in één maand opvoeren naar 1 g 2 dd (2 g totaal).

Mycofenolzuur (MPA), Myfortic[®]

[tablet 180 mg en 360 mg]

Volwassenen: 180-720 mg 2 dd.

Als remissie bereikt is: minimum onderhoudsdosering nastreven.

Controles

- voor aanvang behandeling zwangerschap uitsluiten
- verplichting gebruik effectieve anticonceptie

parameter	vóór behandeling	1 e maand elke 2 weken	2 maanden	vanaf 3e maand
bloedbeeld (incl. leuko + diff.)	X	X	X	X
ALAT, AF	X	X	X	X
serumcreatinine	X	X	X	X
zwangerschapstest	X			
hepatitis B/C en hiv	op indicatie	op indicatie	op indicatie	op indicatie

- bij neutropenie, aantal neutrofiële granulocyten $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$, onderbreking van behandeling
- bij aanwijzingen voor infecties (bacterieel/viraal) op spontane blauwe plekken en/of bloedingen letten

Geregistreerde indicaties

Orgaantransplantaties; geen binnen de dermatologie.

Mogelijke toepassingen

Als prednisonsparende therapie bij refractaire auto-immuunziekten zoals auto-immuun bulleuze dermatosen, (m.n. pemphigus vulgaris), (systemische) lupus erythematosus, dermatomyositis, psoriasis, constitutioneel eczeem, pyoderma gangrenosum, lichen planus, ziekte van Crohn.

Altijd individuele vergoeding bij verzekeraar aanvragen.

Literatuur

- Akhyani M, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil vs methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1447-51.
- Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000;47:85-118.
- Baskan EB, et al. Efficacy and safety of long-term mycophenolate sodium therapy in pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1432-4.
- Eskin-Schwartz M, et al. Mycophenolate mofetil for the management of autoimmune bullous diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32:309-15.
- Liu V, Mackool BT. Mycophenolate in dermatology. *J Dermatol Treat* 2003;14:203-11.
- Meurer M. Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases. *Clin Dermatol* 2012;30:78-83.
- Mimouni D, et al. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003;139:739-42.
- Orvis AK, et al. Mycophenolate mofetil in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:183-99.
- Psoriasis - Multidisciplinaire evidence based richtlijn, NVDV, 2017.
- Velsen SG van, et al. First experience with enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic) in severe recalcitrant adult atopic dermatitis: an open label study. *Br J Dermatol* 2009;160:687-91.
- 1B tekst via www.cbg-meb.nl.

Retinoïden: acitretine, alitretinoïne, isotretinoïne

Antiproliferatief en anti-inflammatoir, normaliseert differentiatie keratinocyten, remt sebumproductie. Acitretine is een synthetisch afgeleide van vitamine A. Alitretinoïne is endogeen retinoïde. Isotretinoïne is een stereo-isomeer van tretinoïne (vitamine A-zuur). Metabolisering in de lever. Eliminatie vnl. metabolieten met feces en urine.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap (swens) en lactatie; adequate anticonceptie: laaggedoseerd progesteron ('minipil') volstaat niet als anticonceptivum
- ernstige nier- of leverfunctiestoornissen
- alcoholabusus
- hepatitis
- sterk verhoogde serumlipidenspiegels (m.n. triglyceriden > 9 mmol/l (cave acute pancreatitis)
- leeftijd < 12 jaar (isotretinoïne)

Retinoïden zijn teratogeen, niet mutageen

- acitretine (Neotigason®): vrouwen > 3 jaar anticonceptie na staken vereist
- alitretinoïne (Toctino®) en isotretinoïne: vrouwen 1 maand anticonceptie na staken vereist
- mannen geen anticonceptie vereist gedurende hun gebruik van retinoïden
- geen bloeddonor (m/v) tot 2 weken na staken van isotretinoïne en tot 3 jaar na staken van acitretine
- informed consent dient door de vrouwelijke patiënt in vruchtbare leeftijd ondertekend te worden, en indien patiënt jonger is dan 16 jaar tevens door diens ouder/voogd (isotretinoïne; zie formulier pagina 152)
- retinoïden gaan over in de moedermelk: niet starten in lactatiefase

Relatieve contra-indicaties

- lever- en nierinsufficiëntie
- hyperlipidemie
- hypervitaminose A
- hypothyreoïdie

Neuropsychiatrische aandoeningen

Óáí áää) ¢) ÁáÁ ÁíáíÁÁÁÁ [fá^) Á^àì` ä ¢) Áá) Á^á: áé ^Á^çáí^ Áçá) Á
á^) |^••áÉç^!^*^íá *Áçá) Á^) |^••áÉçá *••) Á ¢) { á *••ç [í) á••^) Á^ (|áÉ
Úää) ¢) ÁáÁ ÁíáíÁÁÁÁ [fá^) Á^àì` ä ¢) É [^ ¢) Á^í) í { ^ ÁíáÁ [íá^) Ááá@)
*^ (|^á•ç ^•ç) áÁ) Á^ Á^á: áé Á^ } ^) Á^ íá) á^ ^) ÉÖ^Á áää) ¢) Á) Á@) Á
-áé áá { (^ ¢) Áááá [] Á ¢) Á) Á@) Ááá) Á^ ÁÁ@ [* ¢) Á^ ^) *^) Á ç) ^ Á: ÁáÁ
@ Á^ çáí^ ÉÖ] ç [^ Á: ÁíÁ áää) ¢) ÁáÁ [íá^) Á^ @) á^ íá^ ^ ¢) íáí
|áç [fá^) Á) Á^ \ ^) Á) •^ {] ç { ^) Áçá) Á^) Á^) |^••áÁ) Á^) á Á^: ÁÁ
] áää) ¢) Á^ áá) Á [áá Á [[íá [íá^) *^ • @ ¢) Á^ @) á^ íá^ * ÉÖ^Á @ ¢) á^ Á^ Á
ç [[: á @ @ áÁ^ à [á^) ÁáÁ áää) ¢) Á^ ^ ¢) Á^ [[í^•• @ ¢) á^) á Áçá) Á
á^) |^••áÉ

Depressie en zelfmoord

Eerder bestond onrust over een mogelijke associatie van isotretinoïne-gebruik met depressie en zelfmoord. Inmiddels heeft onderzoek aangetoond dat depressie en zelfmoord geen gevolg zijn van het isotretinoïnegebruik. Integendeel, isotretinoïnegebruik is bij onderzoek naar de associatie tussen depressie en isotretinoïnegebruik geassocieerd met verbetering van de depressiescore. Er bestaat er ook geen directe relatie met zelfmoord.

Interacties

- tetracyclines: verhoogde kans op benigne intracranieële hypertensie
- methotrexaat: verhoogde kans op hepatitis
- fenytoïne: toename biologische beschikbaarheid fenytoïne
- carbamazepine: afname biologische beschikbaarheid carbamazepine
- alcohol: omzetting acitretine in etretinate (zeer lipofiel) (tot 2 maanden na staken)
- vitamine A: verhoogt toxiciteit
- antimycotica (azolen): levertoxiciteit
- statines: verhoogde kans op myotoxiciteit
- minipil: vermindering anticonceptief effect

Bijwerkingen

- teratogeen
- mucocutaan: droge lippen, slijmvliezen en huid (peeling handpalmen en voetzolen), atrofie van huid en nagels en diffuus dunnere beharing, jeuk, neusbloedingen, alopecia
- lever: verhoging leverenzymen, hepatitis, levercelnecrose (1%), hepatomegalie
- hyperlipidemie: cholesterol, triglyceriden (evt. behandelen met gemfibrozil 2 dd 600 mg)
- oculair: siccaklachten, blefaroconjunctivitis, nachtblindheid, papiloedeem

- spier/skelet: myalgia, artralgie, hyperostosis, calcificaties in weke delen, osteoporose
- renaal: gegeneraliseerd oedeem, hematurie, proteïnurie (2-3 weken na start)
- neurologisch: hoofdpijn, benigne intracranieële hypertensie, 'cerebellar demyelinating lesion'

Dosering

Acitretine (Neotigason®)

[capsule 10 mg en 25 mg]

0,3-0,5 mg/kg/dag gedurende 4 weken; vervolgens 0,5-1 mg/kg/dag.

Titreren op klinische response en bijwerkingen.

Alitretinoïne (Toctino®)

[capsule 10 en 30 mg]

10-30 mg/dag.

Isotretinoïne

[capsule 10 mg en 20 mg]

0,1-1,0 mg/kg/dag (start 0,5 mg/kg/dag).

Tot 40 mg isotretinoïne in 1 dosis; > 40 mg isotretinoïne in 2-3 doses per dag splitsen.

Minimale relapse na cumulatieve dosis isotretinoïne van 120 mg/kg.

Veelal geen therapeutische winst bij cumulatieve dosis > 150 mg/kg.

Controles

Acitretine

- maandelijks zwangerschapstest aanbevolen (bij vrouwen in vruchtbare leeftijd)
- bij aanvang, na 1 maand, daarna 1× per 3 maanden
- Hb, leukocyten, trombocyten, creatinine, ALAT, AF, cholesterol, triglyceriden (indien lipiden na 3 maanden niet verhoogd geen verdere bepaling nodig), glucose op indicatie

Isotretinoïne

- maandelijks zwangerschapstest aanbevolen (bij vrouwen in vruchtbare leeftijd)
- bij aanvang, daarna op indicatie: ALAT, AF, cholesterol, triglyceriden

CBG-goedgekeurd zwangerschapspreventieprogramma

Voor alle systemische retinoïden (acitretine, alitretinoïne, isotretinoïne) is een zwangerschapspreventieprogramma van kracht. Dit omvat voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd:

- verplichting tot het verkrijgen van een ondertekend informed consent (zie formulier op pagina 152)
- vrouwen moeten ten minste één, maar bij voorkeur twee elkaar aanvullende anticonceptiemethoden gebruiken, ook vrouwen die niet seksueel actief zijn
- zwangerschap dient te worden uitgesloten met een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling en elke 28 dagen tijdens de behandeling

Daarnaast geldt onderstaande nog specifiek voor de betreffende retinoïden:

Acitretine

- vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptie toe te passen vanaf 1 maand voor aanvang van de behandeling, gedurende de behandeling en tot 3 jaar na staken ervan (vanwege de lange halfwaardetijd van etretinaat)
- na staken van de behandeling dient elke 1-3 maanden een zwangerschapstest te worden uitgevoerd gedurende een periode van 3 jaar

Alitretinoïne en isotretinoïne

- vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptie toe te passen vanaf 1 maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 maand na staken ervan
- tevens dient 5 weken na staken van de behandeling een zwangerschapstest te worden uitgevoerd

NB1 Verplichte zwangerschapstest is via HCG in bloed binnen 1 dag bekend.
NB2 Maximale voorschrijfperiode van isotretinoïne bij vrouwen is 30 dagen, met een maximale geldigheidsduur van het recept van 7 dagen na ondertekening.

Geregistreerde toepassingen

Acitretine

Ernstige, therapieresistente psoriasis, psoriasis pustulosa generalisata, ichthyosen en ichthyosiforme dermatosen, keratinisatiestoornissen (o.a. PRP), lichen ruber planus, porokeratosen.

Alitretinoïne

Ernstig chronisch handeczeem.

Isotretinoïne

Ernstige therapieresistente acne vulgaris/conglobata en kans op blijvende littekens.

Mogelijke toepassingen

Acitretine

Rosacea fulminans, gramnegatieve folliculitis, preventie van ontwikkeling van non-melanoma huidmaligniteiten, keratoacanthoom, hidradenitis suppurativa, lichen sclerosus.

Lage dosis: in combinatie met UV-B- of PUVA-lichttherapie (psoriasis).

Alitretinoïne

Psoriasis pustulosis, lichen planus, lupus erythematosus.

Isotretinoïne

Hidradenitis suppurativa.

Literatuur

- Balak D, Hajdarbegovic, de Vos A. Hardnekkige misvattingen staan substitutie in de weg. Zes hordes om de acnepatiënt in de eerste lijn te behandelen. *Medisch Contact* 2019;26:26-8.
- Barbieri JS et al. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol* 2019 Jun 19. pii: S0190-9622(19)30989-2. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.025. [Epub ahead of print]
- Blok JL, et al. Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013;168:243-52.
- Diepgen TL, et al. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. *Acta Dermatol Venereol* 2012;92:251-5.
- DiGiovanna JJ. Systemic retinoid therapy. *Dermatol Clin* 2001;1:161-7.
- *J Am Acad Dermatol* August 1998 Suppl ; *J Am Acad Dermatol* september 1999 Suppl.
- Kolios AG, et al. Oral, esophageal and cutaneous lichen ruber planus controlled with alitretinoin: case report and review of the literature. *Dermatology* 2013;226:302-10.
- Kuhn A, et al. Alitretinoin for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:e123-6.
- Layton AM, Dreno B, Gollnick HP, Zouboulis CC. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:773-6.
- Lee YH, et al. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;152:35-44.
- Li C, et al. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e021549.
- Lynde C, et al. Extended treatment with oral alitretinoin for patients with chronic hand eczema not fully responding to initial treatment. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:721-7.
- Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg* 2007;4:210-20.
- Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-- Update 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2277-94.
- Oliveira JM, et al. Association of isotretinoin with depression and suicide: a review of current literature. *J Cutan Med Surg* 2018;22:58-64.
- Ozdemir M, Engin B, et al. A randomized comparison of acitretin-narrow band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2008;88:589-93.
- Pathirana T, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:suppl 2.
- Psoriasis - Multidisciplinaire evidence based richtlijn, NVDV, 2017.
- Richtlijn acneiforme dermatosen, NVDV, 2013.
- Saurat JH. Systemic retinoids. *Dermatol Clin* 1998;16:331-40.
- Schmitt-Hoffmann AH, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of alitretinoin in moderate or severe chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:Suppl 2:29-34.
- Yaman M, et al. A cerebellar demyelinating lesion following treatment of acne with isotretinoin. *Clin Exp Dermatol* 2007;33:118-21.
- 1B tekst via www.cbg-meb.nl.

Sulfasalazine

Sulfasalazine = salazosulfapyridine. Chemisch zijdelings verwant aan (het in de regel effectievere) dapson.

Metabolisme: acetylering in de lever. Eliminatie voornamelijk met urine en feces.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- overgevoeligheid voor sulfapreparaten, thiazidediuretica of salicylaten
- G-6-PD-deficiëntie
- acute intermitterende porfyrie
- ernstige leverfunctiestoornis
- ernstige nierfunctiestoornis

Zwangerschap en lactatie

- sulfasalazine kan tot een dosering van 2 g/dag zonder gevaar in zwangerschap en lactatie gebruikt worden (in dierproeven in hogere doseringen wel gevaarlijk gebleken)
- het wordt aanbevolen foliumzuur te suppleren tijdens de zwangerschap of bij actieve zwangerschapswens

Interacties

- antibiotica remmen de enterale splitsing in sulfapyridine en 5-ASA door bacteriën
- ijzer en colestyramine remmen resorptie van sulfasalazine
- digoxine en foliumzuurresorptie geremd door sulfasalazine
- versterking effect anticoagulantia en orale antidiabetica
- azathioprine: beenmergtoxiciteit

Bijwerkingen

Dosisafhankelijk

- bloedbeeldafwijkingen (hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie; vnl. in de eerste 3 maanden)
- misselijkheid
- braken
- diarree
- hoofdpijn
- duizeligheid
- tinnitus
- proteïnurie
- hematurie
- crystallurie
- reversibele oligospermie bij mannen
- gele huid
- cyanose

Dosisonafhankelijk

- beenmergdepressie (agranulocytose en trombocytopenie)
- pancreatitis
- hepatitis
- perifere neuropathie
- exantheem
- urticaria
- stevens-johnsonsyndroom
- exfoliatieve dermatitis
- epidermale necrolyse (lyellsyndroom)
- fibroserende alveolitis
- droge hoest
- koorts
- eosinofilie
- periorbitaal oedeem
- serumziekte
- LE-syndroom
- nefrotisch syndroom
- depressie

- irritatie
- nervositeit
- artralgie
- mucositis
- foliumzuurdeficiëntie
- convulsies
- ataxie
- aseptische meningitis (zeldzaam)

Dosering

Sulfasalazine

[tablet 500 mg]

250 mg – 2000 mg/dag.

Wekelijks z.n. met 500 mg ophogen tot 1000 mg 2 dd (max. 4 g/dag).

Controles

Voor aanvang

G-6-PD (op indicatie), bloedbeeld (incl. leuko + diff.), creatinine, ALAT, AF.

Maandelijks gedurende de eerste 3 maanden

Bloedbeeld (incl. leuko + diff.), creatinine, ALAT, AF.

Vervolgens periodiek (om de 3 à 6 maanden)

Bloedbeeld (incl. leuko + diff.), creatinine, ALAT, AF.

Geregistreerde toepassingen

Colitis ulcerosa, ziekte van Crohn (extra-intestinaal), reumatoïde artritis.

Mogelijke toepassingen

Dermatitis herpetiformis, lineaire IgA-dermatose, slijmvliespemfigoïd, alopecia areata, lupus erythematosus, psoriasis (pustulosa), pyoderma gangrenosum, subcorneale pustulaire dermatose, acne conglobata, chronische spontane urticaria en lichen planus.

Literatuur

- Bauza A. Successful treatment of lichen planus with sulfasalazine in 20 patients. *Int J Dermatol* 2006;44:158-62.
- Chakravarty K, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:924-5.
- Charles N, et al. Sulfasalazine for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:541-4.
- Egan CA, et al. Dermatitis herpetiformis: a review of fifty-four patients. *Ir J Med Sci* 1997;166:241-4.
- McGirth LY. Successful treatment of recalcitrant chronic idiopathic urticaria with sulfasalazine. *Arch Dermatol* 2006;142:1337-42.
- Paniker U, et al. Dapsone and sulfapyridine. *Dermatol Clin* 2001;19:79-86.
- Wakelin SH. *Handbook of systemic drug treatment in dermatology* 2002.
- 1B tekst via www.cbg-meb.nl.

Tetracyclines

Bacteriostatisch via remming van eiwitsynthese. Immuunmodulatoir effect, bijv. suppressie van chemotaxis van neutrofielen en eosinofielen. Verbeterde dermo-epidermale cohesie in vitro.

Tot de groep van tetracyclines behoren:

- minocycline
- doxycycline
- oxytetracycline

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap (swens) en lactatie
- ernstige leverfunctiestoornissen (m.n. doxycycline + minocycline)
- nierfunctiestoornissen (m.n. (oxy)tetracycline)
- lupus erythematosus in anamnese of (familie)anamnese (m.n. minocycline)
- kinderen \leq 12 jaar

Interacties

- meer interacties te verwachten met oxytetracycline dan met minocycline en doxycycline
- verlaagde tetracyclinespiegels door enzyminductie door carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en alcohol
- verminderde absorptie door 2- en 3-waardige metaalionen (Al/Mg/Ca/Zn/Fe/bismut/antacida/melk)
- retinoïden: verhoogd risico op (benigne) intracranieële hypertensie
- anticonceptiepil: verminderde betrouwbaarheid m.n. tijdens de 1e maand van comediatie
- antistolling: evt. minder antistolling nodig omdat tetracyclines de protrombineactiviteit onderdrukken
- digoxine: verhoogde absorptie (kans op toxiciteit)

Bijwerkingen

- gastro-intestinaal: m.n. in het begin: buikpijn, misselijkheid, braken diarree; komt het minst voor bij minocycline
- oesofagitis, m.n. gerapporteerd bij doxycycline
- pseudomembraneuze colitis, inflammatoire anogenitale dermatosen
- vaginale, enterale candidiasis, m.n. bij tetracycline
- fotosensitiviteit:* doxycycline > tetracycline > minocycline
- hyperpigmentatie:* minocycline (cumulatieve dosis > 50 g) > tetracycline > doxycycline
- pigmentatie van tanden (vanuit kaakbot, m.n. kinderen < 12 jaar, maar ook bij volwassenen); minder vaak ander weefsel: huid, slijmvliezen, nieren, lever, thyroïd (mogelijk ontwikkeling van hypothyreoïdie)
- benigne intracraniale hypertensie* (niet combineren met retinoïden)
- leverbeschadiging (soms met pancreatitis) bij langdurig gebruik of bij leverinsufficiëntie
- nierfunctiestoornissen
- 'lupus-like syndrome' met hepatitis, polyartralgie, ANA (treedt vaker op bij minocycline dan bij andere tetracyclines; advies: stop medicatie)
- overgevoeligheidsreacties: urticaria, angio-oedeem, anafylaxie en zelden maar potentieel levensbedreigend 'hypersensitivity syndrome' met algehele malaise, hoge koorts, pneumonie, hepatitis, hemolytische anemie, trombocytopenie, neutropenie en eosinofilie, rash (m.n. vaker gerapporteerd bij minocycline dan andere tetracyclines; advies: stop medicatie)
- vestibulaire bijwerkingen m.n. bij vrouwen: o.a. duizelingen, m.n. gemeld bij minocycline

*dosisafhankelijk

NB Gezien de effectiviteit, bijwerkingenprofiel en kosten is er een voorkeur voor behandeling met doxycycline 100 mg preparaat.

Bij pre-existente maagklachten of maagklachten ten gevolge van de behandeling met doxycycline 100 mg kan als alternatief (het veel duurdere) doxycycline 40 mg slow release worden gegeven.

Minocycline 100 mg is in verband met de potentieel zeer ernstige bijwerkingen alleen geïndiceerd als tweedelijns therapie, bijv. bij onvoldoende respons bij behandeling met doxycycline.

Dosering

Doxycycline:

40-100 mg/dag, tijdelijk tot max. 200 mg/dag.

40 mg met vertraagde afgifte (Efracea®).

Minocycline:

100 mg/dag, als geen effect na 1 maand evt. tijdelijk tot max. 200 mg/dag.

Oxytetracycline:

Op lege maag, start met 2 dd 500 mg gedurende 2 weken. Indien geen bijwerkingen ontstaan en therapeutisch effect niet voldoende: 2 dd 1000 mg.

Controles

Bij aanvang, daarna op indicatie

- bloedbeeld, ureum, creatinine, γ -GT, ALAT. Let op klinische tekenen van hypothyreoïdie en LE
- zwangerschap anamnestic 'uitsluiten'

Geregistreerde toepassingen

Infecties door voor tetracyclinegevoelige micro-organismen (bijv. Borrelia), acne vulgaris, papulopustuleuze rosacea.

Bij behandeling van rosacea en acne liefst gecombineerd met lokale middelen gebruiken (metronidazol, azelëïnezuur, benzoylperoxide, retinoïden).

Literatuur

- Del Rosso JQ, et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40 mg doxycycline USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:791-802.
- Kloppenburg M. The tetracycline derivate minocycline as treatment for rheumatoid arthritis. Thesis, Leiden 1996.
- Layton A, Thiboutot D. Emerging therapies in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2013;69 (6 Suppl 1): S57-65.
- Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Association or lack of association between tetracycline class antibiotics used for acne vulgaris and lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2007;157:540-6.

- Pavel S. Minocycline en hyperpigmentatie van de huid. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2005;15:50-2.
- Poliak SC, et al. Minocycline-associated tooth discoloration in young adults. J Am Med Ass 1985;254:2930-2.
- Time to say goodbye to minocycline? Drug Ther Bull. 2013;51:49 doi: 10.1136/dtb.2013.5.0176.
- Zaadnoordijk RW. Leeftijdsgrens bij tetracyclinetoeediening. Pharm Weekbl 1988;123:471-2.
- Zuuren EJ van, et al. Interventions for rosacea. Cochrane Database syst Rev 2011;3:CD003262.
- 1B tekst via www.cbg-meb.nl.

Doxycycline in combinatie met nicotinamide bij auto-immuun bulleuze dermatosen

Nicotinamide is een amide van nicotinezuur, behoort tot het vitamine B3-complex; speelt een rol bij oxydatiereductiereacties (weefselademhaling, glycolyse en synthese van lipiden), essentieel voor alle levende cellen (tekort leidt tot pellagra).

Vanwege het anti-inflammatoire effect wordt het in de dermatologie gebruikt in combinatie met een tetracycline. Doxycycline is de 'patiëntvriendelijkste' tetracycline en heeft daarom de voorkeur. Doxycyclinemonohydraat heeft daarbij de voorkeur boven doxycyclinehydraat in verband met een kleinere kans op irritatie van het oesofaguslijmvlies (oesofagitis, oesofagusulcera).

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap (swens) en lactatie
- ernstige lever- en nierfunctiestoornissen
- lupus erythematosus in (familie)anamnese
- kinderen \leq 12 jaar (zie bijwerkingen)

NB Bij patiënten met contra-indicaties voor tetracyclines en bij kinderen kan erytromycine (30-50 mg/kg/dag) in plaats van tetracycline gebruikt worden.

Interacties

Zie interacties tetracyclines.

Nicotinamide: mogelijk verhoogde kans op myopathie bij comedatie met statinen.

Bijwerkingen

Nicotinamide

- gastro-intestinaal: hoge doseringen kunnen aanleiding geven tot maagpijn
- passagère hoofdpijn en duizeligheid
- hyperglykemie
- reversibele leverfunctiestoornis, icterus (portale fibrose) bij hoge dosis (> 3 g/dag)
- zeer zelden: flushing, pruritus

Doxycycline

Zie bijwerkingen tetracyclines.

Dosering

Doxycycline(monohydraat)tabletten

- innemen met ruim water
- start met 1 dd 100 mg gedurende 3-4 weken, indien geen bijwerkingen ontstaan en therapeutisch effect onvoldoende dosering verhogen naar 1 dd 200 mg

NB Vermeld op het recept dat doxycycline wordt gebruikt als anti-inflammatoir middel en niet als antibioticum.

Nicotinamide

- rechtop innemen met ruim water en voedsel
- de nicotinamide circa 2-4 weken na doxycycline starten i.v.m. mogelijke overlappende bijwerkingen
- begin met 1 dd 500 mg nicotinamide gedurende 2 weken; indien geen bijwerkingen ontstaan en het therapeutisch effect onvoldoende is, dosering verhogen naar 2 dd 500 mg of 4 dd 500 mg, max. 2500 mg/dag

NB1 Zet uitroepteken achter dosis nicotinamide op het recept voor de apotheek ten teken dat dit geen verschrijving is.

NB2 Nicotinamide wordt niet door iedere verzekeraar vergoed (kosten circa 30-40 euro per maand). Een brief of machtigingsaanvraag bij de verzekeraar kan soms alsnog tot vergoeding leiden.

Beleid

Indien na 3 maanden behandeling geen verbetering optreedt, wordt de therapie gestopt of met andere medicijnen (corticosteroiden, dapson) gecombineerd.

Bij succesvolle behandeling:

- elke 4 weken dat er geen of zeer weinig nieuwe laesies optreden wordt de dosering van een van de medicijnen verminderd. Het is niet bekend welk middel effectiever is bij de behandeling van auto-immuun bulleuze dermatosen
- aangezien er meer ervaring is met doxycycline dan met nicotinamide, lijkt het de voorkeur te hebben de nicotinamide eerst af te bouwen (bijv. in stappen van 500 mg per 2 weken)
- bij recidieven wordt de dosering weer op de omgekeerde wijze verhoogd

Controles bij deze combinatie

Bij aanvang, iedere 6 maanden of op indicatie

- bloedbeeld, ureum, creatinine, bilirubine, γ -GT, AF, ALAT, ASAT, urine (sediment, eiwit, glucose), let op klinische tekenen van hypothyreoïdie en LE
- zwangerschap anamnestic 'uitsluiten'

Mogelijke toepassingen

Auto-immuun bulleuze dermatosen (m.n. bulleus pemfigoïd).

Literatuur

- Berk MA, et al. The treatment of bullous pemphigoid with tetracycline and niacinamide. Arch Dermatol 1986;122:670-4.
- Fivenson DP, et al. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. Arch Dermatol 1994;130:753-8.
- Joshi N, Miller DQ. Doxycycline revisited. Arch Intern Med 1997;157:1421-8.

- Khumalo NP, et al. Interventions for bullous pemphigoid (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
- Kirtschig G, et al. Interventions for bullous pemphigoid (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2010;10:CD002292.
- Kirtschig G, et al. Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
- Kirtschig G, Khumalo NP. Management of bullous pemphigoid. Recommendations for immunomodulatory treatment. Am J Clin Dermatol 2004;5:319-26.
- Pagès F, et al. Tolerability of doxycycline monohydrate salt vs. chloroquine-proguanil in malaria chemoprophylaxis. Trop Med Int Health 2002;7:919-24.
- Serrarens J, Kirtschig G. Behandeling van bulleus pemphigoid met doxycycline en nicotinamide. NTDV 2010.
- Shapiro LE, et al. Comparative safety of tetracycline, monocycline, and doxycycline. Arch Dermatol 1997;133:1224-30.
- Smith K, Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. Clin ther 2005;27:1329-42.

Thalidomide

In Nederland niet geregistreerd. Naast recept dan ook altijd artsverklaring invullen.

Anti-inflammatoir, immunomodulerend en immunosuppressief. Reduceert circulatie T-helpercellen. Toename circulatie T-suppressorcellen en IL-4- en IL-5-productie. Remt fagocyterende cellen, TNF- α -productie, IFN- γ en IL-1. Metabolisme via lever; cytochroom P450 hierbij betrokken.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap(swens) en lactatie: adequate anticonceptie m/v!
- perifere neuropathie
- immunosuppressie, leukopenie, neutropenie (< 750/mm³)
- overgevoeligheid voor thalidomide

Relatieve contra-indicaties

- kinderleeftijd (met name < 12 jaar)
- vaccinatie met levende virussen

Bijwerkingen

- teratogeen
- neurotoxisch: perifere neuropathie (incidentie tot 50%, niet beschreven bij patiënten met lepra), m.n. sensorisch, spierzwakte/-kramp, paresthesieën aan handen en voeten, carpaletunnelsyndroom; neuropathie kan tot 1 jaar na staken nog verergeren; geen relatie tussen het ontstaan van neuropathie en cumulatieve dosis, behandelingsduur of de gemiddelde dagdosis; na staken thalidomide wegens neuropathie o.a. gemeld dat na enkele jaren 25% geheel hersteld zou zijn, 25% deels hersteld zou zijn en in 50% der patiënten geen verbetering werd waargenomen
- CZS-effecten: stemmingsveranderingen, moeheid, sufheid, duizeligheid, misselijkheid
- het sedatieve effect wordt versterkt door anxiolytica, sedativa, sederende antihistaminica, alcohol en opiaten
- cave: bedienen van machines en autorijden

- endocriene effecten: verlaagde thyroïd hormoonsecretie, verandering van menstruatiepatroon, verminderd libido
- obstipatie, toename eetlust
- cutane effecten: exfoliatieve dermatitis, erythrodermie, pruritus, oedeem gelaat/ledematen, rode handpalmen, droge mond, brokkelige vingernagels
- neutropenie (incidentie < 1%)

Dosering

Thalidomide

[tablet 50 mg]

Afhankelijk van aandoening: 50-800 mg/dag (graft-versus-hostdisease). Gebruikelijke start dosis 50 mg/dag ('s avonds); als na 1 week geen bijwerkingen ontstaan, dosis verhogen naar 100-300 mg afhankelijk van diagnose en therapeutisch effect. Bij klinische respons (na 2 weken tot aantal maanden), dosis langzaam afbouwen (in 50 mg stappen iedere 2-4 weken); klinisch effectieve dosis continueren mits geen bijwerkingen ontstaan.

Staken bij optreden van neurologische complicaties.

Controles

Vanwege teratogeen effect moet anticonceptie (m/v) vanaf 1 maand voor en tijdens thalidomidegebruik adequaat geregeld zijn. Dit geldt ook voor mannen (condoomgebruik verplicht), zelfs na vasectomie, omdat thalidomide mogelijk overgaat in semen.

Het zwangerschapspreventieprogramma is van toepassing. Dit houdt in een verplichte zwangerschapstest voor en na behandeling, minimaal 1 en bij voorkeur 2 effectieve vormen van anticonceptie, een verplichting van een ondertekende artsverklaring en een maximale voorschrijfperiode van 30 dagen, met een maximale geldigheidsduur van het recept van 7 dagen na ondertekening.

Bij aanvang therapie

- baseline neurologisch onderzoek driemaandelijks herhalen tijdens thalidomidegebruik; tevens zenuwgeleidingsonderzoek (en event. EMG) op indicatie (pijn, gevoelsstoornissen, paresthesieën)
- laboratoriumonderzoek (leuko + diff.) maandelijks

NB Thalidomideneuropathie is niet beschreven bij patiënten met lepra.

Aanvullende maatregelen

- onder thalidomide geen bloed- of zaaddonor
- artsverklaring van de firma/fabrikant met daarin besloten 'informed consent' moet door patiënt ingevuld en ondertekend zijn voordat thalidomide geleverd wordt aan de apotheek

Mogelijke toepassingen

Erythema nodosum leprosum (registratie in VS), multipel myeloom, ernstige afteuze stomatitis, graft-versus-hostdisease, discoïde lupus erythematosus, prurigo nodularis, actinische prurigo, ziekte van Behçet.

Literatuur

- Chen M, et al. Innovative uses of thalidomide. *Dermatol Clin* 2010;3:577-86.
- De Jong-van den Berg LTW, et al. Thalidomide opnieuw in de belangstelling. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1998;142:2509-12.
- Faver IR, et al. Thalidomide for dermatology: a review of clinical uses and adverse effects. *Int J Dermatol* 2005;44:61-7.
- Harland CC, et al. Thalidomide-induced neuropathy and genetic differences in drug metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;49:1-6.
- Housman TS, et al. Low-dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2003;139:50-4.
- <http://www.FDA.gov/cder/foi/label/1998/20785lbl.pdf>.
- Radomsky CI, et al. Thalidomide. *Dermatol Clin* 2001;19:87-103.
- Rosenbach M, Werth VP. Dermatologic therapeutics: Thalidomide; a practical guide. *Dermatol Ther* 2007;20:175-86.
- Tseng S, et al. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:969-79.
- Wines NJ, et al. Thalidomide in dermatology. *Australas J Dermatol* 2002;43:229-38.
- Wu JJ, et al. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol* 2005;153:254:73.
- 1B tekst via www.cbg-meb.nl.

Biologics en biosimilars

Biologics

De term 'biologics' is een verzamelnaam voor gemodificeerde eiwitten, die zijn ontwikkeld om immunologische processen te beïnvloeden. Biologics worden onder kunstmatige omstandigheden geproduceerd door cellijnen. De biologics zijn te verdelen in twee groepen: monoklonale antistoffen en fusie-eiwitten.

Behandeling met een biologic kan worden overwogen bij:

- patiënten met matige tot ernstige chronische plaquepsoriasis waarbij de behandeling met UV-B/PUVA-(psoraleen en ultraviolet-A-licht) lichttherapie en methotrexaat of ciclosporine tot onvoldoende respons heeft geleid, niet werd verdragen of absoluut gecontra-indiceerd is
- patiënten met hidradenitis suppurativa waarbij behandeling met orale antibiotica tot onvoldoende respons heeft geleid, niet werd verdragen of absoluut gecontra-indiceerd is
- patiënten (> 12 jaar) met chronisch spontane urticaria waarbij de behandeling (met opgehoogde dosering) orale H1-antagonisten tot onvoldoende respons heeft geleid
- matig tot ernstig atopisch eczeem bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling

Patiënten komen voor behandeling in aanmerking bij falen van lokale behandeling (met adequate begeleiding en instructie) en een periode van minimaal vier maanden behandeling met een of meerdere orale immunosuppressiva (ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat-mofetil/mycofenolzuur) in een adequate dosis, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen. Voor de overige voorwaarden om dupilumab te kunnen voorschrijven zie ook de PDF 'Introductie van dupilumab voor ernstig constitutioneel eczeem' op de website van de NVDV.

De biologics worden hierna ingedeeld naar target en besproken in de volgende rubrieken:

- anti-TNF- α
- anti-IL-4 receptor (IL-4/IL-13)
- anti-IL-17
- anti-p40 (IL-12/IL-23)
- anti-p19 (IL-23)
- anti-IgE

Biosimilars

Een biosimilar is eveneens een biologic, dat wil zeggen een biologisch geneesmiddel. Een biosimilar is vrijwel identiek aan een ('originator') biologic dat al is goedgekeurd voor gebruik. Biologics zijn medicijnen die met behulp van recombinant-DNA-technieken zijn gemaakt door een biologische bron, zoals bacteriën, gisten of andere eukaryote cellen. Biosimilars zijn niet 100% identiek, maar bevatten in essentie dezelfde biologische substantie, alhoewel er kleine verschillen kunnen zijn vanwege hun complexe aard en productieproces.

De belangrijkste reden om biosimilars voor te schrijven is het feit dat deze vaak goedkoper zijn dan de zogenaamde innovator of originator biologics. Het voorschrijven van biosimilars resulteert derhalve in een reductie van de kosten. Recente 'switch-studies' hebben laten zien dat het in bepaalde situaties verantwoord is om de patiënt om te zetten van een originator biologic naar een biosimilar.

Op dit moment heeft de European Medicines Agency de biosimilars Flixabi[®], Inflectra[®], Remsima[®] en Zessly[®] goedgekeurd voor dezelfde behandelindicaties als het referentieproduct infliximab (Remicade[®]). Benepali[®], Erelzi[®] en Lifmior[®] zijn voor volwassenen goedgekeurd voor dezelfde behandelindicaties als het referentieproduct etanercept (Enbrel[®]). Vergelijkbaarheidsstudies zijn nodig om aan te tonen dat de biosimilar gelijkwaardig is aan het referentieproduct met betrekking tot de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Vergelijkbaarheidsstudies mogen uitgevoerd worden bij patiëntengroepen met andere aandoeningen en geëxtrapoleerd worden naar dermatologische indicaties.

Ook voor adalimumab zijn inmiddels biosimilars beschikbaar (Amgevita[®], Cyltezo[®], Hulio[®], Hyrimoz[®], Idacio[®], Imraldi[®]).

Om de geneesmiddelenbewaking te ondersteunen, moet het specifieke geneesmiddel dat wordt gegeven aan de patiënt duidelijk gemonitord worden. Vooral merknaam product en batchnummer zouden getoeterd moeten worden voor elk biologisch middel.

Conclusie

Biosimilars kunnen vanwege lagere kosten een goed alternatief vormen voor de oorspronkelijke biologics. Voor adalimumab zijn momenteel de biosimilars Amgevita[®], Cyltezo[®], Hulio[®], Hyrimoz[®], Idacio[®] en Imraldi[®], voor etanercept de biosimilars Benepali[®], Erelzi[®] en Lifmior[®], en voor infliximab zijn Inflectra[®], Flixabi[®], Remsima[®] en Zessly[®] als biosimilars goedgekeurd.

Standpunt en voorwaarden

1. Er zijn geen bezwaren om bij een nieuw te starten geneesmiddel de geregistreerde biosimilar te geven. Uitgangspunt hierbij is dat in principe het goedkoopste middel wordt voorgeschreven.
2. Er moet worden gemonitord en geregistreerd m.b.v. registries.
3.
 - a. De beslissing om goed responderende patiënten te laten switchen naar een biosimilar is voorbehouden aan de behandelend arts in samenspraak met de patiënt.
 - b. Het is dan belangrijk het gebruik, de effectiviteit en de veiligheid te monitoren in registries.
 - c. Het is goed mogelijk een patiënt die langere tijd niet meer behandeld is met de biologic (bijv. langer dan 6 maanden) in goed overleg te laten switchen naar de biosimilar.

Aanbeveling

In de periode waarin het nieuwe middel gestart wordt en het oude middel mogelijk nog deels aanwezig is in het lichaam, kunnen eventuele bijwerkingen niet direct aan een van de twee worden toegeschreven. Daarom wordt aanbevolen om bij overstappen van een biologic naar een biosimilar de eerste gift van de biosimilar te geven op het moment dat het

oude referentieproduct opnieuw toegediend zou moeten worden en niet eerder.

Afbouwen van biologics (incl. biosimilars)

Biologics (c.q. biosimilars) kunnen bij patiënten zó goed werken, dat de dermatologische ziekte klinisch in remissie kan komen. In die gevallen kan geprobeerd wordende behandeling met de biologic (c.q. biosimilar) af te bouwen en zelfs te stoppen.

Dit heeft een aantal voordelen:

- Biologics worden meestal toegediend als injectie. Het is prettig om minder vaak of helemaal niet meer te hoeven prikken.
- Biologics onderdrukken de afweer waardoor het infectierisico groter wordt. Als de behandeling met biologics wordt beëindigd, is het infectierisico weer kleiner.
- Als geen biologic meer wordt gebruikt, kunnen controleafspraken met grotere tussenperioden plaatsvinden.
- Vermindering van de geneesmiddelkosten.

Wie mag afbouwen en misschien stoppen?

Patiënten die gedurende een periode van 3 maanden in stabiele remissie zijn, komen in aanmerking voor afbouwen.

Afbouwschema's

Het afbouwen van biologics (incl. biosimilars) geschiedt door elke 3 maanden het interval tussen de injecties te verlengen. Bijv. voor adalimumab van 14 dagen via 21 naar 28 dagen. Daarna wordt de behandeling gestopt. Elke 3 maanden wordt de ziekteactiviteit gecontroleerd. Als de patiënt tussen de geplande afspraken door merkt dat de ziekte terugkomt, neemt deze contact op voor een vervroegde afspraak. Bij hernieuwde ziekteactiviteit de biologic (c.q. biosimilar) hervatten volgens het oude schema.

Literatuur

- EMA: European Medicines Agency. Biosimilar medicines http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp (geraadpleegd 21-09-2019).

- Emery P, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76:51-7.
- Jani R, Gupta R, Bhatia G. A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2016;19:1157-1168.
- Nast A, Rosumeck S, Seidenschnur K. Biosimilars: a systematic review of published and ongoing clinical trials of antipsoriatics in chronic inflammatory diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13:294-300.
- Park W, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1605-12.
- Yoo DH, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1613-20.
- Psoriasis - Multidisciplinaire evidence based richtlijn, NVDV, 2017.
- Study to Compare Efficacy and Safety of ABP 501 and Adalimumab (Humira®) in Adults With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *ClinicalTrials.gov.* Studie afgerond Maart 2015, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970488>.
- Study to Demonstrate Equivalent Efficacy and to Compare Safety of Biosimilar Adalimumab (GP2017) and Humira (ADACCESS) [database on the Internet]. *ClinicalTrials.gov.* 2014. Studie afgerond Februari 2016, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016105>.
- Standpunt Biosimilars van de FMS. https://www.demedischspecialist.nl/onderwerp/biosimilars_geraadpleegd_21-09-2019.
- Standpunt Biosimilar geneesmiddelen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2015/03/31/standpunt-cbg-over-voorschrijven-van-biosimilars_geraadpleegd_21-09-2019.

Anti-TNF- α : adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab

Adalimumab

Volledig humaan monoklonaal antilichaam geproduceerd met recombinant-DNA-technologie. Bindt specifiek aan TNF- α en neutraliseert de biologische functie door de interactie met p55- en p75-celoppervlak-TNF-receptoren te blokkeren.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap
- actieve tuberculose
- actieve (chronische) hepatitis B
- gelokaliseerde actieve infecties
- ernstig hartfalen (NYHA-graad III/IV)
- overgevoeligheid voor adalimumab of hulpstoffen
- recente vaccinatie met levend verzwakt virus
- demyeliniserende ziekten (o.a. multipele sclerose)

Relatieve contra-indicaties

- lactatie
- recidiverende infecties in de (recente) voorgeschiedenis
- andere aandoeningen predisponerend voor infecties (bijv. diabetes mellitus)
- regelmatig verblijf in endemische gebieden voor tuberculose of histoplasmose
- systemische lupus erythematosus
- hepatitis C of andere ziekten van de lever en galwegen
- maligniteiten en lymfoproliferatieve ziekten
- > 200 PUVA-behandelingen (cave huidmaligniteiten)

- hiv-positief of aids
- ziekte van Wegener

Interacties

- bij gelijktijdige toediening van anakinra (Kineret®), andere immunosuppressiva en abatacept verhoogde kans op ernstige infecties en neutropenie
- adalimumab moet niet tegelijkertijd met vaccinaties worden toegediend
- bij gelijktijdig gebruik van adalimumab met methotrexaat kan de immuunrespons op vaccinaties verminderd zijn
- behandeling met lokale antipsoriatica kan tijdens de behandeling met adalimumab worden toegepast
- gelijktijdige behandeling met PUVA verhoogt kans op huidkanker

Bijwerkingen

Vaak tot zeer vaak

- zwelling op de plaats van injectie
- jeuk
- allergische reacties
- hoofdpijn
- paresthesieën
- duizeligheid
- visusstoornissen
- buikpijn
- misselijkheid en braken
- infecties
- bloedbeeldafwijkingen
- benigne neoplasma
- verhoogde lipiden
- stemmingswisselingen
- skeletspierpijn

Zeer zelden

- drug-induced lupus
- lymfomen

Dosering

Adalimumab (Humira[®], Amgevita[®], Cyltezo[®], Hulio[®], Hyrimoz[®], Idacio[®] en Imraldi[®])

[20, 40 en 80 mg oplossing voor injectie]

Plaquepsoriasis: begindosering 80 mg s.c., na één week gevolgd door 40 mg s.c. eenmaal per 2 weken. Bij onvoldoende reactie (minimaal PASI 75) na 16 weken de behandeling zorgvuldig heroverwegen; eventueel verhogen naar 40 mg s.c. 1×/week, als de respons voldoende is de frequentie weer verlagen naar eenmaal per 2 weken.

Hidradenitis suppurativa: begindosering 160 mg op dag 1 (2×80 mg op één dag, of 80 mg op twee achtereenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg op dag 15. Daarna 40 mg op dag 29, vervolgens 1×/week 40 mg. Als in week 12 nog geen respons optreedt de behandeling heroverwegen. Als onderbreking nodig is, de behandeling opnieuw starten met 40 mg/week.

Controles

Voor starten van de behandeling

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- aanbevolen voor psoriasis: PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- aanbevolen voor hidradenitis suppurativa: fistule and nodule count; HiScore, DLQI
- laboratoriumcontroles (zie tabel)
- X-thorax en mantouxtest en/of Quantiferon-TB-gold-test[®] (bijv. bij patiënten met dubieuze mantouxtest, immunosuppressieve therapie of BCG-vaccinatie) op tuberculose

parameter	vóór behandeling	4 weken	12 weken	daarna elke (3-)6 maanden
bloedbeeld*	X	X	X	X
ALAT, AF	X	X	X	X
serumcreatinine	X	X	X	X
urinescreening	X	X	X	X
zwangerschapstest (urine)	X			
CRP	X			
hepatitis B/C	X			
hiv	X			

*Hb, trombocyten, leuko + diff.

Na 4 en 12 weken en vervolgens elke 3-6 maanden

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- anamnestic infecties? Overweeg CRP/BSE
- aanbevolen voor psoriasis: regelmatig effect evalueren (PGA/PASI-score en DLQI/Skindex 17)
- aanbevolen voor hidradenitis suppurativa: bepalen van de HiScore op basis van fistule and nodule count (50% reductie van baseline) na 12 tot 16 weken, DLQI
- anamnestic zwangerschap uitsluiten, op indicatie zwangerschapstest

Mogelijk zijn niet alle tests nodig voor alle patiënten. De anamnese, risicofactoren en patiëntkarakteristieken dienen in overweging te worden genomen. Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling. Op indicatie kan laboratoriumonderzoek frequenter worden verricht.

Bij verlies van effectiviteit na een initiële adequate respons, check eerst de compliance. Indien een goede compliance kan worden verondersteld, overweeg een dalspiegel (bloed afnemen net voor de volgende injectie) en eventueel anti-adalimumab antistoffen titer te bepalen.

Geregistreerde indicaties

Matige tot ernstige chronische plaquepsoriasis, hidradenitis suppurativa, artritis psoriatica, reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew), ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, uveitis posterior/panuveitis.

Certolizumab pegol

Recombinant, gehumaniseerd antilichaam Fab'2-fragment tegen TNF- α . Hierdoor wordt de TNF-gemedieerde cellulaire respons voorkomen.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- actieve tuberculose of andere ernstige infectie (bijv. sepsis of opportunistische infecties)
- actieve (chronische) hepatitis B
- ernstig hartfalen (NYHA-graad III/IV)
- overgevoeligheid voor certolizumab of hulpstoffen
- recente vaccinatie met levend verzwakt virus*
- demyeliniserende ziekten (o.a. multipele sclerose)

Relatieve contra-indicaties

- zwangerschap (NB Lactatie is geen contra-indicatie)
- aandoeningen predisponerend voor infecties (bijv. diabetes mellitus)
- regelmatig verblijf in endemische gebieden voor tuberculose of histoplasmose
- systemische lupus erythematosus
- hepatitis C of andere ziekten van de lever en galwegen
- maligniteiten en lymfoproliferatieve ziekten
- > 200 PUVA-behandelingen (cave huidmaligniteiten)
- hiv-positief of aids
- ziekte van Wegener

Interacties

- bij gelijktijdige toediening van anakinra (Kineret®), andere immunosuppressiva en abatacept verhoogde kans op ernstige infecties en neutropenie
- *certolizumab pegol moet niet tegelijkertijd met levende vaccinaties worden toegediend
- bij gelijktijdig gebruik van certolizumab pegol met methotrexaat kan de immunrespons op vaccinaties verminderd zijn

- behandeling met lokale antipsoriatica kan tijdens de behandeling met certolizumab pegol worden toegepast
- gelijktijdige behandeling met PUVA verhoogt de kans op huidkanker

Bijwerkingen

Vaak tot zeer vaak

- infecties (bacterieel en viraal)
- eosinofilie, leukopenie (incl. neutropenie, lymfopenie)
- hoofdpijn, sensibiliteitsstoornis
- hypertensie
- misselijkheid
- hepatitis
- huiduitslag
- koorts
- pijn
- asthenie
- jeuk
- injectieplaatsreacties

Zeer zelden

- lymfomen
- duizeligheid
- visusstoornis

Dosering

Certolizumab pegol (Cimzia®)

[200 mg/ml in voorgevulde spuit van 1 ml voor injectie]

Plaquepsoriasis: begindosering 400 mg (twee s.c. injecties van 200 mg) in week 0, 2 en 4; daarna 200 mg s.c., eenmaal per 2 weken. Bij onvoldoende reactie (minimaal PASI 75) na 16 weken de behandeling zorgvuldig heroverwegen.

Controles

Voor starten van de behandeling

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- aanbevolen voor psoriasis: PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- laboratoriumcontroles (zie tabel)
- X-thorax en mantouxtest en/of Quantiferon-TB-gold-test® (bijv. bij patiënten met dubieuze mantouxtest, immunosuppressieve therapie of BCG-vaccinatie) op tuberculose

parameter	vóór behandeling	4 weken	12 weken	daarna elke (3-)6 maanden
bloedbeeld*	X	X	X	X
ALAT, AF	X	X	X	X
serumcreatinine	X	X	X	X
urinescreening	X	X	X	X
zwangerschapstest (urine)	X			
CRP	X			
hepatitis B/C	X			
hiv	X			

*Hb, trombocyten, leuko + diff.

Na 4 en 12 weken en vervolgens elke 3-6 maanden

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- anamnestic infecties? Overweeg CRP/BSE**
- aanbevolen voor psoriasis: regelmatig effect evalueren (PGA/PASI-score en DLQI/Skindex 17)
- anamnestic zwangerschap uitsluiten, op indicatie zwangerschapstest

Mogelijk zijn niet alle tests nodig voor alle patiënten. De anamnese, risicofactoren en patiëntkarakteristieken dienen in overweging te worden genomen. Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling. Op indicatie kan laboratoriumonderzoek frequenter worden verricht.

- * Levende vaccins mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten die met certolizumab pegol worden behandeld. Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met certolizumab pegol na de laatste dosis ten minste 12 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat.

- ** Omdat eliminatie van certolizumab pegol tot 5 maanden kan duren moet monitoring voor infecties, incl. tuberculose, tot 5 maanden na staken van certolizumab pegol worden voortgezet.

Geregistreerde indicaties

Matige tot ernstige chronische plaquepsoriasis, reumatoïde artritis, artritis psoriatica en axiale spondylartritis.

Etanercept

Fusie-eiwit van recombinant-tumornecrosefactor p75-receptoren en het Fc-fragment van humaan IgG. Etanercept is een oplosbare TNF-receptor die competitief de binding van TNF aan de receptor op het celoppervlak remt. Hierdoor wordt de TNF-gemedieerde cellulaire respons voorkomen. Etanercept wordt waarschijnlijk gemetaboliseerd door proteolytische processen voordat het wordt gerecycled of geëlimineerd via gal of urine.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap
- actieve tuberculose
- actieve (chronische) hepatitis B
- gelokaliseerde actieve infecties
- ernstig hartfalen (NYHA-graad III/IV)
- overgevoeligheid voor etanercept of hulpstoffen
- recente vaccinatie met levend verzwakt virus
- demyeliniserende ziekten (o.a. multipele sclerose)

Relatieve contra-indicaties

- lactatie
- recidiverende infecties in de (recente) voorgeschiedenis
- andere aandoeningen predisponerend voor infecties (bijv. diabetes mellitus)
- regelmatig verblijf in endemische gebieden voor tuberculose of histoplasmose
- systemische lupus erythematosus
- hepatitis C of andere ziekten van lever- en galwegen
- maligniteiten en lymfoproliferatieve ziekten
- > 200 PUVA-behandelingen (cave huidmaligniteiten)
- hiv of aids
- ziekte van Wegener

Interacties

- bij gelijktijdige toediening van anakinra (Kineret®) en abatacept (Orencia®) verhoogde kans op ernstige infecties en neutropenie

- vaccins met levend verzwakt virus mogen niet gelijktijdig met etanercept worden toegediend
- bij gelijktijdig gebruik van etanercept met methotrexaat kan de immuunrespons op vaccinaties verminderd zijn
- gelijktijdige behandeling met PUVA verhoogt de kans op huidkanker
- behandeling met lokale antipsoriatica kan tijdens de behandeling met etanercept worden toegepast

Bijwerkingen

Vaak tot zeer vaak

- injectieplaatsreacties
- allergische reacties
- hoofdpijn
- buikpijn
- misselijkheid en braken
- infecties
- bloedbeeldafwijkingen

Dosering

Etanercept (Enbrel,[®] Benepali,[®] Erelzi[®], Lifmior[®])

[injectiepoeder en injectievloeistof 25 mg en 50 mg]

Subcutaan 50 mg 1× per week tot remissie is bereikt. De maximale dosering is 50 mg 2× per week. Vervolgens kan de behandeling met de laagste effectieve dosis worden voortgezet. Indien na 12 weken geen PASI 75 is bereikt, kan de behandeling met 50 mg 2× per week tot 24 weken worden voortgezet. De behandeling wordt gestaakt als na 24 weken geen adequate (minimaal PASI 75) respons is opgetreden.

Controles

Voor starten van de behandeling

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- aanbevolen: PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- laboratoriumcontroles (zie tabel)

- X-thorax en mantouxtest en/of Quantiferon-TB-gold-test® (bijv. bij patiënten met dubieuze mantouxtest, immunosuppressieve therapie of BCG-vaccinatie) op tuberculose

parameter	vóór behandeling	4 weken	12 weken	daarna elke (3-)6 maanden
bloedbeeld*	X	X	X	X
ALAT, AF	X	X	X	X
serumcreatinine	X	X	X	X
urinescreening	X	X	X	X
zwangerschapstest (urine)	X			
CRP	X			
hepatitis B/C	X			
hiv	X			

*Hb, trombocyten, leuko + diff.

Na 4 en 12 weken en vervolgens elke 3-6 maanden

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- anamnestic infecties? Overweeg CRP/BSE
- aanbevolen: regelmatig PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- anamnestic zwangerschap uitsluiten, op indicatie zwangerschapstest

Mogelijk zijn niet alle tests nodig voor alle patiënten. De anamnese, risicofactoren en patiëntkarakteristieken dienen in overweging te worden genomen. Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling. Op indicatie kan laboratoriumonderzoek frequenter worden verricht.

Geregistreerde indicaties

Matige tot ernstige chronische plaquepsoriasis, psoriasis arthropathica, reumatoïde artritis.

Infliximab

Monoklonaal antilichaam tegen tumornecrosefactor-alfa (TNF- α) en tumornecrosefactor-bèta (TNF- β).

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap
- actieve tuberculose
- actieve (chronische) hepatitis B
- gelokaliseerde actieve infecties
- ernstig hartfalen (NYHA-graad III/IV)
- overgevoeligheid voor infliximab, muizeneiwitten of hulpstoffen
- recente vaccinatie met levend verzwakt virus
- demyeliniserende ziekten (o.a. multipele sclerose)

Relatieve contra-indicaties

- lactatie
- recidiverende infecties in de (recente) voorgeschiedenis
- andere aandoeningen predisponerend voor infecties (bijv. diabetes mellitus)
- regelmatig verblijf in endemische gebieden voor tuberculose of histoplasmose
- systemische lupus erythematosus
- hepatitis C of andere ziekten van de lever en galwegen
- maligniteiten en lymfoproliferatieve ziekten
- > 200 PUVA-behandelingen (cave huidmaligniteiten)

Interacties

- bij gelijktijdige toediening van anakinra (Kineret[®]) en/of abatacept verhoogde kans op ernstige infecties en neutropenie
- vaccins met levend verzwakt virus mogen niet gelijktijdig met infliximab worden toegediend
- bij gelijktijdig gebruik van infliximab met methotrexaat kan de immuunrespons op vaccinaties verminderd zijn
- behandeling met lokale antipsoriatica kan tijdens de behandeling met infliximab worden toegepast

Bijwerkingen

Vaak tot zeer vaak

- jeuk
- allergische reacties
- hoofdpijn
- duizeligheid
- buikpijn
- misselijkheid en braken
- infecties
- bloedbeeldafwijkingen

Soms

- serum-sickness-like disease
- lupus erythematosus
- anafylactoïde reacties

Zelden

- vasculitis
- demyeliniserende ziekten

Dosering

Infliximab (Flixabi[®], Inflectra[®], Remicade[®], Remsima[®] · Zessly[®])
[injectiepoeder 100 mg + oplosmiddel 10 ml]

5 mg/kg toegediend als een intraveneuze infusie gedurende een periode van 2 uur, gevolgd door bijkomende infusiedoses van 5 mg/kg 2 en 6 weken na de eerste infusie, daarna om de 8 weken. Indien remissie wordt bereikt kan de behandeling met 5 mg/kg om de 8 weken worden voortgezet. Indien een patiënt na 14 weken (d.w.z. na 4 doses) geen adequate respons (minimaal PASI 75) vertoont, therapie staken.

Er is beperkte ervaring met de herbehandeling met infliximab voor psoriasis na een interval van 20 weken die wijst op een verminderde werkzaamheid en een hogere incidentie van milde tot matige infusiereacties in vergelijking met de initiële inductietherapie.

Controles

Voor starten van de behandeling

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- aanbevolen: PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- laboratoriumcontroles (zie tabel)
- X-thorax en mantouxtest en/of Quantiferon-TB-gold-test® (bijv. bij patiënten met dubieuze mantouxtest, immunosuppressieve therapie of BCG-vaccinatie) op tuberculose

parameter	vóór behandeling	4 weken	12 weken	daarna elke (3-)6 maanden
bloedbeeld*	X	X	X	X
ALAT, AF	X	X	X	X
serumcreatinine	X	X	X	X
urinescreening	X	X	X	X
zwangerschapstest (urine)	X			
CRP	X			
hepatitis B/C	X			
hiv	X			

*Hb, trombocyten, leuko + diff.

Na 4 en 12 weken en vervolgens elke 3-6 maanden

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- anamnestic infecties? Overweeg CRP/BSE
- aanbevolen: regelmatig PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- anamnestic zwangerschap uitsluiten, op indicatie zwangerschapstest

Mogelijk zijn niet alle tests nodig voor alle patiënten. De anamnese, risicofactoren en patiëntkarakteristieken dienen in overweging te worden genomen. Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling. Op indicatie kan laboratoriumonderzoek frequenter worden verricht.

Bij verlies van effectiviteit na een initiële adequate respons: check eerst de compliance. Indien een goede compliance kan worden verondersteld: overweeg een dalspiegel (bloed afnemen net voor de volgende injectie) en eventueel anti-infliximab antistoffen titer te bepalen.

Geregistreerde indicaties

Matige tot ernstige plaquepsoriasis, psoriasis arthropathica, reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew), colitis ulcerosa, ziekte van Crohn.

Anti-IL-4 (IL-13): dupilumab

Dupilumab

Dupilumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen interleukine-(IL-)4-receptor alfa dat de IL-4/IL-13-siginaaltransductie blokkeert. Dupilumab remt de signaling van type 2-cytokines IL-4 en IL-13A, die belangrijke aanjagers zijn van atopisch eczeem.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- overgevoeligheid voor dupilumab of voor één van de bestanddelen in de oplossing (L-arginine hydrochloride, L-histidine, polysorbaat 80, natriumacetaat, azijnzuur en sucrose)
- onbehandelde parasitaire infecties van de darmen
- lactatie

Relatieve contra-indicaties

- zwangerschap

Interacties

- vanwege de kans op ernstige infecties tijdens de therapie géén levende vaccins toedienen
- geïnactiveerde of niet-levende vaccins kunnen wel worden toegediend; voor zover bekend wordt daarbij doorgaans een adequate immuunrespons bereikt
- de veiligheid en effectiviteit van dupilumab in combinatie met andere immunosuppressiva of lichttherapie, zijn niet onderzocht
- behandeling met lokale corticosteroïden kan tijdens de behandeling met dupilumab worden toegepast

Bijwerkingen

Vaak tot zeer vaak

- reacties op de injectieplaats (roodheid, zwelling, jeuk)
- allergische reacties
- allergische conjunctivitis, blefaritis
- droge ogen
- jeuk van ooglid, roodheid en oedeem
- hoofdpijn
- orale herpes
- eosinofilie

Zeer zelden

- serumziekte/serumziekte-achtige symptomen

Astmaklachten kunnen verminderen tijdens gebruik van dupilumab. Laat patiënten hun astmamedicatie niet veranderen zonder dat zij overlegd hebben met hun voorschrijver.

Dosering

Dupilumab (Dupixent®)

[150 mg/ml injectievloeistof, wegwerpspuit 2 ml]

Begin dosering is eenmalige dosis van 600 mg (twee s.c. injecties van 300 mg), gevolgd door 300 mg s.c. eenmaal per 2 weken. Overweeg de behandeling te staken indien na 12-16 weken onvoldoende respons is opgetreden.

Controles

Bij aanvang

- anamnestic zwangerschap uitsluiten, op indicatie zwangerschapstest
- advies: EASI-score, DLQI, POEM

Tijdens de behandeling

- evaluatie van het effect: regelmatig EASI-score, DLQI, POEM
- er zijn geen specifieke laboratoriumcontroles vereist

Geregistreeerde indicaties

Matig tot ernstig atopisch eczeem bij volwassenen die in aanmerking komen voor een systemische behandeling.

Patiënten komen voor behandeling in aanmerking bij falen van lokale behandeling (met adequate begeleiding en instructie) en een periode van minimaal vier maanden behandeling met een of meerdere orale immunosuppressiva (ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat-mofetil/mycofenolzuur) in een adequate dosis, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen. Voor de overige voorwaarden om dupilumab te kunnen voorschrijven zie ook de PDF 'Introductie van dupilumab voor ernstig constitutioneel eczeem' op de website van de NVDV.

Anti-IL-17: brodalumab, ixekizumab, secukinumab

Brodalumab

Interleukineremmer, gericht tegen de interleukine-17-receptor A (IL-17RA). Het blokkeert de binding en hiermee de biologische activiteit van de proinflammatoire cytokines IL-17A, IL-17F, IL-17A/F-heterodimeer en IL-25. Hierdoor wordt afgifte van ontstekingsmediatoren voorkomen.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- actieve ziekte van Crohn
- zwangerschap en lactatie
- overgevoeligheid voor brodalumab of hulpstoffen (proline, glutamaat, polysorbaat 20)
- virale of bacteriële infecties (tbc, hepatitis B)

Relatieve contra-indicaties

- ziekte van Crohn in de anamnese
- recidiverende of chronische infecties in de (recente) voorgeschiedenis
- regelmatig verblijf in endemische gebieden voor tuberculose
- recente vaccinatie met levend verzwakt virus
- depressie, suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag (in de anamnese)

Interacties

- vaccins met levend verzwakt virus mogen niet gelijktijdig met brodalumab worden toegediend
- behandeling met lokale antipsoriatica kan tijdens de behandeling met brodalumab worden toegepast
- de veiligheid en effectiviteit van brodalumab in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen of lichttherapie, zijn niet onderzocht

Bijwerkingen

Vaak tot zeer vaak

- neutropenie
- griepachtige verschijnselen
- infecties (m.n. tinea)
- hoofdpijn
- keelpijn
- misselijkheid
- diarree
- spierpijn of gewrichtspijn
- vermoeidheid
- injectieplaatsreacties

Soms

- candida-infecties
- conjunctivitis

Verder zijn gemeld

- ernstige cryptokokkenmeningitis en ernstige coccidioides-infectie
- suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag; er is geen oorzakelijk verband vastgesteld

Dosering

Brodalumab (Kyntheum®)

[140 mg/ml injectievloeistof, wegwerpspuit 1,5 ml]

Begin dosering 210 mg 1x per week in week 0, 1 en 2, vervolgens 210 mg elke 2 weken. Overweeg de behandeling te staken indien na 12-16 weken geen respons (minimaal PASI 75) is opgetreden.

Controles

Voor starten van de behandeling

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- aanbevolen: PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17

- laboratoriumcontroles (zie tabel)
- X-thorax en mantoux-test en/of Quantiferon-TB-gold-test® (bijv. bij patiënten met dubieuze mantoux-test, immunosuppressieve therapie of BCG-vaccinatie) op tuberculose

parameter	vóór behandeling	4 weken	12 weken	daarna elke (3-)6 maanden
bloedbeeld*	X	X	X	X
ALAT, AF	X	X	X	X
serumcreatinine	X	X	X	X
urinescreening	X	X	X	X
zwangerschapstest (urine)	X			
CRP	X			
hepatitis B/C	X			
hiv	X			

*Hb, trombocyten, leuko + diff.

Na 4 en 12 weken en vervolgens elke 3-6 maanden

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- anamnestic infecties? Overweeg CRP/BSE
- aanbevolen: regelmatig PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- anamnestic zwangerschap uitsluiten, op indicatie zwangerschapstest

Mogelijk zijn niet alle tests nodig voor alle patiënten. De anamnese, risicofactoren en patiëntkarakteristieken dienen in overweging te worden genomen. Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling. Op indicatie kan laboratoriumonderzoek frequenter worden verricht.

Geregistreerde indicaties

Matige tot ernstige plaquepsoriasis.

Ixekizumab

Recombinant volledig humaan IgG1k-monoklonaal antilichaam tegen interleukine (IL-)17A. Binding aan IL-17A leidt tot minder activering van de IL-17-receptoren en gaat daarmee proliferatie van keratinocyten tegen.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- actieve ziekte van Crohn
- zwangerschap en lactatie
- overgevoeligheid voor ixekizumab
- virale of bacteriële infecties en tbc

Relatieve contra-indicaties

- recidiverende infecties in de (recente) voorgeschiedenis
- chronische infecties
- ziekte van Crohn in de anamnese
- regelmatig verblijf in endemische gebieden voor tuberculose
- latexgevoeligheid (dop)
- recente vaccinatie met levend verzwakt virus

Interacties

- vaccins met levend verzwakt virus mogen niet gelijktijdig met ixekizumab worden toegediend
- behandeling met lokale antipsoriatica kan tijdens de behandeling met ixekizumab worden toegepast
- de veiligheid en effectiviteit van ixekizumab in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen of lichttherapie, zijn niet onderzocht

Bijwerkingen

Vaak tot zeer vaak

- bovensteluchtweginfecties, zoals nasofaryngitis
- reacties op de plaats van injectie (relatief vaker bij lichaamsgewicht < 60 kg)

- orofarygeale pijn
- misselijkheid
- tinea-infectie

Dosering

Ixekizumab (Taltz®)

[80 mg/ml injectievloeistof, pen/wegwerpspuit 1 ml]

Begin dosering s.c. 160 mg (twee injecties van 80 mg) in week 0, na 2 weken gevolgd door 80 mg (één injectie) in de weken 2, 4, 6, 8, 10 en 12. Vanaf week 12: s.c. 80 mg (één injectie) elke 4 weken. Overweeg de behandeling te staken indien na 16- 20 weken geen respons (minimaal PASI 75) is opgetreden. Bij een aanvankelijk gedeeltelijke respons kan bij doorbehandelen na 20 weken nog een verbetering optreden.

Toediening in huidzones met tekenen van psoriasis vermijden.

Controles

Voor starten van de behandeling

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- aanbevolen: PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- laboratoriumcontroles (zie tabel)
- X-thorax en mantouxtest en/of Quantiferon-TB-gold-test® (bijv. bij patiënten met dubieuze mantouxtest, immunosuppressieve therapie of BCG-vaccinatie) op tuberculose

parameter	vóór behandeling	4 weken	12 weken	daarna elke (3-)6 maanden
bloedbeeld*	X	X	X	X
ALAT, AF	X	X	X	X
serumcreatinine	X	X	X	X
urinescreening	X	X	X	X
zwangerschapstest (urine)	X			
CRP	X			
hepatitis B/C	X			
hiv	X			

*Hb, trombocyten, leuko + diff.

Na 4 en 12 weken en vervolgens elke 3-6 maanden

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- anamnestic infecties? Overweeg CRP/BSE
- aanbevolen: regelmatig PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- anamnestic zwangerschap uitsluiten, op indicatie zwangerschapstest

Mogelijk zijn niet alle tests nodig voor alle patiënten. De anamnese, risicofactoren en patiëntkarakteristieken dienen in overweging te worden genomen. Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling. Op indicatie kan laboratoriumonderzoek frequenter worden verricht.

Geregistreerde indicaties

Matige tot ernstige plaquepsoriasis, artritis psoriatica.

Secukinumab

Recombinant volledig humaan IgG1k-monoklonaal antilichaam tegen interleukine (IL-)17A. Binding aan IL-17A leidt tot minder activering van de IL-17-receptoren en gaat daarmee proliferatie van keratinocyten tegen.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- actieve ziekte van Crohn
- zwangerschap en lactatie
- overgevoeligheid voor secukinumab
- virale of bacteriële infecties (tbc)

Relatieve contra-indicaties

- recidiverende infecties in de (recente) voorgeschiedenis
- chronische infecties
- ziekte van Crohn in de anamnese
- regelmatig verblijf in endemische gebieden voor tuberculose
- latexgevoeligheid (dop)
- recente vaccinatie met levend verzwakt virus

Interacties

- vaccins met levend verzwakt virus mogen niet gelijktijdig met secukinumab worden toegediend
- behandeling met lokale antipsoriatica kan tijdens de behandeling met secukinumab worden toegepast
- de veiligheid en effectiviteit van secukinumab in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen of lichttherapie, zijn niet onderzocht

Bijwerkingen

Zeer vaak

- bovensteluchtweginfecties , zoals nasofaryngitis

Vaak

- rinorroe
- diarree
- urticaria

Dosering

Secukinumab (Cosentyx®)

[150 mg poeder voor oplossing voor injectie en 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit]

300 mg secukinumab subcutaan met initiële toediening in week 0, 1, 2 en 3, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering te beginnen in week 4. Elke dosis van 300 mg wordt gegeven als twee subcutane injecties van 150 mg. Men dient te overwegen de behandeling te staken bij patiënten die na 16 weken behandeling geen respons tonen (PASI 75). Bij sommige patiënten met aanvankelijk een partiële respons kan vervolgens een verbetering optreden wanneer de behandeling na 16 weken wordt voortgezet.

Toediening in huidzones met tekenen van psoriasis vermijden.

Controles

Voor starten van de behandeling

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- aanbevolen: PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- laboratoriumcontroles (zie tabel)
- X-thorax en mantouxtest en/of Quantiferon-TB-gold-test® (bijv. bij patiënten met dubieuze mantouxtest, immunosuppressieve therapie of BCG-vaccinatie) op tuberculose

parameter	vóór behandeling	4 weken	12 weken	daarna elke (3-)6 maanden
bloedbeeld*	X	X	X	X
ALAT, AF	X	X	X	X
serumcreatinine	X	X	X	X
urinescreening	X	X	X	X
zwangerschapstest (urine)	X			
CRP	X			
hepatitis B/C	X			
hiv	X			

*Hb, trombocyten, leuko + diff.

Na 4 en 12 weken en vervolgens elke 3-6 maanden

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- anamnestic infecties? Overweeg CRP/BSE
- aanbevolen: regelmatig PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- anamnestic zwangerschap uitsluiten, op indicatie zwangerschapstest

Mogelijk zijn niet alle tests nodig voor alle patiënten. De anamnese, risicofactoren en patiëntkarakteristieken dienen in overweging te worden genomen. Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling. Op indicatie kan laboratoriumonderzoek frequenter worden verricht.

Geregistreerde indicaties

Matige tot ernstige plaquepsoriasis, artritis psoriatica.

Anti-p40 (IL-12/IL-23): ustekinumab

Ustekinumab

Recombinant humaan IgG1k-monoklonaal antilichaam gericht tegen p40 dat interleukine (IL-)12/23 remt. IL-12 stimuleert de 'natural killer'-cellen en bevordert de differentiatie van CD4-positieve T-cellen tot het T-helper 1 (Th1)-fenotype. IL-23 induceert de T-helper 17 (Th17)-route. Ustekinumab oefent zijn werking uit door onderbreking van de Th1- en Th17-cytokineroutes.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap en lactatie; betrouwbare anticonceptie tot 15 weken na staken behandeling
- overgevoeligheid voor ustekinumab
- virale of bacteriële infecties (tbc, hepatitis B)
- neoplasmata (behandelde non-melanoma huidkanker is geen contra-indicatie)
- ernstig hartfalen (NYHA-graad III/IV)
- recente vaccinatie met levend verzwakt virus

Relatieve contra-indicaties

- recidiverende infecties in de (recente) voorgeschiedenis
- andere aandoeningen predisponerend voor infecties (bijv. diabetes mellitus)
- regelmatig verblijf in endemische gebieden voor tuberculose of histoplasmose
- hepatitis C
- maligniteiten en lymfoproliferatieve ziekten
- > 200 PUVA-behandelingen (cave huidmaligniteiten)
- latexovergevoeligheid (beschermddop)

Interacties

- vaccins met levend verzwakt virus mogen niet gelijktijdig met ustekinumab worden toegediend
- behandeling met lokale antipsoriatica kan tijdens de behandeling met ustekinumab worden toegepast
- de veiligheid en effectiviteit van ustekinumab in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen of lichttherapie, is niet onderzocht

Bijwerkingen

- infecties
- zwelling op de plaats van injectie
- jeuk
- allergische reacties
- hoofdpijn
- duizeligheid
- diarree
- bloedbeeldafwijkingen
- depressie
- rugpijn
- spierpijn

Dosering

Ustekinumab (Stelara®)

[90 mg/ml injectievloeistof, wegwerpspuit 0,5 ml en 1 ml, 5 mg/ml concentraat voor infusievloeistof, flacon 26 ml]

45 mg subcutaan aanvangsdosis gevolgd door 45 mg in week 4 en daarna elke 12 weken. Bij voldoende respons (minimaal PASI 75) na 28 weken de behandeling staken. Bij patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg 90 mg i.p.v. 45 mg.

Toediening in huidzones met tekenen van psoriasis vermijden.

Controles

Voor starten van de behandeling

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- aanbevolen: PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- laboratoriumcontroles (zie tabel)
- X-thorax en mantouxtest en/of Quantiferon-TB-gold-test® (bijv. bij patiënten met dubieuze mantouxtest, immunosuppressieve therapie of BCG-vaccinatie) op tuberculose

parameter	vóór behandeling	4 weken	12 weken	daarna elke (3-)6 maanden
bloedbeeld*	X	X	X	X
ALAT, AF	X	X	X	X
serumcreatinine	X	X	X	X
urinescreening	X	X	X	X
zwangerschapstest (urine)	X			
CRP	X			
hepatitis B/C	X			
hiv	X			

*Hb, trombocyten, leuko + diff.

Na 4 en 12 weken en vervolgens elke 3-6 maanden

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- anamnestic infecties? Overweeg CRP/BSE
- aanbevolen: regelmatig PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- anamnestic zwangerschap uitsluiten, op indicatie zwangerschapstest

Mogelijk zijn niet alle tests nodig voor alle patiënten. De anamnese, risicofactoren en patiëntkarakteristieken dienen in overweging te worden genomen. Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling. Op indicatie kan laboratoriumonderzoek frequenter worden verricht.

Bij verlies van effectiviteit na een initiële adequate respons, check eerst de compliance. Indien een goede compliance kan worden verondersteld, overweeg een dalspiegel (bloed afnemen net voor de volgende injectie) en eventueel anti-ustekinumab antistoffen titer te bepalen.

Geregistreerde indicaties

Matige tot ernstige plaquepsoriasis, artritis psoriatica, ziekte van Crohn.

Anti-p19 (IL-23): guselkumab risankizumab, tildrakizumab

Guselkumab

Guselkumab is een humaan IgG1-monoklonaal antilichaam dat zich selectief met hoge specificiteit en affiniteit aan het eiwit interleukine 23 (IL-23) bindt. IL-23, een regulerend cytokine, heeft invloed op de differentiatie, vermeerdering en overleving van T-celsubsets (bijv. Th17-cellen en Tc17-cellen) en van subsets van aangeboren immuuncellen. Deze celsubsets zijn bronnen van effectorcytokinen, waaronder IL-17A, IL-17F en IL-22, die betrokken zijn bij inflammatoire (huid)ziekten. Bij de mens bleek selectieve blokkade van IL-23 de vorming van deze cytokinen te normaliseren.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- zwangerschap en lactatie; betrouwbare anticonceptie tot 12 weken na staken behandeling
- overgevoeligheid voor guselkumab of een van de hulpstoffen (histidine, histidine monohydrochloride monohydraat, polysorbaat 80 of sucrose)
- klinisch relevante infecties (bijv. tuberculose, actieve hepatitis B)

Relatieve contra-indicaties

- recidiverende infecties in de (recente) voorgeschiedenis
- andere aandoeningen predisponerend voor infecties (bijv. diabetes mellitus)
- regelmatig verblijf in endemische gebieden voor tuberculose of histoplasmose
- hepatitis C
- maligniteiten en lymfoproliferatieve ziekten
- > 200 PUVA-behandelingen (cave huidmaligniteiten)

Interacties

- de veiligheid en effectiviteit van guselkumab in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen of lichttherapie, zijn niet onderzocht
- levende vaccins mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten die met guselkumab worden behandeld; voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met guselkumab na de laatste dosis ten minste 12 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat
- geen dosisaanpassing nodig bij CYP-450-substraten als comedicatie

Bijwerkingen

Zeer vaak

- bovensteluchtweginfecties

Vaak

- gastro-enteritis
- herpes simplex
- tinea
- urticaria
- hoofdpijn
- diarree
- artralgie
- erytheem op de plaats van injectie

Zelden

- pijn op injectieplaats

Dosering

Guselkumab (Tremfya®)

[100 mg/ml voorgevulde spuit met 1 ml voor injectie]

100 mg subcutaan aanvangsdosis gevolgd door 100 mg in week 4 en daarna elke 8 weken. Overweeg de behandeling te staken indien geen respons (minimaal PASI 75) na 16 weken behandeling.

Toediening in huidzones met tekenen van psoriasis vermijden.

Controles

Voor starten van de behandeling

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- aanbevolen: PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- laboratoriumcontroles (zie tabel)
- X-thorax en mantouxtest en/of Quantiferon-TB-gold-test® (bijv. bij patiënten met dubieuze mantouxtest, immunosuppressieve therapie of BCG-vaccinatie) op tuberculose

parameter	vóór behandeling	4 weken	12 weken	daarna elke (3-)6 maanden
bloedbeeld*	X	X	X	X
ALAT, AF	X	X	X	X
serumcreatinine	X	X	X	X
urinescreening	X	X	X	X
zwangerschapstest (urine)	X			
CRP	X			
hepatitis B/C	X			
hiv	X			

*Hb, trombocyten, leuko + diff.

Na 4 en 12 weken en vervolgens elke 3-6 maanden

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- anamnestic infecties? Overweeg leuko + diff., CRP/BSE
- anamnestic zwangerschap uitsluiten, op indicatie zwangerschapstest
- aanbevolen: regelmatig PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17

Mogelijk zijn niet alle tests nodig voor alle patiënten. De anamnese, risicofactoren en patiëntkarakteristieken dienen in overweging te worden genomen. Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling. Op indicatie kan laboratoriumonderzoek frequenter worden verricht.

Geregistreeerde indicatie

Matige tot ernstige plaquepsoriasis.

Risankizumab

Recombinant, gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1) monoclonaal antilichaam dat zich selectief en met hoge affiniteit bindt aan de p19-subunit van interleukine 23 (IL-23). IL-23, een regulerend cytokine, heeft invloed op de differentiatie, vermeerdering en overleving van T-celsubsets (bijv. Th17-cellen en Tc17-cellen) en van subsets van aangeboren immuuncellen. Deze celsubsets zijn bronnen van effectorcytokinen, waaronder IL-7A, IL-17F en IL-22, die betrokken zijn bij inflammatoire (huid) ziekten. Bij de mens bleek selectieve blokkade van IL-23 de vorming van deze cytokinen te normaliseren.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- overgevoeligheid voor risankizumab of voor (één van) de hulpstoffen
- klinisch belangrijke actieve infecties (bijv. tbc, actieve hepatitis B)
- zwangerschap en lactatie; betrouwbare anticonceptie tot 21 weken na staken behandeling
- recente (< 4 weken) vaccinatie met levend vaccin (viraal of bacterieel), ook niet binnen 21 weken na staken behandeling

Relatieve contra-indicaties

- recidiverende infecties in de (recente) voorgeschiedenis
- andere aandoeningen predisponerend voor infecties (bijv. diabetes mellitus)
- regelmatig verblijf in endemische gebieden voor tuberculose of histoplasmose
- hepatitis C
- maligniteiten en lymfoproliferatieve ziekten
- > 200 PUVA-behandelingen (cave huidmaligniteiten)

Interacties

- vaccins met levend verzwakt virus of bacterie mogen niet gelijktijdig met risankizumab worden toegediend
- behandeling met lokale antipsoriatica kan tijdens de behandeling met risankizumab worden toegepast

- de veiligheid en effectiviteit van risankizumab in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen of lichttherapie, is niet onderzocht
- bij gelijktijdig gebruik van producten en/of voedingsmiddelen die sorbitol (of fructose) bevatten, dient rekening gehouden te worden met aanvullende effecten

Bijwerkingen

Zeer vaak

- bovensteluchtweginfecties

Vaak

- tinea-infecties
- hoofdpijn
- jeuk
- vermoeidheid
- reacties op de plaats van injectie

Zelden

- folliculitis

Dosering

Risankizumab (Skyrizi®)

[75 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit; elke voorgevulde spuit bevat 75 mg risankizumab in 0,83 ml oplossing]

150 mg subcutaan aanvangsdosis gevolgd door 150 mg in week 4 en daarna elke 12 weken.

Bij onvoldoende respons (minimaal PASI 75) na 16 weken overwegen de behandeling te staken. Bij sommige patiënten met initieel partiële respons kan bij voortzetting van behandeling na 16 weken nog verbetering optreden.

Toediening in huidzones met tekenen van psoriasis vermijden.

Controles

Voor starten van de behandeling

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- aanbevolen: PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- laboratoriumcontroles (zie tabel)
- X-thorax en mantouxtest en/of Quantiferon-TB-gold-test® (bijv. bij patiënten met dubieuze mantouxtest, immunosuppressieve therapie of BCG-vaccinatie) op tuberculose

parameter	vóór behandeling	4 weken	12 weken	daarna elke (3-)6 maanden
bloedbeeld*	X	X	X	X
ALAT, AF	X	X	X	X
serumcreatinine	X	X	X	X
urinescreening	X	X	X	X
zwangerschapstest (urine)	X			
CRP	X			
hepatitis B/C	X			
hiv	X			

* Hb, trombocyten, leuko + diff.

Na 4 en 12 weken en vervolgens elke 3-6 maanden

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- anamnestic infecties? Overweeg CRP/BSE
- aanbevolen: regelmatig PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- anamnestic zwangerschap uitsluiten, op indicatie zwangerschapstest

Mogelijk zijn niet alle tests nodig voor alle patiënten. De anamnese, risicofactoren en patiëntkarakteristieken dienen in overweging te worden genomen. Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling. Op indicatie kan laboratoriumonderzoek frequenter worden verricht.

Geregistreerde indicatie

Matige tot ernstige plaquepsoriasis.

Tildrakizumab

Recombinant, gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1/k) monoclaonaal antilichaam dat zich selectief en met hoge affiniteit bindt aan de p19-subunit van interleukine 23 (IL-23). IL-23, een regulerend cytokine, heeft invloed op de differentiatie, vermeerdering en overleving van T-celsubsets (bijv. Th17-cellen en Tc17-cellen) en van subsets van aangeboren immuuncellen. Deze celsubsets zijn bronnen van effectorcytokinen, waaronder IL-7A, IL-17F en IL-22, die betrokken zijn bij inflammatoire (huid) ziekten. Bij de mens bleek selectieve blokkade van IL-23 de vorming van deze cytokinen te normaliseren.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- overgevoeligheid voor tildrakizumab of voor (één van) de hulpstoffen
- klinisch belangrijke actieve infecties (bijv. tbc, actieve hepatitis B)
- zwangerschap en lactatie; betrouwbare anticonceptie tot 17 weken na staken behandeling
- recente (< 4 weken) vaccinatie met levend vaccin (viraal of bacterieel), ook niet binnen 17 weken na staken behandeling

Relatieve contra-indicaties

- recidiverende infecties in de (recente) voorgeschiedenis
- andere aandoeningen predisponerend voor infecties (bijv. diabetes mellitus)
- regelmatig verblijf in endemische gebieden voor tuberculose of histoplasmose
- hepatitis C
- maligniteiten en lymfoproliferatieve ziekten
- > 200 PUVA-behandelingen (cave huidmaligniteiten)

Interacties

- vaccins met levend verzwakt virus of bacterie mogen niet gelijktijdig met tildrakizumab worden toegediend
- behandeling met lokale antipsoriatica kan tijdens de behandeling met tildrakizumab worden toegepast

- de veiligheid en effectiviteit van tildrakizumab in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen of lichttherapie, is niet onderzocht

Bijwerkingen

Zeer vaak

- bovensteluchtweginfecties

Vaak

- hoofdpijn
- misselijkheid
- gastro-enteritis & diarree
- rugpijn
- pijn op de plaats van injectie

Dosering

Tildrakizumab (Ilumetri®)

[100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit; elke voorgevulde spuit bevat 100 mg tildrakizumab in 1 ml oplossing]

100 mg subcutaan gevolgd door 100 mg in week 4 en daarna elke 12 weken. Bij bepaalde kenmerken (bv. hoge ziektelast, lichaamsgewicht > 90 kg) eventueel 200 mg.

Bij onvoldoende respons (minimaal PASI 75) na 28 weken overwegen de behandeling te staken. Bij sommige patiënten met initieel partiële respons kan bij voortzetting van behandeling na 28 weken nog verbetering optreden.

Toediening in huidzones met tekenen van psoriasis vermijden.

Controles

Voor starten van de behandeling

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- aanbevolen: PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- laboratoriumcontroles (zie tabel)

- X-thorax en mantouxtest en/of Quantiferon-TB-gold-test® (bijv. bij patiënten met dubieuze mantouxtest, immunosuppressieve therapie of BCG-vaccinatie) op tuberculose

parameter	vóór behandeling	4 weken	12 weken	daarna elke (3-)6 maanden
bloedbeeld*	X	X	X	X
ALAT, AF	X	X	X	X
serumcreatinine	X	X	X	X
urinescreening	X	X	X	X
zwangerschapstest (urine)	X			
CRP	X			
hepatitis B/C	X			
hiv	X			

* Hb, trombocyten, leuko + diff.

Na 4 en 12 weken en vervolgens elke 3-6 maanden

- inspectie op huidmaligniteiten, lymfadenopathie
- anamnestic infecties? Overweeg CRP/BSE
- aanbevolen: regelmatig PGA/PASI-score en DLQI of Skindex 17
- anamnestic zwangerschap uitsluiten, op indicatie zwangerschapstest

Mogelijk zijn niet alle tests nodig voor alle patiënten. De anamnese, risicofactoren en patiëntkarakteristieken dienen in overweging te worden genomen. Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling. Op indicatie kan laboratoriumonderzoek frequenter worden verricht.

Geregistreerde indicatie

Matige tot ernstige plaquepsoriasis.

Anti-IgE: omalizumab

Omalizumab

Gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat zich selectief bindt aan humaan immunoglobuline E (IgE). Het voorkomt binding van IgE aan de hoog-affiene FcεRI-receptor, waardoor de hoeveelheid vrij IgE die beschikbaar is om een allergische cascade teweeg te brengen, afneemt. Dit wordt gevolgd door een downregulatie van FcεRI-receptoren.

Verlaging serumconcentratie IgE binnen 1 uur na injectie. De gemiddelde vermindering is 84-99% van de beginwaarde.

Metabolisme: middels IgG-klaringsprocessen en klaring via specifieke binding en complexvorming met het target-ligand, IgE. Eliminatie van IgG door de lever omvat afbraak in het reticulo-endotheliaal systeem en endotheelcellen. Intact IgG wordt ook in gal uitgescheiden.

Het veronderstelde pathofysiologische mechanisme van patiënten met chronische spontane urticaria (CSU) die snel reageren (respons < 4 weken) is mogelijk 'auto-allergisch'. Zij hebben IgE-antistoffen gericht tegen specifieke 'auto-allergenen' zoals thyroïd peroxidase (TPO) en interleukine 24. Deze auto-allergenen binden aan mestcel (MC)-membraangebonden IgE, wat leidt tot MC-activatie en vrijkomen van verschillende mediators, waaronder histamine. Door behandeling met omalizumab wordt het IgE weggevangen waardoor de mestcel niet meer geactiveerd zal worden.

Het veronderstelde mechanisme van CSU-patiënten die 'slow responders' zijn (respons na > 4 weken) is waarschijnlijk 'auto-immunologisch'.

De patiënten hebben IgG-antistoffen tegen IgE of de FcεRI-receptor op mestcellen. Omalizumab vangt deze IgG-autoantistoffen niet weg, maar het vangt wel het vrije IgE weg waardoor er op den duur ook minder MC-membraangebonden IgE is. Dit leidt tot downregulatie van de FcεRII-receptor waardoor de MC minder snel geactiveerd raakt. Downregulatie van de FcεRII-receptor is een langzamer proces. Downregulatie van FcεRII is te meten, maar deze test is niet beschikbaar voor routinediagnostiek.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen
- zwangerschap en borstvoeding

Interacties

Mogelijk vermindering van de werkzaamheid van geneesmiddelen voor de behandeling van worm- of andere parasitaire infecties.

Bijwerkingen

- hoofdpijn
- reacties op de injectieplaats
- misselijkheid
- diarree
- dyspepsie
- gewichtstoename
- moeheid
- slaperigheid
- duizeligheid
- paresthesie
- syncope
- orthostatische hypotensie
- blozen
- hoesten
- faryngitis
- allergische bronchospasmen
- urticaria
- jeuk
- fotosensibilisatie
- anafylactische reacties
- opgezwollen armen
- influenza-achtig beeld
- ernstige idiopatische trombocytopenie
- allergische granulomateuze vasculitis (met name Eosinofiele Granulomatose met Polyangiitis (EGPA))
- serumziekte

- myalgie
- alopecia

Dosering

Omalizumab (Xolair®)

[injectievloeistof 150 mg/ml]

300 mg s.c. iedere 4 weken.

Dosisaanpassing

Indien na drie achtereenvolgende doseringen de UAS7-score 0 is kan het dosisinterval na elk daaropvolgend bezoek met 1 week worden verlengd. Indien een dosisinterval van 8 weken is bereikt en de UAS7-score 0 blijft kan de behandeling (tijdelijk) worden gestaakt om te zien of de patiënt in volledige remissie is gekomen. Er wordt daarbij wel geadviseerd na stop omalizumab de behandeling met de (opgehoogde) dosering antihistaminica minimaal 3 maanden te continueren.

Controles

- routine screenend laboratoriumonderzoek wordt niet geadviseerd
- anamnestic zwangerschap uitsluiten, op indicatie zwangerschapstest
- vanwege de kleine kans op anafylactische reacties wordt geadviseerd bij de eerste 3 injecties een observatieperiode van minimaal 2 uur te hanteren; bij de daaropvolgende injecties wordt een observatieperiode van 30 minuten geadviseerd

Advies: de werkzaamheid kan worden geëvalueerd met de Urticaria Activiteit Score gedurende een week (UAS7, schaal 0-42), waarbij zowel punten kunnen worden toegekend aan het aantal kwaddels als aan de mate van jeuk door de patiënt. Ook kunnen de Urticaria Controle Test (UCT) en algemene dermatologische kwaliteit van leven vragenlijst (DLQI) worden gebruikt om de mate van therapiecontrole en impact op de kwaliteit van leven van te evalueren

Geregistreerde toepassingen

Als add-on therapie bij chronische spontane urticaria (CSU) bij volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar) met inadequate respons op opgehoogde dosering H1-antihistaminica.

Therapieresistente astma bronchiale.

Mogelijke toepassing

Alle vormen van chronische induceerbare urticaria zoals koude-urticaria en cholinergische urticaria.

Literatuur biologics

- Brezinschek HP, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:295-9.
- Bijwerkingencentrum Lareb. <https://www.lareb.nl/tis-knowledge-screen?id=320&page=1&searchArray=%2ccadalimumab&pregnancy=true&breastfeeding=true&name=TNF-alfa-blokkers> (geraadpleegd 10-11-2019)
- Castello-Soccio L, Voorhees A van. Long-term efficacy of biologics in dermatology. *Dermatol Ther.* 2009;22:22-33.
- de Bruin-Weller MS. Biologics bij constitutioneel eczeem. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2014;27:183-6.
- Dupuy A, et al. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Arch Dermatol* 2004;140:91-6.
- Farmacotherapeutisch Kompas (geraadpleegd 10-03-2018)
- Lebwohl M, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:94-105.
- Nast A et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Sep 11.
- Niemeyer-van der Kolk T, van Maaren MS, van Doorn MBA. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:1992-4.
- Psoriasis - Multidisciplinaire evidence based richtlijn, NVDV, 2017.
- Richtlijn Chronische Urticaria, NVDV, 2015.
- Richtlijn Verantwoord gebruik van biologics, NVR i.s.m. NVDV, 2011.
- Simpson EL, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335-48.
- Smith CH, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161:987-1019.
- Zakra LR, et al. Rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris. *Dermatol Ther. (Heidelb).* 2012;2:17.
- Zuberbier T, et al. EEACI/GALEN/EDF/WAO guideline on chronic urticaria, 2017 update. *Allergy.* 2018 Jan 15. doi: 10.1111/all.13397
- 1B teksten via www.cbg-meb.nl.

Osteoporoseprofylaxe bij glucocorticosteroïdgebruik

Algemeen

Risicofactoren voor osteoporose

- vrouwelijk geslacht
- mannen > 70 jaar
- stijgen van leeftijd
- fracturen na het 50e levensjaar (ook heupfractuur moeder)
- lage body mass index (BMI < 19)
- immobiliteit
- corticosteroid-, anti-epilepticagebruik
- hyperthyreoïdie
- lage calciumintake
- vitamine D-tekort
- glucocorticosteroïdgebruik

Algemene adviezen

- regelmatige lichaamsbeweging
- 4 zuivelconsumpties (melk, kaas, yoghurt) per dag
- reductie valrisico (sedativa, thuissituatie)
- glucocorticosteroïdgebruik prednisolon* $\geq 7,5$ mg > 3 maanden
- calciumcarbonaat/colecalciferol (combinatiepreparaat van calcium met vitamine D) en bisfosfonaat

Contra-indicaties

Calcium

- hypercalciëmie
- ernstige hypercalciurie
- langdurige immobilisatie
- ernstige galactosemie

* zie tabel Keuze glucocorticosteroïd

Vitamine D3

- hypercalciëmie
- sarcoïdose
- hyperparathyreoïdie

Bijwerkingen

Calcium

- gastro-intestinale klachten
- hypercalciëmie
- nierinsufficiëntie
- hypothyreoïdie

Vitamine D3

- hypercalciëmie
- nierinsufficiëntie

Dosering

Calcium 1000 mg + colecalciferol (vitamine D3) 800 IE.

Alleen bij postmenopauzale osteoporose is het verantwoord calcium 500 mg i.c.m. vitamine D3 800 IE voor te schrijven.

Bisfosfonaat

Bisfosfonaten remmen de botafbraak via de osteoclasten. Bisfosfonaat niet langer dan 5 jaar voorschrijven, vanwege mogelijke gastro-intestinale bijwerkingen, weinig ervaring op lange termijn en mineralisatiestoornissen bij langdurig continu gebruik.

Contra-indicaties

- zwangerschap en lactatie
- hypocalciëmie
- ernstige nierinsufficiëntie (klaring < 30 ml/min)

Bijwerkingen

- gastro-intestinale klachten, bijv. buikpijn, slokdarmulceraties (Actonel® geeft minder gastro-intestinale klachten)
- bot-, spier- of gewrichtspijnen

- hoofdpijn
- huidafwijkingen (zelden)
- inflammatoire oogklachten, bijv. iritis (zeer zelden)

Dosering

Bisfosfonaten:

- risedroninezuur (Actonel®) 35 mg/week (minder maagklachten)
- alendroninezuur (Fosamax®) 10 mg/dag of 70 mg/week (heeft lange halfwaardetijd, > 10 jaar, liever niet aan jonge vrouwen voorschrijven)

Inname op lege maag met ruim water en gedurende 30 minuten niet bukken of liggen (slokdarmulceraties) en geen voedsel of medicatie (ook calcium!, antacida!) innemen (vermindert resorptie).

Het verdient aanbeveling de behandeling met bisfosfonaten (max. 5 jaar) te continueren zolang de behandeling met corticosteroïden voortduurt. Na staken van de steroïden kunnen de bisfosfonaten gestopt worden, tenzij er (een verhoogd risicoprofiel op) osteopenie/osteoporose bestaat. Dan mag bisfosfonaat nog 2 jaar worden voortgezet.

Bij het bestaan van een contra-indicatie of intolerantie voor genoemde bisfosfonaten kan met internist worden overlegd over alternatieven.

Patiënten die orale bisfosfonaten niet verdragen, kunnen in overleg met de internist of reumatoloog met intraveneuze bisfosfonaten behandeld worden.

Controles

DEXA-scan

Een DEXA-scan en botmineraaldichtheidsmeting (BMD), ofwel DEXA-scan (Dual Energy X-ray Absorptiometry scan) van wervel en heup is geïndiceerd:

- bij premenopauzale vrouwen of mannen < 70 jaar en > 7,5 mg prednisolon equivalent per dag > 3 maanden (en bij dexamethason-pulstherapie), wanneer niet routinematig behandeld wordt met een bisfosfonaat
- bij BMD T-score < -2,5 is suppletie geïndiceerd

DEXA-scan vervolgmeting

Slechts zelden geïndiceerd, na behandelduur van 5 jaar: eventueel bij te verwachten significant botverlies (vooral wanneer niet wordt behandeld met een bisfosfonaat) indien hieraan therapeutische consequenties te verbinden zijn.

- osteopenie: T-score tussen -1 en -2,5
- osteoporose: < 70 jaar: T-score < -2,5; > 70 jaar T-score < -1,0

Dexamethason-pulstherapie en osteoporose

Uit klinische studies blijkt dat er tijdens de pulsbehandelingen met hoge doses intraveneuze corticosteroiden botverlies optreedt.

Volgens de huidige inzichten is indicatie voor osteoporoseprofylaxe bij corticosteroidgebruik direct afhankelijk van de dosis en duur van de therapie. Indien wij deze opvatting betrekken op de dexamethason-pulsbehandeling komt dit op het volgende neer. Bij omrekening van de dexamethason-pulstherapie zoals eerder in dit boekje beschreven naar de gemiddelde dagdosis prednisolonequivalent* komt dit overeen met 120 mg prednisolonequivalent* per dag.

Aangezien deze pulsbehandelingen in het algemeen langer dan 3 maanden gegeven worden, vallen deze patiënten in de categorie van een behandeling met $\geq 7,5$ mg prednisolon (equivalent) per dag van ten minste 3 maanden. Er dient bij dexamethason-pulstherapie dus zo snel mogelijk gestart te worden met een bisfosfonaat in combinatie met calciumcarbonaat/colecalciferol naast genoemde algemene maatregelen.

Indicatie

> 7,5 mg prednisolonequivalent* per dag > 3 maanden.

Literatuur

- Anonymus. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis, 2001 update. Arthritis Rheum 2001;44:1496-503.
- Cohen S, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. Arthritis Rheum 1999;2309-18.

* zie tabel Keuze glucocorticosteroid

- Haugeberg G, et al. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:940-4.
- Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, Suarez-Almazor M. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 1999.
- Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 1998.
- Lems WF, et al. Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:288-93.
- Lubeek SFK, et al. Een leidraad voor het gebruik van systemische glucocorticoiden binnen de dermatologie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2016;26:83-9.
- McMullen EA, et al. Association between long-term acitretin therapy and osteoporosis: no evidence of increased risk. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:307-9.
- Osteoporose, Tweede Herzien Richtlijn, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2002 (www.cbo.nl).
- Reid DM, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomised trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.

Formulier

Retinoïden

Acitretine/alitretinoïne/isotretinoïne

Bevestigingsformulier voor vrouwelijke patiënten

Invullen en laten ondertekenen door patiënt zelf, ouders en/of voogd

Door ondertekening van dit bevestigingsformulier verklaart u dat u elk van de onderstaande punten hebt gelezen en begrijpt en dat u de risico's aanvaardt en de benodigde voorzorgsmaatregelen in acht zult nemen die zijn verbonden aan een behandeling met retinoïden. Lees elk van de onderstaande punten zorgvuldig door en onderteken dit formulier alleen als u elk punt volledig begrijpt en bereid bent de instructies van uw arts te volgen. Als dit formulier ondertekend moet worden door een ouder en/of voogd, dient ook hij/zij elk punt te lezen en te begrijpen alvorens een handtekening te zetten.

Onderteken deze verklaring niet en begin niet met het gebruik van retinoïden als er iets is wat u niet begrijpt in de informatie die u over het gebruik van retinoïden hebt ontvangen.

- 1 Ik begrijp dat er een zeer grote kans bestaat dat mijn ongeboren baby ernstige afwijkingen kan krijgen als ik zwanger ben of zwanger raak terwijl ik retinoïden gebruik. Om die reden mag ik niet zwanger zijn op het moment dat ik retinoïden gebruik.
- 2 Ik begrijp dat ik retinoïden niet moet gebruiken als ik zwanger ben.
- 3 Ik begrijp dat ik niet zwanger moet raken gedurende de duur van de behandeling en:
 - bij **isotretinoïne/alitretinoïne gedurende 1 maand** nadat de behandeling met deze retinoïden is gestopt;
 - bij **acitretine gedurende 3 jaar** nadat de behandeling met deze retinoïden is gestopt.
- 4 Ik begrijp dat ik minimaal 1 en bij voorkeur 2 effectieve anti-conceptiemethoden moet gebruiken gedurende één maand voordat de behandeling begint, tijdens de behandeling en gedurende één maand nadat de behandeling is beëindigd. De enige uitzondering hierop is als mijn arts van mening is dat er geen kans op zwangerschap bestaat.
- 5 Ik begrijp dat geen enkele vorm van anticonceptie, hoe effectief ook, 100% veilig is en door twee methoden tegelijkertijd te gebruiken, verklein ik de kans op zwangerschap.
- 6 Ik zal mijn arts informeren over medicijnen of homeopathische middelen die ik tijdens de behandeling met retinoïden gebruik omdat hormonale voorbehoedmiddelen (zoals de pil) hun werking kunnen verliezen als ik bepaalde medicijnen of homeopathische middelen gebruik.
- 7 Ik begrijp dat ik geen recept voor retinoïden krijg tenzij de zwangerschapstest, die ik in de eerste drie dagen van mijn menstruatie laat uitvoeren, negatief is en ik deze test tijdens de laatste menstruatie voorafgaand aan het begin van de kuur heb laten uitvoeren. Mijn arts zal beslissen of er gedurende de behandeling met retinoïden nog verdere zwangerschapstesten moeten worden uitgevoerd. Ik moet ook een zwangerschapstest ondergaan vijf weken nadat de behandeling met retinoïden is gestopt.
- 8 Ik begrijp dat ik niet met de retinoïdenbehandeling moet beginnen totdat ik zeker weet dat ik niet zwanger ben en ik een negatieve uitslag heb van de zwangerschapstest.

- 9 Ik heb de patiënteninformatie, die mijn voorschrijvend arts mij heeft gegeven, gelezen en ik begrijp de informatie die erin staat.
- 10 Ik begrijp dat ik onmiddellijk moet stoppen met het gebruik van retinoïden en onmiddellijk mijn arts dien te informeren als ik zwanger ben, een menstruatie oversla, stop met het gebruik van voorbehoedmiddelen, of seks heb zonder een voorbehoedmiddel te gebruiken. Ik begrijp dat mijn arts mij voor advies en controle kan doorverwijzen naar een specialist op het gebied van geboorteafwijkingen als ik zwanger raak terwijl ik retinoïden gebruik.

De voorschrijvend arts heeft al mijn vragen over retinoïden beantwoord en ik aanvaard de risico's en voorzorgsmaatregelen, die volledig aan mij zijn uitgelegd.

Naam patiënt
(blokletters)

Naam ouder/voogd
(indien nodig)

Datum

Handtekening patiënt

Handtekening ouder/voogd (indien nodig)

Namenlijsten

Stofnaam – merknaam

stofnaam

abatacept
aciclovir
acitretine
adalimumab

alefacept
alendronaat
allopurinol
amfotericine
amiodaron
amlodipine
apremilast
azathioprine
betamethason
brodalumab
calcipotriol
captopril
carbamazepine
certolizumab pegol
cetirizine
chlooramfenicol
chloroquine
ciclosporine
cimetidine
claritromycine
clemastine
clotrimazol
cotrimoxazol

cyclofosfamide
dexamethason
dexchlorfeniramine

merknaam®

Orencia
Aciclovir, Zovirax
Neotigason
Amgevita, Cyltezo, Hulio, Humira,
Hyromoz, Idacio, Imraldi
Amevive
Fosamax
Zyloric
Abelcet, Ambisome, Fungizone
Cordarone
Norvasc
Otezla
Imuran
Celestone
Kyntheum
Daivonex
Capoten
Tegretol
Cimzia
Zyrtec
Globenicol
Nivaquine
Neoral, Sandimmune
Tagamet
Klacid
Tavegil
Canesten
Bactrimel, trimethoprim +
sulfamethoxazol
Endoxan
Decadron, Oradexon
Polaramine

stofnaam

diclofenac

digoxine

dimethylfumaraat (DMF)

doxycycline

dupilumab

efavirenz

erytromycine

etanercept

fentyoïne

fumaraat

guselkumab

hydrocortison

hydroxychloroquine

immunoglobuline

infliximab

ixekizumab

loratadine

melfalan

methotrexaat

methylprednisolon

miconazol

minocycline

mycofenolaat-mofetil

nevirapine

nifedipine

omalizumab

orlistat

pravastatine

prednisolon

merknaam[®]

Arthrotec, Cataflam, Voltaren
(combinatiepreparaat)

Lanoxin

Fumaderm, Fumaraat, Psorinovo,
Skilarence

Doxy Disp, Efracea

Dupixent

Stocrin

Erythrocin

Benepali, Enbrel, Erelzi, Lifmior

Diphantoïne, Epanutin

zie dimethylfumaraat

Tremfya

Solu-Cortef

Plaquenil

Flebogamma, Gammagard S/D,
Gamunex, Immunoglobuline I.V.,
Intratect, Ivegam, Kisvig, Nanogam,
Octagam, Privigen

Flixabi, Inflectra, Remicade,

Remsima, Zessly

Taltz

Allerfre, Claritine

Alkeran

Emthexate, Ledertrexate, Metoject

Depo-Medrol, Solu-Medrol

Daktarin

Minocin

CellCept, Myfenax

Viramune

Adalat

Xolair

Xenical

Pravastatine, Selektine

Di-Adreson-F aquosum

stofnaam

ranitidine
rifampicine

risankizumab
risedronaat
rituximab
secukinumab
simvastatine
sulfasalazine
tacrolimus

tetracosactide
tildrakizumab
trimethoprim
trimethoprim + sulfamethoxazol
ustekinumab
vancomycine
verapamil

merknaam®

Zantac
Rifadin, Rifinah
(combinatiepreparaat)
Skyrizi
Actonel
Mabthera, Truxima, Rixathon
Cosentyx
Zocor
Salazopyrine
Adport, Advagraf, Modigraf,
Prograft, Protopic, Tacni
Synacthen
Illumetri
Monotrim, Wellcoprim
Bactrimel, cotrimoxazol
Stelara
Vancocin
Isoptin

Merksnaam – stofnaam

merksnaam®

Abelcet, Ambisome, Fungizone
Aciclovir, Zovirax
Actonel
Adalat
Adport, Advagraf, Modigraf,
Prograft, Protopic, Tacni
Alkeran
Allerfre, Claritine
Amgevita
Arthrotec, Cataflam, Voltaren
(combinatiepreparaat)
Bactrimel, cotrimoxazol
Bactrimel, trimethoprim +
sulfamethoxazol
Benepali
Canesten
Capoten
Celestone
CellCept
Cimzia
Cordarone
Cosentyx
Cyltezo
Daivonex
Daktarin
Decadron, Oradexon
Depo-Medrol, Solu-Medrol
Di-Adreson-F aquosum
Diphantoïne, Epanutin
Doxy Disp, Efracea, Vibramycin
Dupixent
Emthexate, Ledertrexate, Metoject
Enbrel

stofnaam

amfotericine
aciclovir
risedronaat
nifedipine
tacrolimus

melfalan
loratadine
adalimumab
diclofenac

trimethoprim + sulfamethoxazol
cotrimoxazol

etanercept
clotrimazol
captopril
betamethason
mycofenolaat-mofetil
certolizumab pegol
amiodaron
secukinumab
adalimumab
calcipotriol
miconazol
dexamethason
methylprednisolon
prednisolon
fentytoïne
doxycycline
dupilumab
methotrexaat
etanercept

merknaam[®]

Endoxan
Erelzi
Erythrocine
Flebogamma, Gammagard S/D,
Gamunex, Immunoglobuline I.V.,
Intratect, Ivegam, Kisvig, Nanogam,
Octagam, Privigen
Flixabi
Fosamax
Fumaderm, Fumaraat, Psorinovo,
Tecfidera
Globenicol
Hulio
Humira
Hyrimoz
Idacio
Illumetri
Imraldi
Imuran
Inflectra
Isoptin
Klacid
Kyntheum
Lanoxin
Lifmior
Mabthera
Minocin
Monotrim, Wellcoprim
Neoral, Sandimmune
Neotigason
Myfenax
Norvasc
Orencia
Otezla
Plaquenil
Polaramine
Remicade

stofnaam

cyclofosfamide
etanercept
erytromycine
immunoglobuline

infliximab
alendronaat
dimethylfumaraat (DMF)

chlooramfenicol
adalimumab
adalimumab
adalimumab
adalimumab
tildrakizumab
adalimumab
azathioprine
infliximab
verapamil
claritromycine
brodalumab
digoxine
etanercept
rituximab
minocycline
trimethoprim
ciclosporine
acitretine
mycofenolaat-mofetil
amlodipine
abatacept
apremilast
hydroxychloroquine
dexchlorfeniramine
infliximab

merknaam[®]

Remsima
Rifadin, Rifinah (combinatiepreparaat)
Rixathon
Salazopyrine
Selektine
Skyrizi
Solu-Cortef
Stelara
Stocrin
Synacthen
Tagamet
Taltz
Tavegil
Tegretol
Tremfya
Truxima
Vancocin
Viramune
Xenical
Xolair
Zantac
zie dimethylfumaraat
Zessly
Zocor
Zyloric
Zyrtec

stofnaam

infliximab
rifampicine
rituximab
sulfasalazine
pravastatine
risankizumab
hydrocortison
ustekinumab
efavirenz
tetracosactide
cimetidine
ixekizumab
clemastine
carbamazepine
guselkumab
rituximab
vancomycine
nevirapine
orlistat
omalizumab
ranitidine
fumaraat
infliximab
simvastatine
allopurinol
cetirizine

Index

Index

A

acitretine 76, 152
acne vulgaris 80, 88
adalimumab 99, 100, 102
 bijwerkingen 103
 contra-indicaties 102
 controles 104
 dosering 104
 indicaties 105
 interacties 103
afteuze stomatitis 33, 96
agranulocytose 40, 59, 83
alitreinoïne 76, 152
allergische reacties 18, 49, 63,
 103, 111, 114, 118, 130
alopecia 20, 30, 32, 35, 59, 67,
 77, 84, 144
amenorroe 36
amyloïdose 33
anemie 39, 66, 67, 74, 83, 87
anorexie 35, 67
anticonceptie 20, 21, 26, 35, 43,
 48, 66, 74, 76, 79, 86, 94, 95,
 129, 133, 136, 139
antifosfolipidensyndroom 62, 65
apremilast 17
 bijwerkingen 17
 contra-indicaties 17
 controles 19
 dosering 18
 interacties 17
 toepassingen 20
artralgie 74, 78, 84, 87, 134

artritis psoriatica 20, 105, 109,
 125, 128, 132
aseptische botnecrose 52, 56
aseptische meningitis 63, 84
asthenie 107
astma 118, 145
ataxie 84
atopisch eczeem 24, 30, 71, 97,
 117, 119
auto-immuunziekten 64, 75
axiale spondylartritis 109
azathioprine 21, 73, 82, 97, 119
 bijwerkingen 22
 contra-indicaties 21
 controles 23
 dosering 22
 interacties 21
 toepassingen 23
azoöspermie 33, 36

B

beenmergdepressie 22, 32, 35,
 83
beenmerghypoplasie 66
biologics 13, 97
bisfosfonaat 146, 147, 148, 149
 bijwerkingen 147
 contra-indicaties 147
 dosering 148
blaascarcinoom 36
bloedbeeldafwijkingen 32, 58,
 59, 83, 103, 111, 114, 130

braken 17, 18, 27, 33, 35, 48,
52, 59, 63, 67, 74, 83, 87, 103,
111, 114

brodalumab 120
bijwerkingen 121
contra-indicaties 120
controles 121
dosering 121
indicaties 122
interacties 120

buikpijn 27, 33, 40, 74, 87, 103,
111, 114, 147

bulleus pemfigoïd 24, 41, 54, 92

C

candidiasis 87

cardiorespiratoire bijwerkingen
36

cardiovasculaire stoornissen 32

certolizumab pegol 106

bijwerkingen 107
contra-indicaties 106
controles 108

dosering 107
indicaties 109
interacties 106

ciclosporine 25, 32, 36, 58, 67,
97, 119

bijwerkingen 27
contra-indicaties 25
controles 29
dosering 28
interacties 26
toepassingen 30

ciclosporinedalspiegel 28, 29, 30

colchicine 27, 32

bijwerkingen 32
contra-indicaties 32
controles 33
dosering 33
interacties 32
toepassingen 33

colitis 66, 87

colitis ulcerosa 84, 105, 116

colondivertikels 50

constitutioneel eczeem 54, 75,
97, 119

convulsies 25, 56, 58, 67, 74, 84

cryoglobulinemie 62

cutane bijwerkingen 40

cyclofosfamide 26, 35

bijwerkingen 35
contra-indicaties 35
controles 37
dosering 36
interacties 36
toepassingen 37

D

dapson 39, 82, 92

bijwerkingen 40
contra-indicaties 39
controles 41
dosering 41
indicaties 41
interacties 39
toepassingen 41

depressie 18, 19, 53, 74, 77, 83,
120, 130

dermatitis herpetiformis 41, 84

dermatomyositis 23, 30, 38, 54,
60, 64, 71, 75

dermatosen 54
 auto-immuun bulleuze 30, 64,
 71, 75, 90, 92
 ichthysiforme 80
 neutrofiele 39
dexamethason-pulstherapie 55,
 149
diabetes mellitus 35, 49, 50, 55,
 56, 67, 102, 106, 110, 113, 129,
 133, 136, 139
diarree 17, 22, 27, 33, 35, 44, 48,
 59, 67, 74, 83, 87, 121, 127,
 130, 134, 140, 143
doofheid 59
doxycycline 26, 86, 87, 88, 90
duizeligheid 44, 67, 83, 91, 94,
 103, 107, 114, 130, 143
dupilumab 97, 117
 bijwerkingen 118
 contra-indicaties 117
 controles 118
 dosering 118
 indicaties 119
 interacties 117

E

eosinofilie 23, 40, 44, 46, 83, 86,
 87, 107, 118, 143
epidermale necrolyse 83
epilepsie 25, 30
erythema elevatum diutinum 41
erythema nodosum leprosum 96
etanercept 98, 110
 bijwerkingen 111
 contra-indicaties 110
 controles 111

 dosering 111
 indicaties 112
 interacties 110
exfoliatieve dermatitis 83, 95

F

fibroserende alveolitis 83
flushing 44, 56, 63, 91
foliumzuurdeficiëntie 67, 84
folliculitis 80, 137
fotofobie 59
fotosensibilisatie 40, 67, 143
fumaraat 43
 bijwerkingen 44
 controles 47
 dosering 44
 indicaties 48
 interacties 43

G

gastritis 66
gastro-enteritis 134, 140
gastro-intestinale bijwerkingen
 22, 27, 49, 55, 67, 73, 74, 87,
 91, 147
gewichtstoename 51, 52, 53, 143
gewrichtspijn 63, 121, 147
glucocorticosteroiden 49, 55
 bijwerkingen 49, 56, 147
 contra-indicaties 49, 55, 146
 controles 53, 56, 148
 dosering 56, 147
 indicaties 149
 interacties 55
 toepassingen 54, 57
graft-versus-hostdisease 95

grapefruitsap 26
guselkumab 133
 bijwerkingen 134
 contra-indicaties 133
 controles 135
 dosering 134
 indicaties 135
 interacties 134
gynaecomastie 27

H

hartfalen 39, 49, 55, 56, 102,
 106, 110, 113, 129
hartfunctiestoornissen 62
hematologische maligniteit 43,
 47
hematurie 36, 37, 67, 78, 83
hemolyse 39, 40, 62
hepatitis 19, 25, 40, 66, 69, 70,
 74, 76, 77, 83, 87, 102, 105,
 106, 107, 108, 110, 112, 113,
 115, 120, 122, 124, 128, 129,
 131, 133, 135, 136, 138, 139,
 141
hiv 19, 66, 69, 74, 103, 105, 106,
 108, 110, 112, 115, 122, 124,
 128, 131, 135, 138, 141
hoest 18, 83, 143
hoofdpijn 18, 27, 40, 59, 63, 67,
 78, 83, 91, 103, 107, 111, 114,
 118, 121, 130, 134, 137, 140,
 143, 148
huidmaligniteiten 19, 25, 74,
 102, 104, 105, 106, 108, 110,
 111, 112, 113, 115, 121, 122,
 124, 125, 127, 128, 129, 131,

 133, 135, 136, 138, 139, 140,
 141
hydroxychloroquine 58
 bijwerkingen 59
 contra-indicaties 58
 controles 60
 dosering 59
 interacties 58
 toepassingen 60
hyperglykemie 27, 91
hyperkaliëmie 25, 27, 30
hyperlipidemie 27, 77
hyperpigmentatie 87, 89
hypersensitiviteitssyndroom 40
hypertensie 25, 27, 49, 50, 53,
 55, 56, 63, 77, 78, 86, 87, 107
hypertrichose 27
hyperurikemie 25, 27, 29
hypervitaminose 77
hypocalciëmie 147

I

immunoglobulinen 62
 bijwerkingen 63
 contra-indicaties 62
 controles 64
 dosering 63
 indicatie 64
 interacties 63
 toepassingen 64
immuun-trombocytopenische
 purpura 64
infecties 21, 22, 25, 35, 43, 49,
 51, 55, 56, 62, 66, 69, 70, 73,
 74, 75, 88, 102, 103, 105, 106,
 107, 108, 109, 110, 111, 112,

113, 114, 115, 117, 120, 121,
122, 123, 125, 126, 128, 129,
130, 131, 133, 135, 136, 137,
138, 139, 140, 141, 143

infiximab 98, 99, 113
bijwerkingen 114
contra-indicaties 113
dosering 114, 115
indicaties 116
interacties 113

isotretinoïne 76, 152

ixekizumab 123
bijwerkingen 123
contra-indicaties 123
controles 124
dosering 124
indicaties 125
interacties 123

J

jeuk 44, 77, 103, 107, 114, 118,
130, 137, 143, 144

jicht 25, 27, 33

K

keratinisatiestoornissen 80

keratoacanthoom 80

keratopathie 59

koorts 40, 44, 51, 52, 56, 67, 83,
87, 107

L

lactatie 17, 21, 32, 35, 39, 43, 58,
62, 66, 73, 76, 86, 90, 94, 102,
106, 110, 113, 117, 120, 123,
126, 129, 133, 136, 139, 147

lepra 41, 94, 96

lesch-nyhansyndroom 21, 73

leukopenie 35, 43, 46, 59, 66, 67,
74, 83, 94, 107

leverfunctiestoornis 21, 22, 25,
27, 29, 32, 35, 39, 58, 68, 76,
82, 86, 91

leverinsufficiëntie 67, 87

lichen planus 24, 30, 41, 75,
80, 84

lichteruptie 60

lupus erythematosus 24, 30,
41, 54, 60, 75, 80, 84, 86, 90,
96, 114
systemische 23, 37, 75, 102,
106, 110, 113

lusteloosheid 44

lymfocytopenie 44, 45, 46, 47

lymfomen 74, 103, 107

M

maag-darmstoornissen 17, 32,
35, 46, 48, 58

maligniteiten 22, 25, 27, 73, 74,
102, 106, 110, 113, 129, 133,
136, 139

menstruatiestoornissen 33, 95

methemoglobinemie 40, 41

methotrexaat 20, 27, 39, 66, 77,
97, 103, 106, 111, 113, 119
bijwerkingen 67
contra-indicaties 66
controles 69
dosering 67
interacties 66
toepassingen 71

migraine 18, 62
misselijkheid 17, 22, 27, 33, 35,
40, 44, 59, 63, 67, 74, 83, 87,
94, 103, 107, 111, 114, 121,
124, 140, 143
moeheid 18, 40, 44, 46, 121, 137
mucositis 84
multipale sclerose 102, 106,
110, 113
multipel myeloom 96
multipel orgaanfalen 32
myasthenia gravis 58
mycofenolaat-mofetil 73, 119
bijwerkingen 74
contra-indicaties 73
controles 74
dosering 74
interacties 73
toepassingen 75
mycosis fungoides 38, 71
myopathie 27, 32, 52, 90

N

nefrotisch syndroom 40, 83
nefrototoxiciteit 26, 27, 32, 33, 40,
43, 63
neoplasma 129
neuropathie 33, 40, 83, 94, 96
neutropenie 75, 87, 94, 95, 103,
106, 107, 110, 113, 121
nicotinamide 90
bijwerkingen 90
contra-indicaties 90
nierfunctiestoornis 21, 22, 25,
26, 32, 33, 35, 37, 58, 62, 66,
68, 82, 86, 87, 90

nierinsufficiëntie 62, 63, 77, 147
non-melanoma huidkanker 27,
80, 129

O

obstipatie 95
oesofagitis 49, 87, 90
oligo/azoospermie 33
oligospermie 33, 83
omalizumab 142
bijwerkingen 143
contra-indicaties 143
controles 144
dosering 144
interacties 143
toepassingen 145
oogklachten 51, 56, 60, 118, 148
osteopathie 67
osteoporose 49, 50, 55, 67, 78,
146, 147, 148, 149
osteoporoseprofyaxe 52, 57,
146, 149
overgevoeligheidsreacties 22, 23,
32, 36, 37, 64, 87, 106

P

pancreatitis 22, 76, 83, 87
paresthesieën 27, 94, 96, 103,
143
pellagra 90
pemfigoïd, bulleus 24, 41, 54, 92
perifere neuropathie 83, 94
pigmentatie 87
pigmentveranderingen 35, 59, 67
pityriasis rubra pilaris 24

plaquepsoriasis 17, 20, 30, 71, 97, 104, 105, 107, 109, 112, 116, 122, 125, 128, 132, 135, 138, 141

pneumonitis 66, 67

polychondritis 41

porfyrie 39, 59, 82

porokeratosen 80

porphyria cutanea tarda 60

prurigo 96

pruritus 40, 41, 59, 91, 95

pseudomembraneuze colitis 87

psoriasis 17, 20, 24, 33, 41, 43, 48, 59, 70, 71, 75, 80, 84, 97, 98, 104, 105, 107, 108, 109, 112, 114, 116, 122, 124, 125, 127, 128, 130, 132, 134, 135, 137, 138, 140, 141

psoriasis arthropathica 116

psoriasis arthropatica 112

psychiatrische bijwerkingen 51, 52, 53

pyoderma gangrenosum 30, 33, 38, 41, 75, 84

R

retinoïden 67, 76, 79, 86, 87, 88, 152

bijwerkingen 77

contra-indicaties 76

controles 78

dosering 78

interacties 77

toepassingen 80

retinopathie 58, 59

reumatoïde artritis 62, 84, 105, 109, 112, 116

rillingen 63, 67

risankizumab 136

bijwerkingen 137

contra-indicaties 136

controles 138

dosering 137

indicaties 138

interacties 136

ritmestoornissen 55, 56

rosacea 80, 88

rugpijn 18, 63, 130, 140

S

sarcoïdose 60, 71, 147

secukinumab 126

bijwerkingen 126

contra-indicaties 126

controles 127

dosering 127

indicaties 128

interacties 126

SIADH 35

slaapstoornissen 56

slijmvliespemfigoïd 38, 84

spierpijn 27, 103, 121, 130

stemmingsveranderingen 56, 94

stevens-johnsonsyndroom 83

sulfasalazine 22, 82

bijwerkingen 83

contra-indicaties 82

controles 84

dosering 84

interacties 82

toepassingen 84

suppressie hypofyse-bijnieras 52

syndroom van Cushing 55

syndroom van Sweet 33, 41

T

tandvleeshypertrofie 27
tetracyclines 67, 77, 86, 90
 bijwerkingen 87
 contra-indicaties 86
 controles 88
 dosering 88
 interacties 86
 toepassingen 88
thalidomide 94
 bijwerkingen 94
 contra-indicaties 94
 controles 95
 dosering 95
 toepassingen 96
thalidomideneuropathie 96
tildrakizumab 139
 bijwerkingen 140
 contra-indicaties 139
 controles 140
 dosering 140
 indicaties 141
 interacties 139
toxische epidermale necrolyse
 (TEN) 32, 40, 57, 64, 67
tremor 27
trombo-embolische complicaties
 63
tuberculose, tbc 51, 55, 56, 66,
 102, 104, 106, 108, 109, 110,
 112, 113, 115, 120, 122, 123,
 124, 126, 127, 129, 131, 133,
 135, 136, 138, 139, 141
tubulusnecrose 44, 47

U

ulcus duodeni 49, 66
ulcus pepticum 55
ulcus ventriculi 66
urinewegobstructies 35
urticaria 30, 32, 65, 67, 83, 84, 87,
 97, 127, 134, 142, 143, 144, 145
ustekinumab 129
 bijwerkingen 130
 contra-indicaties 129
 controles 131
 dosering 130
 indicaties 132
 interacties 130

V

vasculitis 24, 33, 37, 114, 143
vermoeidheid 27, 67, 94, 143
vestibulaire bijwerkingen 87

Z

ziekte van Behçet 30, 33, 38, 96
ziekte van Crohn 75, 84, 105,
 116, 120, 123, 126, 132
ziekte van Duhring 41
ziekte van Wegener 37, 103, 106,
 110
zwangerschap 17, 21, 23, 25, 32,
 35, 39, 43, 47, 49, 55, 56, 58, 62,
 66, 69, 73, 74, 76, 79, 86, 88, 90,
 92, 94, 102, 105, 106, 108, 110,
 112, 113, 115, 117, 118, 120, 122,
 123, 125, 126, 128, 129, 131,
 133, 135, 136, 138, 139, 141, 143,
 144, 147, 153
zwangerschapspreventie-
 programma 79, 95

Notities

