

Richtlijn Psoriasis (herziening) 2021-2023

Modules: systemische medicatie (17), biosimilars, artritis psoriatica, inflammatoire darmaandoeningen, kanker, depressie en suïcidaliteit, diabetes mellitus, ischemische hartziekten en hartfalen, verminderde nierfunctie, neurologische aandoeningen, virale hepatitis, tuberculose, kinderwens en zwangerschap, vaccinaties, immunogeniciteit van biologics



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Colofon

© 2023 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Definitieve versie: juni 2023

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen.

Financiering

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd vanuit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialististen (SKMS). SKMS heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Autorisatie

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV); Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), [modules: verminderde nierfunctie, tuberculose, vaccinaties en immunogeniciteit]; Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR); Nederlandse Vereniging; Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT); Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL); Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie Nederlandse (NVOG); Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP); Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC); Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA); Vereniging van Huidtherapeuten (NVH); Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN); Patiëntenverenigingen: Patiëntenfederatie Nederland, Psoriasispatiënten Nederland (PN).

Inhoudsopgave

1.1. Inleiding	5
1.2. Ernst van ziekte en behandeldoelen	10
1.3. Keuzematrix	14
1.4. Patiëntenperspectief	19
1.5. Overzicht uitgangsvragen	20
2.1. Dimethylfumaraat	23
2.2. Acitretine	31
2.3. Ciclosporine	39
2.4. Methotrexaat	48
2.5. Apremilast	56
2.6. Infliximab	64
2.7. Etanercept	73
2.8. Adalimumab	81
2.9. Certolizumab pegol	89
2.10. Ustekinumab	97
2.11. Secukinumab	104
2.12. Brodalumab	111
2.13. Ixekizumab	119
2.14. Bimekizumab	127
2.15. Tildrakizumab	134
2.16. Guselkumab	141
2.17. Risankizumab	148
2.18. Biosimilars	155
3.1. Artritis psoriatica	156
3.2. Inflammatoire darmaandoeningen	161
3.3. Kanker	166
3.4. Depressie en suïcidaliteit	171

3.5. Diabetes Mellitus	176
3.6. Ischemische hartziekte en hartfalen	182
3.7. Verminderde nierfunctie	192
3.8. Neurologische aandoeningen	198
3.9. Virale hepatitis	206
3.10. Tuberculose	212
3.11. Kinderwens en zwangerschap	218
3.12. Vaccinaties	230
3.13. Immunogeniciteit van biologics bij psoriasis	235
Bijlagedocument	237

1.1. Inleiding

1.1.1. Werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld. Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en met een evenredige vertegenwoordiging van academische en niet-academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel lid ontving gunsten met het doel de richtlijnen te beïnvloeden. Naast de afgevaardigden van de verschillende beroepsgroepen is er ook een patiëntvertegenwoordiger betrokken geweest bij de ontwikkeling van de richtlijn. Voor een volledig overzicht van voorgaande werkgroepen en alle betrokken partijen wordt verwezen naar bijlage 2.

Tabel 1: Overzicht werkgroepleden

Werkgroepleden Richtlijn Psoriasis	Vereniging
dr. E.M. Baerveldt, dermatoloog en voorzitter	NVDV
dr. D.M.W. Balak, dermatoloog	NVDV
prof. dr. E.M.G.J. de Jong, dermatoloog	NVDV
dr. P.M.J.H. Kemperman, dermatoloog	NVDV
drs. G.E. van der Kraaij, dermatoloog in opleiding	NVDV
dr. L.L.A. Lecluse, dermatoloog	NVDV
dr. P.P.M. van Lümig, dermatoloog	NVDV
dr. S.P. Menting, dermatoloog	NVDV
prof. dr. P.I. Spuls, dermatoloog	NVDV
dr. M.M.B. Seyger, dermatoloog	NVDV
dr. H.B. Thio, dermatoloog	NVDV
drs. W.R. Veldkamp, dermatoloog in opleiding	NVDV
dr. J.M.P.A. van den Reek, arts en wetenschappelijk onderzoeker	NVDV
drs. M.E. van Muijen, arts-onderzoeker	NVDV
drs. L.S. van der Schoot, arts-onderzoeker	NVDV
drs. S.E. Thomas, arts-onderzoeker	NVDV
dr. M. de Boer, gynaecoloog	NVOG
Prof. dr. F.W.A. Verheugt, cardioloog	NVVC
dr. S. Dieleman, psychiater	NVVP
dr. F.A. van Gaalen, reumatoloog	NVR
dr. E. Leijten, reumatoloog	NVR
dr. W. van Dop, MDL-arts	NVMDL
drs. F. Korving, ziekenhuisapotheker	NVZA
drs. W. Eizenga, huisarts	NHG
dr. M.W.F. van den Hoogen, internist-nefroloog	NIV
dr. P.J.J. van Genderen, internist-infectioloog	NIV
prof. dr. R. van Crevel, internist-infectioloog	NIV
dr. E.T.T.L. Tjwa, MDL-arts	NVMDL
J. Janssens, verpleegkundig specialist	V&VN
I. Laffra, verpleegkundig specialist	V&VN
I. van Ee, patiëntvertegenwoordiger	Psoriasispatiënten Nederland
Ondersteuning werkgroep Richtlijn Psoriasis	Vereniging
drs. M.O. Hoogeveen, arts-onderzoeker (vanaf januari 2023)	NVDV
drs. S.L. Wanders, arts-onderzoeker (vanaf juli 2021)	NVDV
drs. E. de Booij, arts-onderzoeker (tot juli 2021)	NVDV
dr. W.A. van Enst, klinisch epidemioloog	NVDV

Belangenverklaring

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste vijf jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in bijlage 1.

1.1.2. Verantwoording

Voor een overzicht van alle aspecten van de ontwikkeling van een richtlijn wordt verwezen naar bijlage 1.

1.1.3. Aanleiding

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie is de richtlijn psoriasis in de periode 2021-2023 gedeeltelijk herzien. De modules keuzematrix, methotrexaat, ciclosporine, acitretine, dimethylfumaraat, apremilast, adalimumab, etanercept, infliximab, secukinumab, ustekinumab, biosimilars, artritis psoriatica, tuberculosescreening, vaccinaties, psoriasis bij zwangerschap zijn herzien t.o.v. de richtlijn uit 2017. De overige modules in deze richtlijn zijn nieuw. In 2022-2024 volgt een nieuwe herziening waarin o.a. de modules topicale therapie, screening en biologics bij kinderen en ouderen, nagelpsoriasis en afbouwen/ interval uitbreiden van biologics worden toegevoegd of herzien.

Voor de huidige herziening is gekozen om de richtlijn 'Living EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris', beter bekend als de EDF (European Dermatology Forum) richtlijn voor psoriasis¹, te adapteren naar de Nederlandse situatie. In het Adviesrapport Internationale richtlijnen, wordt geadviseerd een richtlijn alleen te adapteren indien de richtlijn vrij is van belangenverstremgeling, gebaseerd is transparant en systematisch literatuuronderzoek en als de geadresseerd knelpunten bij de vragen van de richtlijnwerkgroep². De meest relevante modules, over de systemische behandelingen van psoriasis, zijn onderbouwt in een Cochrane systematische review met netwerk-meta analyse.³ Deze review wordt structureel geüpdatet, en de meest recente effectiviteit van de besproken systemische middelen kan het beste geraadpleegd worden in de actuele versie van de review via de Cochrane Database. De modules over specifieke situaties en comorbiditeiten zijn gebaseerd op systematische of narratieve reviews.

De EuroGuiDerm psoriasisrichtlijn is opgesteld door een Europese werkgroep met vertegenwoordigers uit alle Europese landen die hieraan wilden bijdragen, inclusief patiëntvertegenwoordigers. Belangenconflicten zijn beschreven, als mede hoe er is omgegaan met mogelijk conflicten.

Deze richtlijn herziening bevat aanbevelingen voor de behandeling van psoriasis met systemische medicatie: conventionele systemische medicatie, small molecule inhibitors en biologics. In deze richtlijn herziening wordt met de term psoriasis, psoriasis vulgaris bedoeld.

1.1.4. Doel

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met psoriasis.

1.1.5. Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor leden van de medische en paramedische beroepsgroep. Daartoe behoren onder andere: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Nederlandse Vereniging voor internisten (NIV), Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR), Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC), Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL), Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVVP) en Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN). Voor patiënten werd een patiëntenfolder ontwikkeld en

informatie op Thuisarts. Voor huisartsen geldt primair de NHG-Standaard Psoriasis. Als de huisarts bij patiënten met psoriasis niet meer met de NHG-Standaard uitkomt, kan de huisarts gebruikmaken van deze richtlijn.

Referenties

1. Living EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris <https://www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-psoriasis-vulgaris.html>
Geraadpleegd op 25-03-2022
2. FMS. Adapteren van internationale richtlijnen naar de Nederlandse praktijk. Adviesrapport. 20 november 2016. Utrecht
3. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 May 23;5(5):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub5. PMID: 35603936; PMCID: PMC9125768.

1.1.6. Afkortingenlijst

Afkorting	Volledig
ACE	Angiotensine-converterend enzym
ALAT	Alanine aminotransferase
ANA	Antinucleaire antistof
BSE	Bezinkingsnelheid
CPT	Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding
CRP	C-reactief proteïne
CsA	Ciclosporine A
CT	Computer tomografie
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
DMF	Dimethylfumaraat
EDF	European Dermatology Forum
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	European Medical Agency
ESC	European Society of Cardiology
FMS	Federatie Medisch Specialisten
GGD	Gemeentelijke gezondheidsdienst
γGT	Gamma-glutamyltransferase
HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus
HDL	High-density-lipoproteïne
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus
HOMA	Homeostase Model Assessment
HRQoL	Health related quality of life
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
IL	Interleukine
IMID	Immune Mediated Inflammatory Disease
JAK	Janus kinase
KNCV	Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging
KNMG	Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst
LDL	Low-density lipoproteïne
LTBI	Latente tuberculose-infectie
MACE	Major adverse cardiovascular events
MDL	Maag-darm-lever
MI	Myocardinfarct
MRI	Magnetic resonance imaging
MS	Multiple Sclerosis
MTX	Methotrexaat
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NIV	Nederlandse Vereniging voor internisten
NMSC	Non Melanoma Skin Cancer
NNT	Number needed to treat
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NVMDL	Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
NVMM	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
NVR	Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
NVVC	Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
NVVP	Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

NVZA	Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers
NYHA	New York Heart Association
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDE4	Phosphodiesterase-4
PGA	Physian Global Assessment
PML	Progressieve multifocale leuco-encephalopathie
PsA	Artritis Psoriatica
PUVA	Psoralen ultraviolet A
QUICKI	Quantitative insulin sensitivity check index
RA	Reumatoïde artritis
RAAS	Renine-angiotensine-aldosteronsysteem
RCT	Randomized Controlled Trial
RPLS	Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TBC	Tuberculose
TNF	Tumor Necrosis Factor
TST	Tuberculin skin test
UVB	Ultraviolet type B
V&VN	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
V&VN	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
VK	Verenigd Koninkrijk
VS	Verenigde Staten

1.2. Ernst van ziekte en behandeldoelen

1.2.1. Uitkomstmaten ernst van ziekte

De meest gebruikte parameter om de ziekteactiviteit van psoriasis te meten is de Psoriasis Area and Severity Index (PASI) die voor het eerst werd geïntroduceerd in 1978 als uitkomstmaat in een retinoïde-onderzoek.²

Health related quality of life (HRQoL) is een belangrijk aspect van psoriasis, niet alleen bij het definiëren van ernst van de ziekte, maar ook als uitkomstmaat in klinische onderzoeken. The Dermatology Life Quality Index (DLQI) is de meest gebruikte score voor het beoordelen van de impact van psoriasis op de HRQoL. Het bestaat uit een vragenlijst met tien vragen met betrekking tot symptomen, geestelijke gezondheid, impact op dagelijks leven, vrije tijd, werk en school, persoonlijke relaties en de last van de psoriasis behandeling.³

Een Physician Global Assessment (PGA)-score wordt in de dagelijkse praktijk gebruikt om de ernst van de ziekte te bepalen en het effect van behandeling te evalueren. Er zijn overigens meerdere soorten PGA's in gebruik. Een PGA-score van 3 of meer betekent gewoonlijk dat er sprake is van matige tot ernstige psoriasis en dat dat een indicatie is voor systemische behandeling. PGA 0/1 wordt ook zowel in klinische onderzoeken als in de dagelijkse klinische praktijk als behandel succes gedefinieerd.⁴⁻⁶

1.2.2. Classificatie ernst van ziekte

In 2011 werd voor het eerst een poging gedaan om voor psoriasis op Europees niveau uniforme afspraken te maken over de classificatie van 'ernst van ziekte'.⁷ Voor **matig tot ernstige ziekte** koos men voor (PASI > 10 of lichaamsoppervlak [BSA] > 10 EN DLQI > 10', en voor **milde psoriasis** 'PASI ≤ 10 EN BSA ≤ 10 EN DLQI ≤ 10'. Criteria om milde ziekte verder te "upgraden" naar matig tot ernstig zijn gedefinieerd als: grote betrokkenheid van zichtbare gebieden, grote betrokkenheid van de hoofdhuid, betrokkenheid van de geslachtsdelen, onycholyse of onychodystrofie van ten minste twee vingernagels, aanwezigheid van jeuk die leidt tot krabben en de aanwezigheid van hardnekkig plaques.

De DLQI beschrijft de algehele impact van huidziekte op iemands HRQoL als volgt: 0-1 = "geen effect"; 2-5 = "klein effect"; 6-10 = "matig effect"; 11-20 = "zeer groot effect"; 21-30 = "extreem groot effect". Het is aangetoond dat een verandering van vijf punten in de DLQI correleert met: de minimale klinisch betekenisvolle verandering in iemands HRQoL. Hoewel er geen correlatie of slechts een zwakke correlatie tussen absolute PASI en absolute DLQI-scores is, lijkt er een correlatie te zijn tussen de verbetering van PASI en de verbetering van de DLQI.⁸⁻¹⁰

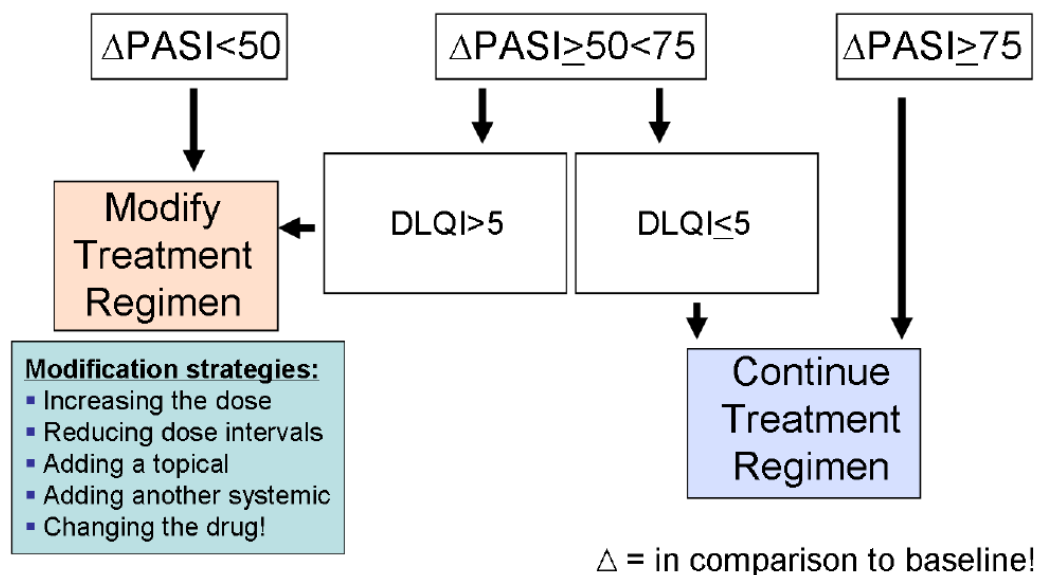
Sinds de Europese consensus is de discussie over het definiëren van de ernst van de ziekte verder geëvolueerd.

De International Psoriasis Council (IPC) voerde in 2019 een aangepaste Delphi-procedure uit onder haar leden om de ernst van psoriasis te categoriseren en de startcriteria voor systemische therapie opnieuw te definiëren.¹¹ De classificatie die het meest werd gesteund "verwerpt de mild, matig, en ernstige categorieën en omarmt een dichotome definitie; psoriasis patiënten dienen geclassificeerd te worden in ofwel a) kandidaat voor topicale therapie dan wel als b) kandidaat voor systemische therapie. De laatstgenoemde groep bestaat uit patiënten die aan tenminste één van de volgende criteria voldoen: (1) BSA >10%, (2) betrokkenheid van specifieke gebieden, en (3) falen van topicale therapie. De definitie die daarna de meeste steun ontving was eveneens dichotoom: a) milde tot matige psoriasis die adequaat kan worden gecontroleerd met topicale therapie alleen en b) matige tot ernstige psoriasis waarvoor lichttherapie of systeemtherapie (inclusief biologics)

nodig is voor adequate ziektecontrole.” Een classificatie die maar gemiddeld werd ondersteund, behelsde een meer kwantitatieve definitie. Hierbij werd milde psoriasis gedefinieerd als lichaamsoppervlak BSA 0%-5%, zonder aangedane speciale gebieden en met een DLQI <5. Matig werd gedefinieerd als lichaamsoppervlak 5% -10% of speciale aangedane gebieden; of BSA 1%-5% en DLQI 5-10. Ernstig werd gedefinieerd als >10% BSA of speciale gebieden aangedaan; of BSA 5% -10% en DLQI >10.

1.2.3. Behandeldoelen

In de Europese Consensus (2011) werden voor het eerst behandeldoelen voor psoriasis vastgesteld.⁷ Daarbij werd ook een algoritme opgesteld voor gebruik in de dagelijkse praktijk (Figuur 1). Behandelingsucces werd gedefinieerd als een verbetering van 75% of meer in PASI. Falen van de behandeling werd gedefinieerd als het niet bereiken van een PASI van 50. Het bereiken van een verbetering van meer dan 50% maar minder dan 75% maar het behalen van een DLQI-score van gelijk aan of lager dan 5 werd beschouwd als behandelingssucces, terwijl een DLQI-score hoger dan 5 werd overwogen voor falen van de behandeling.



Figuur 1. Behandeldoel algoritme van het Europese Consensus Programma 2011

Een eerste moment om het succes van de behandeling voor snelwerkende geneesmiddelen (bijv. ciclosporine, infliximab) te beoordelen is aan het einde van de inductietherapie tot 16 weken na het begin van de behandeling. Voor geneesmiddelen met een langzamer begin van activiteit (bijv. MTX, dimethylfumaraat, etanercept), begint de beoordeling van behandeling aan het einde van de inductietherapie tot 24 weken na het starten therapie. Tijdens de onderhoudsbehandeling wordt het succes van de behandeling beoordeeld met intervallen in overeenstemming met de aanbevelingen voor veiligheidsbewaking (meestal elke 8 tot 12 weken).

Een belangrijke overweging bij het hanteren van behandeldoelen is de vraag om in actie te komen in het geval het doel niet wordt behaald. Bij psoriasis zijn er een aantal maatregelen die kunnen worden toegepast om werkzaamheid te vergroten, zoals het verhogen van de dosis, het verkorten van de tijd tussen toepassingen of het toevoegen van nog een middel (combinatietherapie). Bij bepaalde medicijnen kan dit een off-label therapie zijn aangezien dergelijke variaties niet worden ondersteund door de samenvatting van de productkenmerken (summary of products characteristics [SmPC]). Wanneer

dosisaanpassingen ofwel niet effectief of niet geschikt zijn, is het veranderen van het geneesmiddel een belangrijke stap.¹²

In recentere internationale richtlijnen worden, mede door de komst van meer effectieve behandelopties en het streven naar betere kwaliteit van leven voor patiënten, hogere behandeldoelen beschreven dan in de Europese consensus uit 2011. Hierbij wordt bijvoorbeeld gestreefd naar een PASI 90-100 respons¹³, PASI ≤ 2 ^{6,14}, PGA 0-1^{6,14} en/of een DLQI 0-1.^{6,14}

Daarnaast beveelt de EDF-richtlijn aan om lokaal behandeldoelen te definiëren, en ook vanuit de patiëntverenigingen is hier behoefte aan gebleken. Derhalve, heeft de NVDV recent het initiatief genomen om hier in de nabije toekomst consensus over te bereiken. Een belangrijke kwestie, die mede de noodzakelijkheid voor de herziening van de behandeldoelen voor psoriasis in Nederland onderschrijft, is de afbakening van de doelstelling(en) van de behandeldoelen. Enerzijds, streven behandelaren als individueel behandeldoel (per patiënt) naar een maximale PASI respons, en anderzijds als collectief behandeldoel, naar het zoveel mogelijk psoriasispatiënten goed behandelen binnen de aanvaardbare maatschappelijke kaders en kosten. De doelstelling van de behandeldoelen speelt zich dus af op twee niveaus, welke soms op gespannen voet staan. In een behandelsetting waarin er om budgettaire redenen sprake is van schaarste moet op lokaal niveau het individuele belang tegen het collectieve belang worden afgewogen.

Referenties

1. Living EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris <https://www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-psoriasis-vulgaris.html>
Geraadpleegd op 25-03-2022
2. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238-44.
3. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology* 1994; 19: 210-6.
4. Dauden E, Puig L, Ferrandiz C, Sanchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV 2016; 30 Suppl 2: 1-18.
5. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* JEADV 2015; 29: 2277-94
6. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*: JEADV 2017; 31: 1951-63.
7. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research* 2011; 303: 1-10.
8. Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. *The British journal of dermatology* 2002; 147 Suppl 62: 50.
9. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology* 2008; 216: 366-72.
10. Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *The British journal of dermatology* 2007; 156: 945-50.
11. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 117- 22.
12. Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*: JEADV 2014; 28: 438-53.
13. Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: Should PASI 90 become the standard of care? *Actas dermo-sifiliograficas* 2015; 106: 155-7.
14. Mahil SK, Wilson N, Dand N et al. Psoriasis treat to target: defining outcomes in psoriasis using data from a real-world, population-based cohort study (the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register, BADBIR). *The British journal of dermatology* 2020; 182: 1158-66.

1.3. Keuzematrix

Inleiding

In de keuzematrix zijn de – naar mening van de werkgroep – belangrijkste aspecten van de behandeling van psoriasis samengevat in twee tabellen en één figuur. De keuzematrix heeft als doel de dermatoloog te ondersteunen bij het maken van een patiëntspecifieke keuze voor de behandeling van de psoriasis. Bij het maken van een keuze tussen verschillende behandelingen spelen diverse overwegingen een rol, zoals specifieke omstandigheden. De werkgroep heeft de belangrijkste overwegingen waarop een keuze voor een bepaalde behandeling gebaseerd zou kunnen worden in een keuzematrix geplaatst (tabel 1 en 2, figuur 1). De keuzecriteria zijn geformuleerd met behulp van de keuzematrix gepubliceerd door EDF.¹ Op basis van alle modules van deze richtlijnherziening (systemische therapie, comorbiditeiten en subgroepen) en de keuzematrix werden aanbevelingen geformuleerd. Voor de effectiviteit verwijst de werkgroep naar de meest actuele versie van de Cochrane systematische review met netwerk-meta analyse.² Deze review wordt structureel geüpdatet.

Algemene aanbevelingen

- Houd bij het kiezen van een systemische behandeling voor matige of ernstige psoriasis rekening met:
 - de werkzaamheid en veiligheid
 - tijd tot aanvang van de respons op de behandeling
 - comorbiditeiten
 - individuele patiëntfactoren/behandeldoelen
 - vergoedingsomstandigheden en beschikbaarheid middel
 - kosten van de therapie
- Bespreek voorafgaand aan een nieuwe behandeling welke behandeldoelen de patiënt heeft. Bespreek wanneer er een evaluatiemoment is en/of behandeldoelen behaald zijn en bijgesteld kunnen worden;
 - Bij gelijkwaardige opties, bespreek alle opties met de patiënten en kom d.m.v. 'Samen Beslissen' tot de keuze van de behandeling.
 - Maak eventueel gebruik van hulpmiddelen zoals keuzekaarten en hulpmiddelen om de patiënt te informeren over behandelopties.
- Start met systemische behandeling bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis ([zie classificatie ernst van ziekte](#))
- UV-therapie wordt aanbevolen als alternatieve inductietherapie indien geschikt. *Bij de herziening van deze richtlijn is de literatuur over de waarde van UV-therapie niet bekeken. Daar waar een uitspraak wordt gedaan over UV-therapie is die gebaseerd op een oudere versie van de richtlijn.*
- Start met conventionele systemische middelen bij patiënten die een systemische behandeling nodig hebben.
- Overweeg te starten met geavanceerde systemische therapie (biologic, biosimilar of een small-molecule inhibitor) met een eerstelijnslabel* in het geval van contra-indicaties voor conventionele middelen of patiëntspecifieke factoren (o.a. ernstige ziekte) waarbij behandel succes naar verwachting niet bereikt zal worden met conventionele middelen.
- Switch naar een biologic, biosimilar of een small-molecule inhibitor als conventionele systemische middelen onvoldoende effectief/werkzaam zijn, gecontra-indiceerd zijn of niet worden verdragen (intolerantie of bijwerkingen).

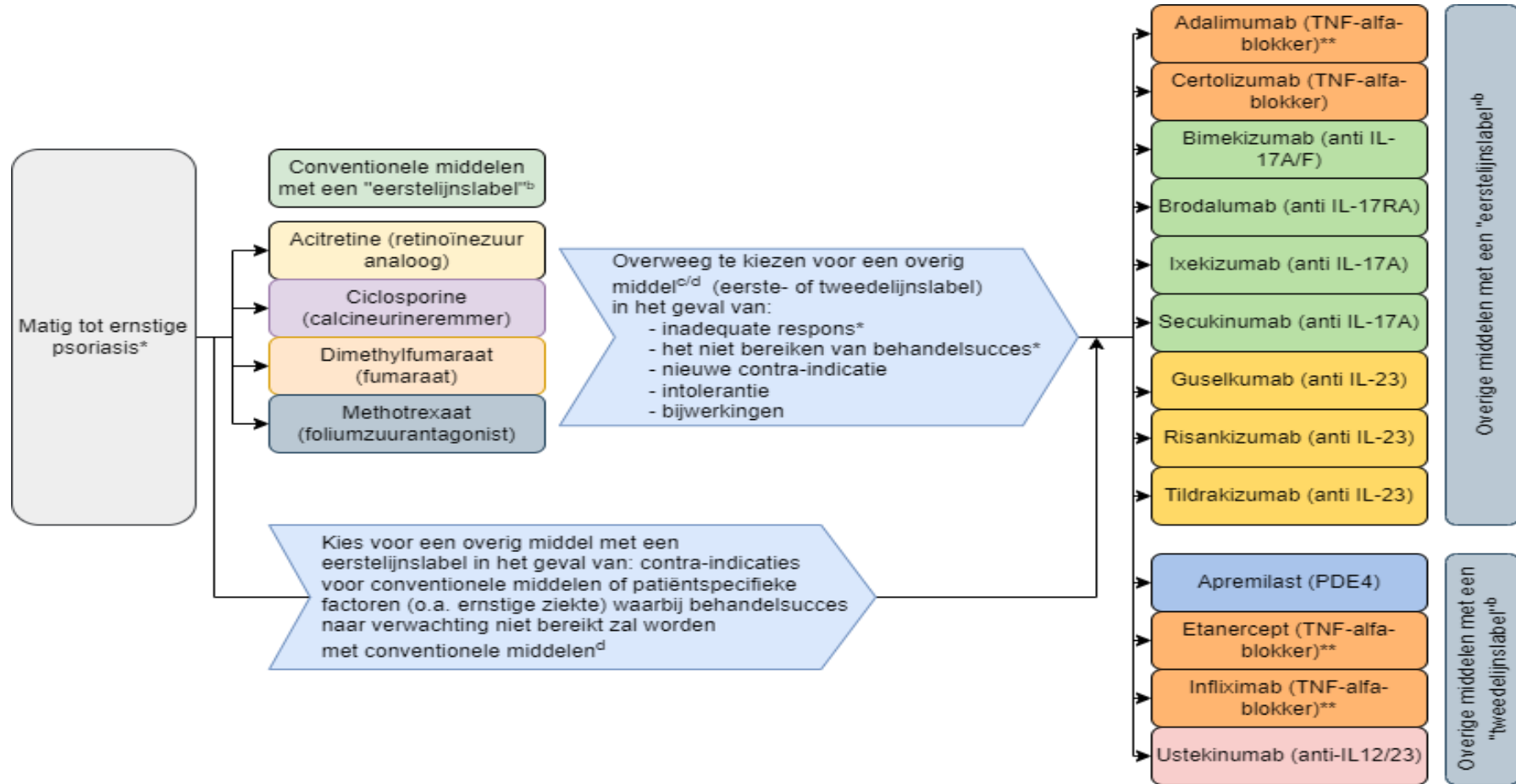
- Start met apremilast, wanneer orale therapie wenselijk is en conventionele systemische middelen onvoldoende werkzaam of gecontra-indiceerd zijn of slecht worden verdragen.
- Maak een economische afweging bij het maken van een keuze tussen gelijkwaardige add-on geneesmiddelen op basis van de punten genoemd in de eerste aanbeveling.
- Overweeg het gebruik van biosimilars bij beschikbaarheid.

* een eerstelijnslabel verwijst naar de therapeutische indicatie zoals goedgekeurd door de 'European Medical Agency' (EMA).

Referenties

1. Living EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris
<https://www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-psoriasis-vulgaris.html> Geraadpleegd op 25-03-2022
2. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 May 23;5(5):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub5. PMID: 35603936; PMCID: PMC9125768.

1 Figuur 1. Overzicht keuzematrix voor patiënten met matige tot ernstige psoriasis en een indicatie voor systemische therapie^a



^a De verticale rangschikking suggereert géén trapsgewijze aanbeveling en de kleuren zijn slechts aangebracht om de groepen duidelijk van elkaar te kunnen onderscheiden. ^b "Label" verwijst naar de therapeutische indicatie goedgekeurd door de European Medical Agency (EMA). ^c Overweeg te switchen naar een ander conventioneel middel alvorens de overige middelen te overwegen. ^d Bij het maken van een keuze voor therapie, dient rekening gehouden te worden met de werkzaamheid en veiligheid, tijd tot aanvang van respons, comorbiditeiten, patiëntfactoren/behandeldoelen, vergoedingsomstandigheden en beschikbaarheid van het middel. Maak vervolgens een economische afweging bij het maken van een keuze tussen gelijkwaardige add-on geneesmiddelen.

* zie [module 1.2](#), van deze richtlijn voor handvatten inzake classificatie van ernst ziekte en (evaluatietermijn) behandelsucces

** biosimilar beschikbaar

Tabel 1. Overzicht van conventionele systemische middelen en de expert beoordeling van hun geschiktheid in specifieke behandelomstandigheden

Therapie Specifieke omstandigheden	Conventionele systemische middelen			
	Acitretine	Ciclosporine	Fumaraten	Methotrexaat
Gelijktijdige arthritis psoriatica ***				↑↑ perifere betrokkenheid arthritis
Chronisch inflammatoire darmziekte : ziekte van Crohn	↑ in het geval van milde paradoxale psoriasis			↑ 2 ^e keuze behandeling
Chronisch inflammatoire darmziekte : colitis ulcerosa	↑ in het geval van milde paradoxale psoriasis	↑ 2 ^e keuze behandeling		
Diabetes / metabool syndroom		↓		↓
Dyslipidemie	↓			
(gevorderd) hartfalen	↑	↓		↑
Ischemische hartziekte	↓	↓		↑
Gelijktijdige latente/behandelde TBC	↑		↑	
Zwangerschap	↓↓	↑ 1 ^e keuze conventionele therapie	↓	↓↓

↑↑ = De werkgroep is van mening dat de meeste patiënten en hun behandelend dermatoloog deze keuze zouden moeten maken
 ↑ = De werkgroep is van mening dat de meeste patiënten en hun behandelend dermatoloog deze keuze zouden moeten maken, maar een substantieel deel niet
 ↓ = De werkgroep is van mening dat de meeste patiënten en hun behandelend dermatoloog hier niet voor zouden moeten kiezen, maar een substantieel deel wel
 ↓↓ = De werkgroep is van mening dat bijna alle patiënten en hun behandelend dermatoloog hier niet voor zouden moeten kiezen
 ***Werk samen met een reumatoloog bij het kiezen van de optimale therapie en bij het evalueren van de effectiviteit van de therapie indien een patiënt zowel psoriasis als PsA heeft.

Tabel 2. Overzicht van behandelopties met biologics en de expert beoordeling van hun geschiktheid in specifieke behandelomstandigheden

Therapie	Small molecule inhibitors	TNF-alfa-blokkers				anti-IL12/23	anti-IL17				anti-IL23		
	Apremilast	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab	Bimekizumab	Guselkumab	Tildrakizumab	Risankizumab
Gelijktijdige arthritis psoriatica ***	↑↑	↑↑							*	*	↑↑	*	↑↑
Chronisch inflammatoire darmziekte : zieke van Crohn			↑↑ 1 ^e keuze				↓				↑ 2 ^e keuze indien TNF-alfa-blokkers niet voldoen		
Chronisch inflammatoire darmziekte : colitis ulcerosa	↑ 2 ^e keuze orale therapie		↑↑ 1 ^e keuze			↑↑ 1 ^e keuze	↓				↑ 2 ^e keuze indien TNF-alfa-blokkers niet voldoen		
Depressie	↓↓								↓**				
Diabetes/metabool syndroom													
Dyslipidemie													
(Gevorderd) hartfalen	↑	↓↓					↑						
Ischemische hartziekte			↑										
Gelijktijdige latente/behandelde TBC	↑	↓↓					↑						
Zwangerschap	↓				↑ 1 ^e keuze biologic								

↑↑ = De werkgroep is van mening dat de meeste patiënten en hun behandelend dermatoloog deze keuze zouden moeten maken
 ↑ = De werkgroep is van mening dat de meeste patiënten en hun behandelend dermatoloog deze keuze zouden moeten maken, maar een substantieel deel niet
 ↓ = De werkgroep is van mening dat de meeste patiënten en hun behandelend dermatoloog hier niet voor zouden moeten kiezen, maar een substantieel deel wel
 ↓↓ = De werkgroep is van mening dat bijna alle patiënten en hun behandelend dermatoloog hier niet voor zouden moeten kiezen
 *Geen registratie voor arthritis psoriatica (PsA)
 **De EMA heeft vastgesteld dat een causaal verband tussen behandeling met brodalumab en verhoogd risico op suïcidegedachten en suïcidaal gedrag niet kan worden vastgesteld, en de waarschuwing hieromtrent is in 2022 uit de SmPC-tekst verwijderd. De voordelen en risico's van een behandeling met brodalumab bij patiënten met een geschiedenis van depressie en/of suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag, of bij patiënten die dergelijke symptomen ontwikkelen, dienen zorgvuldig te worden afgewogen.
 ***Werk samen met een reumatoloog bij het kiezen van de optimale therapie en bij het evalueren van de effectiviteit van de therapie indien een patiënt zowel psoriasis als PsA heeft.

1.4. Patiëntenperspectief

Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen door de werkgroep.

Patiënten met psoriasis ervaren hun ziekte veelal als een last, die hun verschijning, mobiliteit, en ook de stemming beïnvloedt. Dit maakt psoriasis een ziekte die daarmee alle aspecten van het leven treft. Naast de behandeling van de ziekte met medicatie, is het ook belangrijk dat de zorgverlener aandacht heeft voor de impact op (de kwaliteit van) leven, de weerbaarheid en het leren omgaan met en accepteren van de psoriasis. Met aandacht voor goede begeleiding van zowel de patiënt, als de behandeling kan er een positieve spiraal ingezet worden. Door de juiste behandeling, waarbij verminderde ziekteactiviteit, zullen de door de patiënt ervaren schaamte, angst, handicap, vooroordeel en stigma evenredig afnemen.

De behandeling dient eenvoudig en begrijpelijk te zijn en te passen in het leven van de patiënt. Bij de keuze voor de behandeling moet de patiënten voorkeur worden meegenomen. De intensiteit en behandelbelasting hebben een grote invloed hadden op de kwaliteit van leven. Daarom is het belangrijk dat er rekening wordt gehouden met levensfase en daarmee de mogelijkheid om deze behandeling (duurzaam) in te passen in het leven. Hierbij spelen ook de economische en maatschappelijke gevolgen voor de patiënt, zoals afwezigheid op het werk en uitval een rol. Tijdens de zoektocht naar de, voor de patiënt, juiste behandeling is aandacht voor de belasting daarvan; de behandeling moet passen in het leven van de patiënt.

Voor patiënten is het belangrijk dat zij weten wanneer er effecten verwacht mogen worden. Bespreek met de patiënt wanneer welke effecten te verwachten zijn en wanneer de behandeling geëvalueerd wordt.

De behandeling hoort werkzaam te zijn maar tevens zeker veilig vanwege het chronische karakter – op zowel korte als ook lange termijn.

Daarnaast, vanwege de verhoogde incidentie van comorbiditeiten, dient er bij de behandeling van patiënten met psoriasis, zowel bij de start van een (nieuwe) behandeling evenals tijdens controle momenten, aandacht te zijn voor de aanwezigheid van comorbiditeiten. Medebehandeling van comorbiditeiten en aandacht voor leefstijl is een vorm van preventie die bijdraagt aan behandel succes en dus de (kans op opvlammingen en de ernst van de) psoriasis vermindert. De aanwezigheid van comorbiditeiten heeft is een factor in het maken van een gewogen keuze tussen de beschikbare (systemische) middelen.

Goede informatievoorziening over de ziekte en de behandelmogelijkheden, als onderdeel van ‘Samen Beslissen’, dragen bij aan beter ziekte-inzicht, acceptatie en verhoogde therapietrouw. Maak, daar waar beschikbaar, gebruik van hulpmiddelen zoals informatiekaarten, keuzekaarten en keuzehulpen bij het bespreken van de behandelingen. Besteed hierbij ook aandacht aan de ‘stepped care’*.

**‘Stepped care’ houdt in dat zorg bestaat uit een aantal stappen, waarbij de minst intensieve/invasieve behandeling als eerste wordt gekozen. Indien deze niet tot significante verbetering leidt, wordt verder gegaan met de volgende, intensievere stap. Het is niet de bedoeling om alle stappen af te lopen, maar juist om met zo weinig mogelijk stappen resultaat te boeken: het opheffen van de verschijnselen van de psoriasis.*

1
2
3
4
5

1.5. Overzicht uitgangsvragen

In 2021 werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord. Deze zijn uitgewerkt in de corresponderende modules van de richtlijn:

Dimethylfumaraat

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met dimethylfumaraat?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met dimethylfumaraat?

Acitretine

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met acitretine?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met acitretine?

Ciclosporine

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met ciclosporine?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met ciclosporine?

Methotrexaat

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met MTX?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met MTX?

Apremilast

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met apremilast?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met apremilast?

Infliximab

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met infliximab?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met infliximab?

Etanercept

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met etanercept?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met etanercept?

Adalimumab

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met adalimumab?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met adalimumab?

Certolizumab

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met certolizumab?

- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met certolizumab?

Ustekinumab

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met ustekinumab?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met ustekinumab?

Secukinumab

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met secukinumab?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met secukinumab?

Brodalumab

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met brodalumab?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met brodalumab?

Ixekizumab

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met ixekizumab?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met ixekizumab?

Bimekizumab

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met bimekizumab?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met bimekizumab?

Tildrakizumab

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met tildrakizumab?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met tildrakizumab?

Guselkumab

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met guselkumab?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met guselkumab?

Risankizumab

- Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan, tijdens en na het staken van een behandeling met risankizumab?
- Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met risankizumab?

Artritis psoriatica

- Hoe moeten psoriasispatiënten met gelijktijdige artritis psoriatica worden behandeld?

Inflammatoire darmaandoeningen

- Hoe moeten psoriasispatiënten worden behandeld als ze ook bekend zijn met een inflammatoire darm ziekte (Morbus Crohn of colitis ulcerosa)?

Kanker

- Hoe moeten psoriasispatiënten maligniteiten in de voorgeschiedenis of een actuele maligniteit worden behandeld

Depressie en suïcidaliteit

- Hoe moeten psoriasispatiënten een depressie en/of suïcidegedachten in de voorgeschiedenis worden behandeld?

Diabetes mellitus

- Wat zijn aandachtspunten voor de behandeling met systemische therapieën bij psoriasispatiënten met diabetes mellitus?

Ischemische hartziekte en hartfalen

- Hoe moeten psoriasispatiënten met ischemische hartziekte en/of hartfalen worden behandeld?

Verminderde nierfunctie

- Wat zijn aandachtspunten van de systemische behandeling van psoriasispatiënten met een verminderde nierfunctie?

Neurologische ziekten

- Welke systemische behandelingen zijn geschikt voor psoriasispatiënten met neurologische aandoeningen?

Virale hepatitis

- Wanneer en hoe moeten psoriasispatiënten worden gescreend op virale hepatitis en hoe moet worden omgegaan met patiënten die positief testen?

Tuberculose screening en behandeling

- Hoe verloopt de screening op tuberculose vóór en tijdens behandeling met biologics?
- Hoe wordt psoriasis behandeld bij patiënten met positieve testresultaten voor tuberculose?

Kinderwens en zwangerschap

- Hoe moeten psoriasispatiënten met een zwangerschapswens in de nabije toekomst of met een actuele zwangerschap worden behandeld?

Vaccinaties

- Hoe moet worden omgegaan met vaccinaties bij psoriasispatiënten met systemische therapie?

Immunogeniciteit van biologics bij psoriasis

- Hoe moet worden omgegaan met de invloed van immunogeniciteit van biologics (targeted therapy) bij individuele patiënten in de praktijk?

1 2.1. Dimethylfumaraat

2 Dimethylfumaraat (DMF) is een prodrug. Na orale inname wordt DMF omgezet in het farmacologisch
3 actieve metaboliet monomethylfumaraat.¹ Voor de behandeling van psoriasis is in Europa een
4 geneesmiddel geregistreerd dat DMF bevat (Skilarence®). In Nederland is tevens een niet-
5 geregistreerd DMF-preparaat beschikbaar (Psorinovo).

6 7 2.1.1. Voorafgaand aan de behandeling

8 9 **Uitgangsvraag**

10 Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan een behandeling met dimethylfumaraat?

11 12 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#))
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17)
- Neem een **anamnese** af en verricht **lichamelijk onderzoek** gericht op: eerdere behandelingen, [inflammatoire darmziekten](#), zwangerschap(swens), doorgemaakte dan wel actieve [maligniteiten](#), en actieve infecties.
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#))
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- Adviseer betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#))

13 14 **Overwegingen**

15 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

16
17

1 **2.1.2 Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan tijdens een behandeling met dimethylfumaraat?

5

6 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- Neem een **anamnese** af en verricht **lichamelijk onderzoek** gericht op gastro-intestinale symptomen (waaronder diarree), infecties en [maligniteiten](#).
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
- Verifieer en stimuleer het gebruik van betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Controleer de noodzaak van vaccinaties (zie module [vaccinaties](#)).
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling.

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

1 **2.1.3. Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na het staken van de behandeling met dimethylfumaraat?

5

6 **Aanbevelingen**

- Adviseer vrouwen in de vruchtbare levensfase effectieve anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen gedurende de behandeling tot 2 weken na het staken van de behandeling. Voor mannen zijn er geen specifieke maatregelen noodzakelijk (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

2.1.4 Laboratoriumcontroles

Uitgangsvraag

Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met dimethylfumaraat?

Aanbevelingen

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (fumaraten)

Parameter	Voor behandeling	Na 4-6 weken*	Daarna, elke 3 maanden
Hb, leukocyten, trombocyten, leukocyten-differentiatie**	X	X	X
ALAT, γ GT	X	X	X
Serumkreatinine/eGFR	X	X	X
Albumine/kreatinine ratio urine	X	X	X
HIV	X		
Zwangerschapstest (urine of bloed)	X		

Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling.

* Op indicatie kan laboratoriumonderzoek frequenter verricht worden.

** Indien het aantal leukocyten < 3000/ μ l (gelijk aan $3.0 \times 10^9/L$) is, moet DMF-therapie worden gestopt. Indien het aantal lymfocyten < 1000/ μ l is en >700/ μ l is maandelijks monitoring noodzakelijk. In geval van een lymfocytenaantal < 700/ μ l (is gelijk aan $0,7 \times 10^9/L$) wordt geadviseerd de fumaraatdosering te halveren voor 2-4 weken; indien het lymfocytenaantal persisterend daalt < 700/ μ l, dient de fumaraatbehandeling gestopt te worden.

2.1.5 Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met dimethylfumaraat (DMF)?

Dosering

Tabel 1. Doseringsschema voor inductiefase van behandeling met DMF

	DMF 30 mg Aantal tabletten per dag	DMF 120 mg Aantal tabletten per dag
Week 1	0-0-1	-
Week 2	1-0-1	-
Week 3	1-1-1	-
Week 4	-	0-0-1
Week 5	-	1-0-1
Week 6	-	1-1-1
Week 7	-	1-1-2
	Evaluatie klinische respons (dit kan of in week 7 of in week 8): - indien PASI-reductie \geq 50% doserings handhaven - indien PASI-reductie \leq 50% verder ophogen zoals onder vermeld	1-1-2 handhaven
Week 8	-	2-1-2
Week 9	-	2-2-2

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De NVDV hanteert het volgende beleid: de inhoud inzake bijwerkingen zoals beschreven in deze richtlijn is gebaseerd op de SmPC, en waar nodig op (nader gespecificeerde) overige bronnen.

De meest voorkomende bijwerkingen van DMF zijn gastro-intestinale klachten en flushingklachten. Gastro-intestinale klachten, zoals diarree werd bij 37% van de patiënten gemeld, voornamelijk in de eerste paar weken na begin van de behandeling, en omvatten vooral een frequente stoelgang, misselijkheid en buikkrampen. Flushingklachten (lijkend op 'opvliegers') kunnen gepaard gaan met een breed scala aan klachten, zoals een gevoel van warmte, rood worden van het gelaat en/of hoofdpijn, die minuten tot uren aanhouden. Gedurende de behandeling kunnen de klachten afnemen.

Leukocytopenie, lymfocytopenie en eosinofilie kunnen worden waargenomen tijdens therapie met DMF. Een toename van eosinofielen is vaak tijdelijk en wordt meestal waargenomen tussen week vier en tien van behandeling. Af en toe treedt [proteïnurie](#) op tijdens DMF-therapie, maar deze verdwijnt na vermindering van de dosis of het staken van de behandeling.

1

2 *Tabel 2. Overzicht van belangrijke bijwerkingen (Zie de SmPC en andere bronnen voor een volledige lijst)*

Frequentie	Beschrijving
Zeer vaak	Diarree, flushing, lichte leukopenie en lymfopenie (circa 50 % van patiënten)
Vaak	Buikkrampen, flatulentie, ernstige lymfopenie (circa 3 % van patiënten), voorbijgaande eosinofilie
Soms	Misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, moeheid, proteïnurie, verhoogd serumkreatinine, verhoogde leverenzymen
Zelden	Allergische huidreactie
Zeer zelden	Geen

3

4 Speciale aandacht tijdens de behandeling

5 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
6 commentaar te geven op de volgende aspecten:

- 7 • De gastro-intestinale tolerantie kan worden verbeterd door de tabletten na een maaltijd in te
8 nemen. De toediening van acetylsalicylzuur kan de symptomen van flushing helpen
9 verminderen. Voorstel NVZA is om een dosis van 80mg voor te schrijven.
10 • De dosering van DMF kan worden aangepast aan de individuele effectieve dosis, variërend
11 van de minimaal beschikbare dosis van 30 mg/dag tot de maximale dosis volgens het label
12 van 720 mg/dag. Over het algemeen wordt aanbevolen om het dosistitratieschema te volgen
13 tot klinische respons bereikt wordt en vervolgens de dosis individueel aan te passen of
14 afbouwen tot het effect optimaal is.
15 • Vermijd of stop het gebruik van fumaraten bij psoriasispatiënten met een matig tot ernstig
16 verminderde nierfunctie (eGFR <45 ml/min), omdat het gebruik tot nierfalen kan leiden. Zie
17 module [verminderde nierfunctie](#).

18

19 Belangrijke contra-indicaties

20 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
21 commentaar te geven op de volgende aspecten:

22

23 Absolute contra-indicaties

- 24 • Ernstige ziekte van het maagdarmkanaal (o.a. [inflammatoire darmziekten](#)), inclusief
25 lever en ernstige [nierfunctiestoornis](#) (eGFR <30 ml/min).
26 • Zwangerschap en lactatie (gebrek aan klinische ervaring).
27 • Vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen gebruik maken passende
28 anticonceptie.

29

30 Relatieve contra-indicaties

- 31 • Nierfunctiestoornis (eGFR <45 ml/min)
32 • Hematologische ziekte

33

34 Geneesmiddelinteracties

35 Gelijktijdig gebruik van andere fumaarzuurderivaten (lokaal of systemisch) dient vermeden te
36 worden. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met immunosuppressieve,
37 immunomodulerende en anti-neoplastische therapie (zoals methotrexaat, retinoïden,
38 psoralenen, ciclosporine). Een additief immunosuppressief effect verhoogt de kans op de
39 ontwikkeling van infecties zoals progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
40 Gelijktijdige gebruik van nefrotxische geneesmiddelen (zoals methotrexaat, ciclosporine,
41 aminoglycosiden, diuretica, NSAID's of lithium) vermeerderd de kans op bijwerkingen in de
42 nieren (bv. proteïnurie). immunosuppressiva, immunomodulantia en cytostatica.

- 1 Wees voorzichtig met gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een smal therapeutisch
2 venster die via het maag-darmkanaal worden opgenomen, gelet op de grote kans op
3 diarree.² Dit geldt mogelijk ook voor orale anticonceptiva.
4
- 5 Overdosering/maatregelen in geval van overdosering
6 Geen.
7
- 8 Wensen en voorkeuren patiënten
9 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
10 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*
- 11 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
12 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
13 evenals het belang van therapietrouwheid. Omdat het ervaren van bijwerkingen voor veel
14 patiënten verschillend is, en dit na verloop van tijd kan afnemen, is het belangrijk hierbij bij
15 de opbouw van de medicatie, maar ook na verloop van tijd aandacht aan te besteden.
16
17
18

1 Referenties

- 2 1. Mrowietz U, Morrison PJ, Suhrkamp I, Kumanova M, Clement B. The
3 Pharmacokinetics of Fumaric Acid Esters Reveal Their In Vivo Effects. Trends in
4 pharmacological sciences
5 2018; 39: 1-12.
- 6 2. Interacties dimethylfumaraat
7 [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/dimethylfu](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/dimethylfumaraat_bij_psoriasis_interacties)
8 [maraat_bij_psoriasis_interacties](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/dimethylfumaraat_bij_psoriasis_interacties) Geraadpleegd op 01-04-2022
- 9 3. Balak DM, et al. Efficacy, effectiveness and safety of fumaric acid esters in the
10 treatment of psoriasis: a systematic review of randomized and observational studies.
11 Br J Dermatol. 2016;175:250-62.
- 12 4. Balasubramaniam P, et al. Fumaric esters in severe psoriasis, including experience of
13 use in combination with other systemic modalities. Br J Dermatol. 2004;150:741-6.
- 14 5. Mrowietz U, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with
15 moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind,
16 Fumaderm®- and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol. 2017;176:615-
17 23.
- 18

2.2. Acitretine

Synthetisch aromatisch analogon van retinoïnezuur, een afgeleide van vitamine A. Normaliseert de epidermale celproliferatie, differentiatie en verhoorning. ¹⁰ Acitretine verlaagt de expressie van STAT1 en STAT3, wat vervolgens de JAK-STAT-route verstoort. Dit proces remt de proliferatie van keratinocyten en de expressie van meerdere cytokines. Acitretine vermindert ook de Th1- en Th17-celactiviteit en de expressie van IFN- γ . ¹¹

2.2.1 Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan een behandeling met acitretine?

Aanbevelingen^{1,2}

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#))
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17)
- Neem een **anamnese** af en verricht **lichamelijk onderzoek** gericht op mogelijke afwijkingen in botvorming. Als iemand klachten heeft die in die richting wijzen, kan verder beeldvormend onderzoek (bv. röntgenfoto's van de wervelkolom, pijpbeenderen, inclusief enkels en polsen) worden uitgevoerd.
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek (zie tabel 1). Bloedsuikerspiegels moeten in het begin van de behandelperiode vaker dan gewoonlijk gecontroleerd worden. Informeer de huisarts over het mogelijk effect op de [glucose intolerantie](#).
- Acitretine wordt niet aangeraden als eerste keuze monotherapie, indien er een indicatie is voor de conventionele systemische behandelingen.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen in principe niet behandeld te worden met acitretine wegens de teratogene eigenschappen.
- Adviseer mannen die acitretine gebruiken, om barrièremiddelen te gebruiken na de conceptie om blootstelling via direct contact met sperma te beperken tijdens de zwangerschap.
- Acitretine valt onder het [zwangerschapspreventieprogramma](#) (zie voor specificatie [SmPC](#)). Sluit een zwangerschap, het geven van borstvoeding of een actuele zwangerschapswens binnen enkele jaren uit: patiënt moet expliciet en uitgebreid geïnformeerd worden over het teratogene risico van de medicatie, de noodzaak van langdurige anticonceptie (tot drie jaar na het staken van de behandeling), en de mogelijke gevolgen van zwanger worden tijdens het gebruik van retinoiden; schriftelijke documentatie van informed consent is vereist (zie ook module [kinderwens en zwangerschap](#) voor adviezen voor [vrouwen](#) en [mannen](#)).
- Bespreek dat bloeddonatie tijdens en tot drie jaar na de behandeling niet is toegestaan.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1
2
3
4
5
6
7

2.2.2 Tijdens de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan tijdens een behandeling met acitretine?

Aanbevelingen^{1,2}

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skinindex-29 of -17).

Het voorkomen van zwangerschap is verplicht:

- Start de behandeling op de tweede of derde dag van de menstruatie, nadat ten minste één maand voorafgaand aan de behandeling is gestart met betrouwbare anticonceptie.
 - Pas ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode (*dat wil zeggen een gebruiker-onafhankelijke methode*), of twee elkaar aanvullende gebruiker-onafhankelijke anticonceptiemethoden toe (*waaronder een barrièremiddel, bijv. condoom + pil of IUD/Nuva Ring (+ evt. condoom); cave: geen laaggedoseerde progesteronpreparaten/ minipillen*) tijdens en tot drie jaar na het einde van de therapie.
 - *Effectiviteit van orale anticonceptiva (minipil met uitsluitend laag gedoseerd progestageen) wordt verminderd door acitretine.*
 - Zie ook module [kinderwens en zwangerschap](#).
- Vraag de patiënt tijdens vervolfbezoeken naar klachten van wervelkolom en gewrichten. Als de patiënt klachten meldt kan nader beeldvormend onderzoek worden uitgevoerd.
 - Adviseer om capsules in te nemen tijdens een maaltijd.
 - Informeer patiënten over de mogelijke bijwerkingen: verhoging serumlipiden en leverenzymen (zie overige zaken), visusstoornissen, haaruitval. Informeer patiënten met [diabetes mellitus](#) dat de glucosetolerantie veranderd kan worden. Bloedsuikerspiegels moeten derhalve aan het begin van de behandelingsperiode vaker dan gewoonlijk worden gecontroleerd.
 - Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
 - Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling.

8
9
10
11
12

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.2.3 Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na het staken van de behandeling met acitretine?

5

6 **Aanbevelingen**^{1,2}

- Adviseer betrouwbare anticonceptie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tot drie jaar na staken; dubbele anticonceptie, zoals hierboven beschreven is aanbevolen.
- Monitor bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tot drie jaar na staken van de therapie iedere 1-3 maanden middels urine- of bloedonderzoek de eventuele aanwezigheid van een actieve zwangerschap. Zie ook module [kinderwens en zwangerschap](#).
- Patiënten mogen tot drie jaar na het staken van de therapie geen bloed doneren. Informeer de patiënt hierover.

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

12

2.2.4 Laboratoriumcontroles

Uitgangsvraag

Welke laboratoriumcontroles moeten worden gedaan voorafgaand en tijdens de behandeling met acitretine?

Aanbevelingen

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (acitretine)¹⁻³

Parameter	Voor start behandeling	Na 4 weken	Na 8 weken	Daarna, elke 12 weken
Volledig bloedbeeld*	x		x	x
ALAT, γ GT	x	x	x	
Serumkreatinine/eGFR	x			
Albumine/kreatinine ratio urine	x			
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x	Maandelijks, tijdens behandeling en na staken elke 1-3 maanden tot 3 jaar		
Nuchter glucose (bloed)	x		x**	
HIV	x			
Nuchter triglyceriden, cholesterol, HDL	x	x		x
Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling.				
* Hb, Hct, leukocyten, trombocyten				
** alleen bij patiënten met DM die hiervoor orale medicatie gebruiken				

1 2.2.5 Overige zaken

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met acitretine?

5

6 Doserings

7 Voor het doseringsadvies wordt verwezen naar het bijlagendocument: doseringsadviezen.

8

9 Bijwerkingen^{4,5}

10 Zie de [SmPC](#) voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op
11 de volgende aspecten:

12 Retinoïden kunnen bij diabetespatiënten de glucosetolerantie veranderen.

13 Bloedsuikerspiegels moeten derhalve aan het begin van de behandelingsperiode vaker dan
14 gewoonlijk worden gecontroleerd.

15 Bij kinderen die met acitretine worden behandeld, dient de groei regelmatig gecontroleerd te
16 worden. Bij gebruik van etretinaat zijn namelijk na langetermijnbehandeling o.a. premature
17 epifyse-sluiting, botbreuken, skelethyperostose en extraossale calcificatie beschreven; deze
18 effecten worden met het actieve metabooliet acitretine minder verwacht.

19 Voor mannelijke patiënten die met acitretine worden behandeld, wijzen de beschikbare
20 gegevens - die op het niveau van blootstelling van de moeder aan het sperma en het
21 zaadvocht worden gebaseerd - op een mogelijk minimaal risico van teratogene effecten.⁶

22 Hypertriglyceridemie, gedefinieerd door een nuchtere triglyceridenconcentratie van $\geq 1,7$
23 mmol/l, is een vaak voorkomende bijwerking van acitretinegebruik. Bij een
24 triglyceridenconcentratie van >10 mmol/l bestaat een verhoogd risico op het ontwikkelen van
25 een pancreatitis. Dieet- en leefstijlinterventies, inclusief alcoholbeperking en een vetarm en
26 koolhydraatarm dieet, zijn effectieve maatregelen bij het verlagen van triglyceridenniveaus.
27 Droogheid van huid en slijmvliezen kan worden verbeterd door de huid vet te houden met
28 indifferente middelen en kunsttranen te gebruiken.

29 Het is belangrijk dat patiënten worden geïnformeerd over de mogelijkheid van haaruitval,
30 evenals de terugkeer van haargroei bij staken van de retinoïden.

31 Retinoïden versterken het effect van UV-straling; uitgebreide blootstelling aan zonlicht en
32 zonnebanken vermijden en zo nodig een zonnebrandmiddel met een hoge
33 beschermingsfactor gebruiken.

34 Op rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen heeft acitretine een matige invloed.
35 Een afname van nachtzicht tijdens het gebruik van acitretine is vermeld. In zeldzame
36 gevallen zette dit zich voort nadat de behandeling werd stopgezet. De werkgroep adviseert
37 om patiënten te waarschuwen voor dit potentiële probleem en aan patiënten moet worden
38 aangeraden voorzichtig te zijn wanneer zij 's avonds in het donker of in een tunnel een
39 voertuig besturen. Visuele problemen moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.⁶ Bij enige
40 tekenen van visusproblematiek verwijzen naar een oogarts.⁶

1 Tabel 2. Overzicht van belangrijke bijwerkingen. Zie de SmPC en andere bronnen voor een volledige lijst.

Frequentie	Beschrijving
Zeer vaak	Droge en mogelijk ontstoken lippen (>80%), droge slijmvliezen mond en neus, vervellen huid, rhinitis (40-80%), neusbloedingen, erytheem, pruritus (10-40%)
Vaak	Ontwikkeling ragades, ontsteking orale mucosa en gingiva, conjunctivitis (10 tot 40%), gezichtsstoornissen (xeroftalmie, wazig zien, verminderd nachtelijk gezicht), dorst en een koudegevoel (10 tot 40%)
	Myalgie, artralgie en botpijn, perifeer oedeem, hittegevoel, dysgeusie, hoofdpijn.
Zelden	Verhoogde gevoeligheid van de huid voor licht, misselijkheid, braken, hepatitis

2

3 Speciale aandacht tijdens de behandeling⁷

4 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
5 commentaar te geven op de volgende aspecten:

6 Chirurgie

7 Het is niet nodig om het gebruik van acitretine te staken of te onderbreken in geval van
8 electieve chirurgie.

9

10 Belangrijke contra-indicaties⁸

11 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
12 commentaar te geven op de volgende aspecten:

13 Absolute contra-indicaties

- 14 • Ernstige [nierfunctiestoornis](#) (eGFR <30 ml/min), leverfunctiestoornis of
15 hypertriglyceridemie
- 16 • Lactatie en zwangerschap (zie ook module [kinderwens en zwangerschap](#))
- 17 • Aangezien er veel andere behandelingsopties beschikbaar zijn, kunnen vrouwen in de
18 vruchtbare leeftijd in het algemeen niet worden behandeld met acitretine.
- 19 • Actieve zwangerschapswens, dan wel een te verwachten actieve zwangerschapswens
20 binnen minimaal 3 jaar.
- 21 • Excessief alcoholgebruik
- 22 • Voorgeschiedenis van pancreatitis
- 23 • Hypervitaminose A

24

25 Relatieve contra-indicaties

- 26 • Wens tot bloeddonatie
- 27 • (Slecht gereguleerde) diabetes mellitus

28

29 Geneesmiddelinteracties⁹

30 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
31 commentaar te geven op de volgende aspecten:

32

33 De gelijktijdige toediening met methotrexaat en imidazolen (antischimmelpreparaten) kan
34 leverschade induceren; tetracycline zou idiopathische intracraniale hypertensie kunnen
35 veroorzaken; lipidenverlagende geneesmiddelen kunnen het risico op myotoxiciteit

1 verhogen; laaggedoseerde progesteronpillen kunnen anticonceptie onvoldoende
2 waarborgen.

3

4 Patiënten wordt aanbevolen niet tegelijkertijd vitamine A en andere retinoïden in te nemen,
5 omdat mogelijk hypervitaminosis A zou kunnen optreden.

6

7 Wensen en voorkeuren patiënten

8 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
9 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

10 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
11 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
12 evenals het belang van therapietrouwheid. Omdat het ervaren van bijwerkingen voor veel
13 patiënten verschillend is, en dit na verloop van tijd kan afnemen, is het belangrijk hierbij bij
14 de opbouw van de medicatie, maar ook na verloop van tijd aandacht aan te besteden.

15

1 Referenties

- 2 7. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G et al. European S3-Guideline on the systemic
3 treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in
4 cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology
5 and Venereology: JEADV 2017; 31: 1951-63.
- 6 8. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al. European S3-guidelines on the systemic
7 treatment of psoriasis vulgaris. Journal of the European Academy of Dermatology and
8 Venereology : JEADV 2009; 23 Suppl 2: 1-70.
- 9 9. Gisondi P, Altomare G, Ayala F et al. Italian guidelines on the systemic treatments of
10 moderate-to-severe plaque psoriasis. Journal of the European Academy of
11 Dermatology and Venereology : JEADV 2017; 31: 774-90.
- 12 10. Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM et al. A double-blind comparison of acitretin and
13 etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre
14 study. Acta dermato-venereologica 1989; 69: 35-40.
- 15 11. Samarasekera E, Sawyer L, Parnham J, Smith CH. Assessment and management of
16 psoriasis: summary of NICE guidance. Bmj 2012; 345: e6712.
- 17 12. SmPC Acitretine.
18 https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h107065_smpc.pdf.
19 Geraadpleegd op 08-02-2022
- 20 13. van der Kraaij GE, Balak DMW, Busard CI et al. Highlights of the updated Dutch
21 evidence- and consensus-based guideline on psoriasis 2017. The British journal of
22 dermatology 2019; 180: 31-42.
- 23 14. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of
24 systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. Journal of the
25 European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2019; 33: 464-83.
- 26 15. Carretero G, Ribera M, Belinchon I et al. Guidelines for the use of acitretin in
27 psoriasis. Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology.
28 Actas dermo-sifiliograficas 2013; 104: 598-616.
- 29 16. Eigenschappen acitretine:
30 [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/acitretine#e](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/acitretine#eigenschappen)
31 [igenschappen](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/acitretine#eigenschappen) Geraadpleegd op 01-04-2022
- 32 17. Heath MS et al. Pharmacokinetics of tazarotene and acitretin in psoriasis. Expert
33 Opin Drug Metab Toxicol 2018 Sep;14(9):919-927
34

2.3. Ciclosporine

Ciclosporine (= ciclosporine A) is een cyclisch polypeptide met een krachtig immunosuppressief effect. Het remt specifiek en reversibel de proliferatie van T-lymfocyten, terwijl de hemopoëse niet wordt onderdrukt en er geen invloed is op de functie van fagocyterende cellen. Remt op cellulair niveau de lymfokineproductie en -vrijmaking uit geactiveerde T-cellen.⁹

2.3.1 Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan een behandeling met ciclosporine (oorspronkelijk beschreven als ciclosporine A (CsA))?

Aanbevelingen^{1,2}

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#))
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17)
- **Anamnese en lichamelijk onderzoek:** gericht op: [hart- en vaatziekten](#), ernstige infecties, [maligniteiten](#) (waaronder huidmaligniteiten), [nier-](#) of [leveraandoeningen](#), overige medicatie i.v.m. mogelijke geneesmiddelinteracties, actinisch beschadigde huid/verhoogd UV-blootstelling/hoge cumulatieve doses PUVA (> 1000 J/cm²), [borstvoeding](#).
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Controleer de bloeddruk
 - Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#))
- Besteed verder aandacht aan de volgende punten:
 - Adviseer betrouwbare anticonceptie (let op verminderde betrouwbaarheid van progesteronhoudende anticonceptiva). Zie module [kinderwens en zwangerschap](#) voor uitgebreide adviezen voor vrouwen en mannen.
 - Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
 - Geef advies over verhoogde vatbaarheid voor infecties (alertheid op infecties, zo nodig medische hulp inroepen), mogelijke geneesmiddelinteracties, het vermijden van overmatige zonblootstelling en gebruik van zonnebrandcrèmes.
 - Informeer de patiënt over een risico op chronische nefrotoxiciteit (zie module [verminderde nierfunctie](#))
 - Informeer huisartsen en andere behandelaren over start CsA.
 - Overweeg te attenderen op de importantie van [cervixscreening](#) (voor meer informatie zie ook module [kanker](#)).

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.3.2 Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan tijdens een behandeling met CsA?

5

6 **Aanbevelingen**^{1,2}

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA)
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#))
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17)
- **Lichamelijk onderzoek:** besteed bij lichamelijk onderzoek aandacht aan mogelijke bijwerkingen gerelateerd aan CsA: hypertrichose, gingivahyperplasie, tekenen van infectie, gastro-intestinale of neurologische symptomen (tremor, dysesthesie), spierkrampen/spierpijn/gewrichtspijn
- **Controleer:**
 - of adviezen omtrent adequate zonbescherming en anticonceptie worden opgevolgd.
 - op overige medicatie i.v.m. mogelijke geneesmiddelinteracties
 - bloeddruk
- **Verricht** laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#))
 - Bij afwijkingen van het serumkreatinine zie module [verminderde nierfunctie](#).
 - Bepaling van de CsA spiegel wordt bij bepaalde patiëntengroepen aanbevolen (zie overige zaken).
 - Tijdens behandeling met een lage dosis CsA (CsA; 2,5 tot 3 mg/kg per dag), kunnen follow-upintervallen worden verlengd met twee maanden of meer.
- Overweeg CsA niet te gebruiken bij pre-existente of optredende nierfunctiestoornis (zie module [verminderde nierfunctie](#)).
- Overweeg te attenderen op de importantie van [cervixscreening](#) (voor meer informatie zie module [kanker](#))
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

12

1 **2.3.3 Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na het staken van de behandeling met CsA?

5

6 **Aanbevelingen**^{1,2}

- Na het staken van CsA dient er bij de follow-up aandacht te zijn voor de inspectie op huidkanker, vooral in het geval van uitgebreide eerdere therapeutische of natuurlijke UV-blootstelling en als de duur van de behandeling >1 jaar was. Bespreek dit met de patiënt.

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

12

13

2.3.4 Laboratoriumcontroles

Uitgangsvraag

Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met CsA?

Aanbevelingen

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

Tabel 1. Aanbevolen (laboratorium)controles (cyclosporine)¹⁻³

Parameter	Voor behandeling	Na 4 weken	Na 8 weken	Na 12 weken	Daarna elke 3-6 maanden
Volledig bloedbeeld*	X	X	X	X	X
ALAT, γ GT, bilirubine	X	X	X	X	X
Natrium, kalium	X	X	X	X	X
Serumkreatinine/eGFR	X	X	X	X	X
Albumine/kreatinine ratio urine	X	X			X
Urinezuur	X	X	X	X	X
Zwangerschapstest (urine of bloed)	X				
Cholesterol, triglyceriden	X**		X		X
Magnesium***	X		X		X
HBV	X				
HCV	X				
HIV	X				
Bloeddruk controle	X	X	X	X	X

Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling.
* Hb, leukocyten, trombocyten
** Nuchter
*** Alleen op indicatie (spierkrampen)

2.3.5 Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met CsA?

Dosering

De aanbevolen startdosering CsA is 2,5-3 (max. 5) mg/kg per dag (4-6 weken), bij geen verbetering stijgen naar 5 mg/kg/dag, in 2 dosis verspreid over de dag.

Wat betreft de onderhoudsdosering wordt aanbevolen elke 2 weken de dosering te proberen te verminderen naar een onderhoudsdosis van 0,5 – 3 mg/kg/dag, in 2 dosis verspreid over de dag. In het geval van een recidief de dosering verhogen. Maximale totale duur van de therapie: 2 jaar (EDF-guideline 2009). Zodra de nierfunctie verslechtert gedurende de behandeling of indien er al een a priori kans bestaat op een verslechterde nierfunctie moet CsA niet gebruikt worden.

Duur van de behandeling

De meeste artsen achten CsA alleen geschikt als inductietherapie op korte termijn. Vanwege de mogelijke bijwerkingen bij langdurig gebruik en in het licht van vele andere behandelopties, wordt een behandeling voor psoriasis van meer dan twee jaar meestal vermeden.

Kortere behandelduur kan nodig zijn bij patiënten met risicofactoren, na dosisverhogingen, of bij patiënten die gelijktijdig andere medicatie moeten gebruiken met mogelijk ongunstige geneesmiddelinteracties tot gevolg.

Bijwerkingen⁴

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten.

De meest voorkomende en klinisch relevante gemelde bijwerkingen zijn vermindering van de nierfunctie, hyperglycemie, hypertensie, neurotoxiciteit (o.a. tremoren en neuropathie) en toegenomen haargroei.

De mate waarin bijwerkingen optreden is over het algemeen duidelijk gerelateerd aan de dosis en de duur van gebruik. Bij een kortdurende behandeling zijn de bijwerkingen doorgaans omkeerbaar na het staken van de behandeling. Chronische nefrotoxiciteit is grotendeels onomkeerbaar. Chronische nefrotoxiciteit komt vaker voor bij hogere dagelijkse doses, grotere cumulatieve doses en langdurige therapie (meer dan 1-2 jaar).

Nierfunctieverlies

CsA is berucht nefrotoxisch, zowel acuut als chronisch gebruik. Acute nefrotoxiciteit kan binnen enkele weken optreden na de start van de behandeling, en is omkeerbaar. De acute toxiciteit betreft zowel ernstige glomerulaire vasoconstrictie, als direct tubulus- en endotheelschade, zich uitend in hypomagnesiemie, hyperkaliemie, metabole acidose en anemie met trombocytopenie. Het wordt aanbevolen om CsA voorzichtig te gebruiken bij mensen met een verminderde nierfunctie en te vermijden bij een eGFR <45 ml/min. (zie voor meer informatie module [verminderde nierfunctie](#)).

Maligniteiten

Net als bij andere immunosuppressieve therapieën, brengt behandeling met CsA een verhoogd risico op ontwikkeling van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere kwaadaardige tumoren (vooral van de huid), met zich mee. De incidentie van maligniteiten lijkt primair afhankelijk te zijn van de mate en duur van immunosuppressie en andere voorafgaande of gelijktijdige therapieën, zoals fotochemotherapie of MTX. Patiënten moeten

1 daarom zorgvuldig worden gecontroleerd na langdurige behandeling met CsA. Er is een
2 verhoogd risico op huidkanker, vooral plaveiselcelcarcinomen, waargenomen bij patiënten
3 met psoriasis die langdurig fotochemotherapie hebben ondergaan (hoge cumulatieve doses
4 PUVA, > 1000 J/cm²). Ook zijn systemische en cutane B- en T-cel lymfomen en HPV-
5 geassocieerde carcinomen gemeld bij psoriasispatiënten die behandeld zijn met CsA (zie
6 ook module [kanker](#)).

8 *Infecties*

9 Net als bij andere immunosuppressieve therapieën, kan CsA het risico verhogen op
10 verschillende bacteriële, parasitaire, virale en schimmelinfecties, evenals het risico op
11 infecties met opportunistische ziekteverwekkers. Hoewel CsA enige remmende effecten
12 heeft op HCV-replicatie, moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij patiënten met
13 HCV-, HBV- en HPV-infectie. Infecties verdienen speciale aandacht als mogelijke trigger
14 voor exacerbatie van psoriasis. Patiënten bij wie een exacerbatie van psoriasis t.g.v. een
15 infectie waarschijnlijk wordt geacht, moeten eerst behandeld worden voor de infectie
16 alvorens bekeken wordt of er een indicatie is voor behandeling met CsA (zie ook module
17 [virale hepatitis](#))

19 *Andere bijwerkingen*

- 20 • Gingivahyperplasie en hypertrichose worden beschreven bij minder dan 15% van de
21 patiënten.
- 22 • Paresthesieën, vaker in de vorm van een branderig gevoel in de handen en/of
23 voeten, tremoren en spierkrampen zijn waarschijnlijk gerelateerd aan een verlaagd
24 serum-magnesium.

26 *Speciale aandacht tijdens de behandeling⁵*

27 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
28 commentaar te geven op de volgende aspecten:

29 *Chirurgie*

30 Overweeg om CsA een week voorafgaand aan een electieve operatie te staken.

32 *CsA-bloedspiegels meten*

33 Bij de behandeling van patiënten met psoriasis is het doorgaans niet nodig om de CsA-
34 bloedspiegels te meten. Er kan een test worden uitgevoerd om informatie te verkrijgen over
35 de medicijninname (in geval van een discrepantie tussen [hogere] doses en klinische
36 respons of discrepantie tussen [lagere] doses en optreden van bijwerkingen) of bij
37 gelijktijdige inname van geneesmiddelen die de CsA-spiegels kunnen beïnvloeden. Als
38 bloedspiegels worden bepaald, is een bepaling 2 uur na inname de beste methode.

40 *Belangrijke contra-indicaties⁶*

41 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
42 commentaar te geven op de volgende aspecten:

43 *Absolute contra-indicaties*

- 44 • [Verminderde nierfunctie](#) eGFR < 45 ml/min
- 45 • Onvoldoende gecontroleerde hypertensie
- 46 • Ernstige infecties
- 47 • Voorgeschiedenis van maligniteit (mogelijke uitzonderingen: behandeld
48 basaalcelcarcinoom, voorgeschiedenis van plaveiselcelcarcinoom in situ)
- 49 • Actieve [maligniteit](#)
- 50 • Gelijktijdige PUVA-therapie of uitgebreide eerdere UV-blootstelling met een hoog risico
51 op huidkanker

- 1 • Ernstige leveraandoeningen (bijv. leverfalen)

2 Relatieve contra-indicaties

- 3 • [Zwangerschap/borstvoeding](#)

- 4 • [Gevorderd hartfalen en ischemische hartziekten](#)

5 Geneesmiddelinteracties^{7,8}

6 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
7 commentaar te geven op de volgende aspecten:

8 De beschikbaarheid van CsA hangt voornamelijk af van de activiteit van twee moleculen: het
9 leverenzym cytochroom P450-3A4 (CYP3A4), dat betrokken is bij het metabolisme, en het
10 intestinale P-glycoproteïne, een ATP-afhankelijk transporteiwit dat verschillende
11 geneesmiddelen, waaronder CsA, van de enterocyten terug naar het darmlumen
12 transporteert. De activiteiten van deze moleculen kunnen beide variëren om genetische
13 redenen en worden beïnvloed door geneesmiddelen en kruidenpreparaten. Bovenal,
14 modulatoren en substraten van CYP3A4 zijn relevant voor de therapeutische praktijk.

15
16 De CsA-spiegels worden verhoogd door (CYP3A-remming)

17 Calciumantagonisten, amiodaron, macroliden, aminoglycosiden, tetracyclines, chinolonen,
18 imidazolen, orale anticonceptiva, androgene steroïden, danazol, allopurinol, bromocriptine,
19 methylprednisolon (hoge doses), ranitidine, cimetidine, metoclopramide, propafenon,
20 proteaseremmers (bijv. saquinavir), acetazolamide, statines (vooral atorvastine en
21 simvastatine vanwege een verhoogd risico op myopathieën), galzure zouten en derivaten
22 (ursodeoxycholzuren), grapefruitsap.

23

24 De CsA-spiegels worden verlaagd door (CYP3A-inductie)

25 Carbamazepine, fenytoïne, barbituraten, metamizol, rifampicine, octreotide, ticlopidine,
26 nafcilline, probucol, troglitazon, intraveneus toegediend sulfadimidine en trimethoprim, St
27 Janskruid.

28

29 Andere interacties

- 30 • Aminoglycosiden, amfotericine B, trimethoprim en sulfamethoxazol, vancomycine,
31 ciprofloxacine, aciclovir, melfalan, NSAID's versterken mogelijk nefrotoxische effecten.
32 • Verhoogd risico op gingivahyperplasie bij gelijktijdige inname van nifedipine.
33 • Toename van immunosuppressie bij gelijktijdige behandeling met andere
34 immunosuppressieve middelen.
35 • CsA kan het effect van progesteronbevattende anticonceptiva verminderen.
36 Tijdens CsA-therapie kan een verhoogde plasmaspiegel van sommige geneesmiddelen,
37 waaronder digoxine, colchicine, corticosteroïden, statines en NSAID's optreden als
38 gevolg van verminderde klaring.

39

40 Overdosering/maatregelen in geval van overdosering

41 Bepaal de CsA serumspiegel, stop CsA, bepaal vitale parameters, leverwaarden, nierfunctie,
42 elektrolyten en indien nodig aanvullende maatregelen (met inbegrip van overleg met andere
43 specialisten).

44

45 Wensen en voorkeuren patiënten

46 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen
47 door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

48 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
49 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,

1 evenals het belang van therapietrouwheid. Omdat het ervaren van bijwerkingen voor veel
2 patiënten verschillend is, en dit na verloop van tijd kan afnemen, is het belangrijk hierbij bij
3 de opbouw van de medicatie, maar ook na verloop van tijd aandacht aan te besteden.

4

5

1 Referenties

- 2 1. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G et al. European S3-Guideline on the systemic
3 treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in
4 cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology
5 and Venereology: JEADV 2017; 31: 1951-63.
- 6 2. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al. European S3-guidelines on the systemic
7 treatment of psoriasis vulgaris. Journal of the European Academy of Dermatology and
8 Venereology : JEADV 2009; 23 Suppl 2: 1-70.
- 9 3. Gisondi P, Altomare G, Ayala F et al. Italian guidelines on the systemic treatments of
10 moderate-to-severe plaque psoriasis. Journal of the European Academy of
11 Dermatology and Venereology : JEADV 2017; 31: 774-90.
- 12 4. Samarasekera E, Sawyer L, Parnham J, Smith CH. Assessment and management of
13 psoriasis: summary of NICE guidance. Bmj 2012; 345: e6712.
- 14 5. van der Kraaij GE, Balak DMW, Busard CI et al. Highlights of the updated Dutch
15 evidence- and consensus-based guideline on psoriasis 2017. The British journal of
16 dermatology 2019; 180: 31-42.
- 17 6. Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of
18 psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and
19 treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol 2009; 61:
20 451-85
- 21 7. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of
22 systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. Journal of the
23 European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2019; 33: 464-83.
- 24 8. Carretero G, Ribera M, Belinchon I et al. Guidelines for the use of acitretin in
25 psoriasis. Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology.
26 Actas dermo-sifiliograficas 2013; 104: 598-616.
- 27 9. Eigenschappen ciclosporine
28 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/ciclosporine>
29 [#eigenschappen](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/ciclosporine) Geraadpleegd op 01-04-2022
- 30
31
32
33
34
35

2.4. Methotrexaat

Inleiding

Methotrexaat (een foliumzuurantagonist) (MTX) wordt wereldwijd veelvuldig voorgeschreven voor de systemische behandeling van psoriasis sinds Gubner in 1951 het effect van foliumzuurantagonisten beschreef voor de behandeling van psoriasis. In 1971 is de behandeling reeds goedgekeurd door de FDA. MTX verhindert de reductie van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur, een essentiële stap bij de synthese van nucleïnezuren en bij de celdeling. Het exacte werkingsmechanisme is onbekend.

De werkgroep adviseert om met patiënt de opties van orale en subcutane methotrexaat (MTX) te bespreken. De voordelen van een subcutane toediening van MTX zijn een verhoogde veiligheid (orale inname heeft een hoger risico op overdosering omdat patiënten tabletten eerder dagelijks zullen innemen in plaats van eenmaal wekelijks) en een verbeterde biologische beschikbaarheid.

2.4.1 Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan een behandeling met methotrexaat?

Aanbevelingen

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- Neem een **anamnese** af en verricht **lichamelijk onderzoek** o.a. gericht op: actuele [maligniteit](#) of maligniteit in de voorgeschiedenis, infecties (zie o.a. [module virale hepatitis](#)), [zwangerschap\(swens\)](#) en alcoholafhankelijkheid.
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#))
 - X-thorax
- Als er afwijkingen in de leverfuncties worden gevonden, verwijs de patiënt dan naar een MDL-arts voor verdere evaluatie.
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- Adviseer betrouwbare anticonceptie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (beginnend na de menstruatie) en bij mannen (zie ook module [kinderwens en zwangerschap](#)).

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.4.2 Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan tijdens een behandeling met methotrexaat?

5

6 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA) .
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- Controleer gelijktijdig gebruik van andere medicatie i.v.m. mogelijke interacties.
- Verricht **lichamelijk onderzoek**.
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#))
- Adviseer betrouwbare anticonceptie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, maar ook bij mannen (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Schrijf bij gebruik van methotrexaat altijd foliumzuur voor in een dosering van 5 of 10 mg eenmaal per week 24 uur na inname van methotrexaat. *Overweeg een dosering van 10mg per week bij gastro-intestinale bijwerkingen.*
- Adviseer alcoholonthouding.
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling.
- Let bij het gebruik van MTX op eventuele geneesmiddeleninteracties (zie overige zaken).

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

12

1 **2.4.3 Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na het staken van de behandeling met methotrexaat?

5

6 **Aanbevelingen**

- Zowel mannen als vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptieve maatregelen te nemen. Voor vrouwen geldt een periode van ten minste 3 maanden na het staken van de behandeling en voor mannen ten minste ook 3 maanden (*EMA beveelt 6 maanden uit voorzorg aan, de praktijk van de richtlijnwerkgroep wijkt hiervan af*). Zie ook module [kinderwens en zwangerschap](#).

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

12

13

2.4.4 Laboratoriumcontroles

Uitgangsvraag

Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met methotrexaat?

Aanbevelingen

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (MTX)

Parameter*	Voor behandeling	< 4 weken	Na 8 weken	Elke 3 maanden
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten)*	x	x	x	x
Leverenzymen**	x	x	x	x
Serumkreatinine	x	x	x	x
Albumine/kreatinine ratio urine	x			
Zwangerschapstest (urine of bloed)***	x			
HBV/HCV	x			
HIV	x			
Serumalbumine**	x	x	x	x

Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling.

* Indien aantal leukocyten < 3.0, neutrofielen < 1.0, trombocyten < 100, verlaag de dosis of stop de medicatie; indien de leverenzymen > 2-3x verhoogd zijn, start aanvullende diagnostiek (inclusief herhaling van testen), schakel MDL-arts in, en overweeg de dosis te verlagen of de medicatie te stoppen.

** Op indicatie Transaminases (ALAT), γ GT, bilirubine (d.w.z. bij hypoalbuminemie of bij patiënten die medicijnen gebruiken met een hoge bindingsaffiniteit aan serum albumine).

*** Indien klinisch noodzakelijk, zwangerschapstest herhalen.

2.4.5 Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met methotrexaat?

Dosering

De aanbevolen start- en onderhoudsdosering voor orale behandeling is gewoonlijk 15 mg MTX eenmaal per week. Bij onvoldoende respons kan de dosis worden verhoogd tot 20 mg MTX eenmaal per week. Evalueer de respons na 8 weken. Een verdere verhoging tot 25 mg MTX heeft alleen meerwaarde voor een kleine subgroep van patiënten. Indien een patiënt is gestart met orale behandeling maar een suboptimale respons heeft, kan worden overwogen te wisselen naar subcutane behandeling.

Een startdosis van 15mg per week kan overwogen worden bij gezonde patiënten. Bij ouderen en patiënten met comorbiditeiten wordt een startdosis van 7,5-10mg per week aanbevolen.

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

- De twee belangrijkste bijwerkingen die verband houden met MTX zijn beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit. Alcoholgebruik, obesitas, hepatitis en diabetes mellitus verhogen het risico op hepatotoxiciteit.
- De meeste gevallen van overlijden ten gevolge van gebruik van MTX zijn echter het gevolg van beenmergsuppressie. Het informeren van patiënten over de vroege symptomen van pancytopenie (onder meer (bovenste) luchtweginfectie, misselijkheid, koorts, dyspneu, cyanose, stomatitis/orale symptomen en bloeding) kunnen vroege opsporing bevorderen.
- Hypoalbuminemie en verminderde nierfunctie verhogen het risico op bijwerkingen. Let daarbij vooral op bij de behandeling van geriatrische patiënten, bij wie de dosis gewoonlijk lager moeten zijn en de nierfunctie regelmatig gecontroleerd moet worden.

Tabel 2. Overzicht van belangrijke bijwerkingen. Zie de SmPC en andere bronnen voor een volledige lijst.

Frequentie	Beschrijving
Zeer vaak	Misselijkheid, malaise, haaruitval
Vaak	Verhoogde transaminasen, beenmergsuppressie, maagdarmsweten
Soms	Koorts, koude rillingen, depressie, infecties
Zelden	Nefrotoxiciteit, leverfibrose, levercirrose
Zeer zelden	Interstitiële pneumonie, alveolitis

Speciale aandacht tijdens de behandeling

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Oudere patiënten

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van geriatrische patiënten, die een lagere dosis dienen te krijgen en bij wie de nierfunctie regelmatig moet worden gecontroleerd.

Belangrijke contra-indicaties

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

1 Absolute contra-indicaties

- 2 • Ernstige infecties
- 3 • Ernstige leverziekte
- 4 • [Verminderde nierfunctie](#) eGFR < 30 ml/min (vanwege verhoogde risico op bijwerkingen)
- 5 • [Zwangerschap / borstvoeding](#)
- 6 • Alcoholmisbruik
- 7 • Beenmergdepressie/hematologische veranderingen
- 8 • Immunodeficiëntie
- 9 • Acute maagzweer
- 10 • Aanzienlijk verminderde longfunctie

11
12 Relatieve contra-indicaties

- 13 • [Verminderde nierfunctie](#) eGFR < 45 ml/min (vanwege verhoogde risico op bijwerkingen)
- 14 • Leveraandoeningen
- 15 • Hoge leeftijd
- 16 • Colitis ulcerosa
- 17 • [Hepatitis](#) in voorgeschiedenis
- 18 • Verminderde therapietrouw
- 19 • Actuele zwangerschapswens (zie de module [kinderwens en zwangerschap](#))
- 20 • Gastritis
- 21 • Obesitas (BMI > 30)
- 22 • [Diabetes mellitus](#)
- 23 • Maligniteiten in de voorgeschiedenis (zie ook module [kanker](#))

24
25 Geneesmiddelinteracties

26 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
27 commentaar te geven op de volgende aspecten:

28 Een aantal geneesmiddelen, waaronder salicylaten, sulfonamiden, fenytoïne, en sommige
29 antibiotica (d.w.z. penicilline, tetracyclines, chlooramfenicol, trimethoprim), kunnen binding
30 van MTX aan serumalbumine verminderen, waardoor het risico op MTX-toxiciteit toeneemt.
31 Tubulaire afscheiding is geremd door probenecide. Er moet aandacht zijn voor patiënten die
32 gelijktijdig azathioprine of retinoïden gebruiken. Sommige NSAID's kunnen de MTX-spiegels
33 verhogen met MTX-toxiciteit tot gevolg, vooral wanneer MTX in hoge doses wordt
34 toegediend. Daarom wordt aanbevolen om NSAID's en MTX op verschillende tijdstippen toe
35 te dienen. De vraag of foliumzuur de werkzaamheid van MTX vermindert blijft controversieel.
36 Er zijn aanwijzingen dat foliumzuur de bijwerkingen van MTX kan verminderen zonder de
37 werkzaamheid te beïnvloeden.¹⁻³

38
39
40
41
42
43
44
45
46

1 *Tabel 3. Lijst met de belangrijkste geneesmiddelen en mogelijke interacties met MTX*

Geneesmiddel	Type interactie
Colchicine, CsA, NSAID, penicilline, probenecid, salicylaten, sulfonamiden	Verminderde renale klaring van MTX
Chlooramfenicol, cotrimoxazol, cytostatica, ethanol, NSAID, pyrimethamine, sulfonamiden	Verhoogde risico op beenmergsuppressie en maagdarmafwijkingen
Barbituraten, cotrimoxazol, fenytoïne, probenecid, NSAID, sulfonamiden	Interactie met serumalbuminebinding
Ethanol, leflunomide, retinoïden, tetracycline	Verhoogde hepatotoxiciteit

2
3 Klinische verschijnselen van acute toxiciteit bij een overdosering van MTX kunnen onder
4 meer beenmergsuppressie, slijmvliesulceratie (vooral van het mondslijmvlies) en, zelden,
5 huidnecrose zijn. Overdosering wordt gewoonlijk versneld door factoren die de renale
6 excretie van MTX verstoren of door geneesmiddeleninteracties. Folinezuur is een co-enzym
7 dat, na intracellulair metabolisme, kan functioneren in nucleïnezuursynthese, waardoor de
8 werking van MTX wordt omzeild. Als het interval tussen MTX-toediening en het starten van
9 folinezuur te lang is, vermindert de werkzaamheid van folinezuur als antidotum bij
10 hematologische toxiciteit.

11 Dien folinezuur (calciumleucovorine) onmiddellijk toe in een dosis van 20 mg (of 10 mg/m²)
12 intraveneus of intramusculair. Volgende doses dienen parenteraal met tussenpozen van zes
13 uur te worden gegeven of oraal. De toedienroute en dosering folinezuur hangen af van de
14 ernst van de MTX intoxicatie. Behandel ernstige intoxicaties in overleg met de (ziekenhuis-
15)apotheker.

16 *Wensen en voorkeuren patiënten*

17 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
18 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

19 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
20 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
21 evenals het belang van therapietrouwheid. Omdat het ervaren van bijwerkingen voor veel
22 patiënten verschillend is, en dit na verloop van tijd kan afnemen, is het belangrijk hierbij bij
23 de opbouw van de medicatie, maar ook na verloop van tijd aandacht aan te besteden.
24 Omdat er verschillende toedieningsvormen zijn is het belangrijk deze te bespreken wat de
25 voorkeur van de individuele patiënt is.

26

1 Referenties

- 2 1. Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate
3 therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 466-9.
4 2. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and
5 folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid
6 arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000: CD000951.
7 3. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ *et al.* Effect of folic or folinic acid supplementation on
8 the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week,
9 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and*
10 *rheumatism* 2001; 44: 1515-24.

11

12

13

2.5. Apremilast

Selectief immunosuppressivum. Remt fosfodi-esterase-4 (PDE4) in inflammatoire cellen, waardoor een downregulatie van de inflammatoire respons optreedt, met een afname in inflammatoire cytokinen zoals TNF- α , IL-23 en IL-17 en een stijging van anti-inflammatoire cytokinen zoals IL-10.

2.5.1 Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan een behandeling met apremilast?

Aanbevelingen

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- Neem een **anamnese** af en verricht **lichamelijk onderzoek** en besteed aandacht aan de volgende punten:
 - Controleer op huid(pre)maligniteiten (zie module [kanker](#)).
 - Controleer op tekenen van infectie.
 - Controleer op anticonceptie en bespreek een eventuele actieve kinderwens bij vrouwen (zie ook module [kinderwens en zwangerschap](#)).
 - De aanwezigheid van stofwisselingsziekten (galactose-intolerantie, lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie), gastro-intestinale aandoeningen, [nierfunctiestoornis](#) en ondergewicht.
 - Controleer op depressie, angst en andere psychische stoornissen (zie ook module [depressie en suïcidaliteit](#)).
 - Controleer op comedicaatie waaronder CYP3A4-enzyminductoren.
 - Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek inclusief zwangerschapstest (zie [tabel 1](#))
- Het wordt aanbevolen om patiënten in een register in te schrijven (indien beschikbaar). Bespreek dit met de patiënt.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.5.2 Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan tijdens een behandeling met apremilast?

5

6 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- Neem een **anamnese** af gericht op o.a. [maligniteiten](#), actieve infecties, [depressie en andere psychische klachten](#).
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Verricht alleen laboratoriumonderzoek indien de anamnese of lichamelijk onderzoek hier aanleiding toe geven (zie [tabel 1](#))
- Adviseer betrouwbare anticonceptie (zie ook module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling.

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

12

13

14

1 **2.5.3 Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na het staken van de behandeling met apremilast?

5

6 **Aanbevelingen**

- Informeer patiënten over de voortzetting van anticonceptie na het staken van de behandeling (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

12

13

1 **2.5.4 Laboratoriumcontroles**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met
5 apremilast?

6

7 **Aanbevelingen**

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

8

9 **Overwegingen**

10 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

11

12 *Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (apremilast)*

Parameter	Voor behandeling	Tijdens de behandeling, (x) = op indicatie
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten)	x	(x)
ALAT, γGT	x	(x)
Serumkreatinine	x	x*
Albumine/kreatinine ratio urine	x	
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x	(x)
HBV/HBV	Optioneel	(x)
HIV	Optioneel	(x)

Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling.
*3-6 maanden na start behandeling, zo nodig vaker.

13

14

2.5.5 Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met apremilast?

Dosering

De aanbevolen dosis apremilast is 30 mg tweemaal daags oraal ingenomen, 's ochtends en 's avonds met een tussentijd van ongeveer twaalf uur. De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel worden ingenomen met of zonder voedsel. Er zijn geen voedselrestricties. Een schema voor initiële dosistitratie, zoals weergegeven in tabel 2, is vereist. Na initiële titratie is hertitratie niet noodzakelijk.

Het schema voor initiële dosistitratie is als volgt (apremilast wordt in speciale startverpakkingen geleverd voor de eerste twee weken):

- Dag 1 's ochtends 10 mg
- Dag 2 's ochtends en 's avonds 10 mg
- Dag 3 's ochtends 10 mg en 's avonds 20 mg
- Dag 4 's ochtends en 's avonds 20 mg
- Dag 5 's ochtends 20 mg en 's avonds 30 mg
- Dag 6 's ochtends en 's avonds 30 mg
- Daarna 's ochtends en 's avonds 30 mg.

Tabel 2. Schema voor dosistitratie

Dag 1	Dag 2		Dag 3		Dag 4		Dag 5		Dag 6 en daarna	
AM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Als patiënten een ernstig gestoorde nierfunctie hebben (eGFR < 30 ml / min) dient bij het starten van de behandeling alleen de ochtenddosis als totale dagelijkse dosis te worden gegeven en is de dosistitratie als volgt: dag 1 t/m 3: 's ochtends 10 mg, dag 4 en 5: 's ochtends 20 mg en dag 6: 's ochtends 30 mg. Daarna 30 mg eenmaal daags (aanbevelingen volgens de [SmPC](#)).

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Diarree en misselijkheid

De meest gemelde bijwerkingen in klinische fase III onderzoeken waren gastro-intestinale klachten waaronder diarree (15,7%) en misselijkheid (13,9%). Deze gastro-intestinale bijwerkingen waren meestal mild tot matig van ernst, waarbij 0,3% van de diarree en 0,3% van de misselijkheid als ernstig werd gemeld. Deze bijwerkingen traden over het algemeen op binnen de eerste 2 weken van behandeling en verdwenen meestal binnen 4 weken.¹

Gewichtsverlies

Het gewicht van de patiënt werd routinematig gemeten in klinische onderzoeken. Het gemiddelde waargenomen gewichtsverlies bij patiënten die tot 52 weken met apremilast werden behandeld, was 1,99 kg. In totaal had 14,3% van de patiënten een gewichtsverlies van 5-10% en 5,7% van de patiënten een gewichtsverlies van meer dan 10%. Geen van

1 deze patiënten ondervond klinische gevolgen van dit gewichtsverlies. In totaal werd de
2 behandeling bij 0,1% van de patiënten gestaakt vanwege gewichtsverlies.¹ Het gewicht van
3 patiënten met ondergewicht moet vanaf het begin van de behandeling worden gecontroleerd.
4 In het geval van onverklaarbaar en significant gewichtsverlies dient overwogen te worden de
5 behandeling te staken.

6 Risico op infectie

7 In fase II/III-onderzoeken werden meer bovenste luchtweginfecties tijdens behandeling met
8 apremilast in vergelijking met placebo gerapporteerd.²⁻⁴ Er is geen reactivatie van
9 tuberculose of opportunistische infecties gerapporteerd.²⁻⁴ Screening op latente tuberculose
10 was niet vereist voor deelname aan de gerandomiseerde klinische studies; een anamnese
11 van onvolledig behandelde tuberculose was echter wel een exclusie criterium.²⁻⁵ Zie ook
12 module [tuberculose](#).

13 Depressie en suïcide

14 Sommige patiënten kunnen tijdens behandeling met apremilast psychiatrische symptomen
15 krijgen, waaronder depressie en suïcidale gedachten. Stop de behandeling als patiënten
16 nieuwe psychiatrische symptomen ontwikkelen of als bestaande symptomen verergeren (zie
17 module [depressie en suïcidaliteit](#) voor meer informatie).

18 Speciale aandacht tijdens de behandeling

19 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
20 commentaar te geven op de volgende aspecten:

21 Chirurgie

22 Er is tot op heden geen bewijs dat continueren van behandeling met apremilast zal leiden tot
23 perioperatieve complicaties. Patiënten die kleine chirurgische behandelingen moeten
24 ondergaan, waaronder tandheelkundige behandelingen en huidchirurgie, kunnen de
25 behandeling met apremilast voortzetten. In het geval van een grote operatie moet de
26 beslissing om apremilast te staken van geval tot geval worden bekeken, rekening houdend
27 met patiëntkenmerken, het risico op infectie en het risico op verergering van de psoriasis na
28 overleg met de chirurg.

29 Belangrijke contra-indicaties

30 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
31 commentaar te geven op de volgende aspecten:

32 Absolute contra-indicaties

- 33 • Zwangerschap of borstvoeding (zie ook module [kinderwens en zwangerschap](#))

34 Relatieve contra-indicaties

- 35 • Galactose-intolerantie, lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie
- 36 • Ernstige depressie en suïcidale gedachten (zie ook module [depressie en suïcidaliteit](#))
- 37 • Ondergewicht

38 Geneesmiddelinteracties

39 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
40 commentaar te geven op de volgende aspecten:

41 Gelijktijdige toediening van sterke cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) enzyminductoren
42 inclusief rifampicine, resulteerde in een vermindering van de systemische blootstelling aan
43 apremilast, wat kan leiden tot een verlies van werkzaamheid van apremilast.⁶ Daarom wordt
44 het gebruik van sterke CYP3A4-enzyminductoren inclusief rifampicine, fenobarbital,

1 carbamazepine, fenytoïne in combinatie met apremilast niet aanbevolen. Er was geen
2 klinisch relevante interactie met ketoconazol, methotrexaat en orale anticonceptiva.⁶

3 Overdosering/maatregelen in geval van overdosering

4 In geval van overdosering dient de patiënt gecontroleerd te worden op verschijnselen of
5 symptomen van bijwerkingen en een geschikte symptomatische behandeling in te stellen.¹

6 Wensen en voorkeuren patiënten

7 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
8 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

9 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
10 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
11 evenals het belang van therapietrouwheid. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen hoe de
12 behandeling werkt en waar zij op moet letten in het dagelijkse leven. Omdat deze
13 behandelingen relatief nieuw zijn, is het belangrijk te bespreken met de patiënt dat er
14 hierdoor beperkte informatie over de lange termijn effecten bekend is. Bespreek derhalve het
15 belang van het melden van bijwerkingen, om deze informatie beter in beeld te krijgen, ten
16 behoeve van toekomstige patiënten die eventueel behandeld gaan worden met een dergelijk
17 middel.

18

19

1 Referenties

- 2 1. European Medicines Agency. Otezla - Summary of product characteristics (Annex
3 I).08/07/2016 Otezla -EMA/H/C/003746 -PSUSA/10338/201506. In. 2016.
- 4 2. Papp K, Cather JC, Rosoph L et al. Efficacy of apremilast in the treatment of
5 moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. Lancet 2012; 380: 738-
6 46.
- 7 3. Papp K, Reich K, Leonardi CL et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4)
8 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III,
9 randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of
10 Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). J Am Acad Dermatol 2015; 73: 37-49.
- 11 4. Paul C, Cather J, Gooderham M et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral
12 phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis
13 over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). The British
14 journal of dermatology 2015; 173: 1387-99.
- 15 5. Papp KA, Kaufmann R, Thaci D, Hu C, Sutherland D, Rohane P. Efficacy and safety
16 of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from a
17 phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group,
18 dosecomparison study. Journal of the European Academy of Dermatology &
19 Venereology 2013; 27: e376-83.
- 20 6. Liu Y, Zhou S, Wan Y, Wu A, Palmisano M. The impact of co-administration of
21 ketoconazole and rifampicin on the pharmacokinetics of apremilast in healthy
22 volunteers. British journal of clinical pharmacology 2014; 78: 1050-7.
- 23 7. Eigenschappen apremilast:
24 [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/apremilast#](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/apremilast#eigenschappen)
25 [eigenschappen](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/apremilast#eigenschappen) Geraadpleegd op 01-04-2022
26

2.6. Infliximab

Infliximab is een chimerisch IgG1 monoklonaal antilichaam dat met hoge affiniteit bindt aan zowel oplosbare als transmembrane vormen van TNF- α maar niet aan TNF- β .⁶

2.6.1 Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan de behandeling met infliximab?

Aanbevelingen

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af gericht op o.a. eerdere behandelingen, doorgemaakte dan wel actieve [maligniteiten](#), actieve infecties (zie o.a. [module virale hepatitis](#)), risico op [tuberculose](#), [hartfalen](#) en demyeliniserende aandoeningen (met name [multipole sclerose](#)) en systemische lupus erythematoses (SLE). Informeer naar een actuele zwangerschapswens bij vrouwen in de vruchtbare levensfase (zie ook module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- **Lichamelijk onderzoek:** besteed aandacht aan de volgende punten:
 - Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#))
 - Sluit tuberculose uit (zie module [tuberculose](#))
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- Adviseer betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#))
- Het wordt aanbevolen om patiënten in een register in te schrijven (indien beschikbaar). Bespreek dit met de patiënt.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.6.2 Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan tijdens een behandeling met infliximab?

5

6

7 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** Neem een anamnese af gericht op o.a. actieve of recent doorgemaakt [maligniteiten](#), actieve infecties, actief of recent doorgemaakt [hartfalen](#), [neurologische symptomen](#) en [zwangerschapswens](#).
- Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten en tekenen van actieve infectie.
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
- Verifieer en stimuleer het gebruik van betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#))
- Informeer patiënten dat symptomen zoals koorts onderdrukt kunnen worden tijdens gebruik van TNF-alfa-blokkers en dat men alert moet zijn op andere symptomen van infecties.
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling.

8

9

10 **Overwegingen**

11 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

12

1 **2.6.3 Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na het staken van de behandeling met infliximab?

5

6 **Aanbevelingen**

- Monitor de ziekteactiviteit en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.
- Ga na of er een blijvende noodzaak is van anticonceptie na staken van infliximab (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

1 **2.6.4 Laboratoriumcontroles**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met
5 infliximab?

6

7 **Aanbevelingen**

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

8

9 **Overwegingen**

10 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

11

12 *Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (Infliximab)*

Parameter	Voor behandeling	Na 4-6 weken	Na 12 weken	Daarna, iedere 3-6 maanden
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten)	x	x	x	x
ALAT, γ -GT	x	x	x	x
Serumkreatinine	x			
Albumine/kreatinine ratio urine	x			
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x			
CRP	x	x	x	x
HBV/HCV	x			
HIV	x			
Tuberculose screening (zie module TBC)	x			
Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling. Zo nodig ANA bepalen bij verdenking op eventuele auto-immuun manifestaties.				

13

14

2.6.5 Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met infliximab?

Dosering

Voor het doseringsadvies wordt verwezen naar het bijlagendocument: doseringsadviezen.

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

De belangrijkste veiligheidsoverwegingen voor infliximab zijn onder meer vaak voorkomende bijwerkingen (voornamelijk infecties en infusiereacties), evenals zeldzame maar belangrijke bijwerkingen, zoals opportunistische infecties, en tuberculose. Minder duidelijk is de relatie tussen infliximab en een aantal zeldzame bijwerkingen, zoals ernstige levertoxiciteit, lymfomen, andere maligniteiten, of congestief hartfalen. Voorzichtigheid is geboden.

Infusiereacties

In klinische studies waren infusiereacties (gedefinieerd als elke bijwerking die optreedt tijdens of binnen één uur na voltooiing van de infusie) de meest voorkomende redenen voor het staken van therapie. In klinische fase III-onderzoeken werden infusiereacties gezien bij ongeveer 18% van de met infliximab behandelde patiënten, versus ongeveer 5% van de patiënten die placebo kregen. De meeste van deze infusiereacties waren mild tot matig van aard, en omvatten symptomen zoals roodheid van het gelaat, pruritus, koorts, koude rillingen, hoofdpijn en urticaria. Ernstige infusiereacties, zoals anafylactische reacties, convulsies, toxicodermie en serumziekte-achtige vertraagd type overgevoelighedsreacties (myalgie, artralgie en/of exantheem optredend tussen één en 14 dagen na infusie) kwamen voor bij circa 1% van de patiënten. In 1% van de infusies was er sprake van cardiopulmonale reacties, met name pijn op de borst, hypotensie, hypertensie of dyspnoe. Ongeveer 3% van patiënten stopten met infliximab vanwege infusiereacties. Alle patiënten herstelden na behandeling en/of het staken van de infusie.

Als milde tot matige infusiereacties optreden, kan de behandeling daarna gewoonlijk worden voortgezet nadat de infusiesnelheid is verlaagd of de infusie tijdelijk is stopgezet. In deze gevallen kan behandeling met orale antihistaminica, paracetamol en/of glucocorticosteroiden worden overwogen. Echter, langdurig onderbreken van de behandeling is geassocieerd met een verhoogd risico op infusiereacties. Over de rol van premedicatie in het voorkómen van infusiereacties zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

Inzet van MTX bij TNF-alfa-blokkers om het risico op antistofvorming te verminderen

Een behandeling met TNF-alfa-blokkers kan worden gecombineerd met methotrexaat. Hierdoor zou het risico op antistofvorming tegen de TNF-alfa-blokkers kunnen worden verminderd.¹ Deze combinatie wordt vooral ingezet bij infliximab, aangezien hierbij een relatief hoger risico op antistofvorming bestaat ten opzichte van de overige middelen. De combinatie van een biologic met methotrexaat zou kunnen leiden tot een verhoogd risico op infectie, vooral in vergelijking met MTX monotherapie. Gegevens hierover zijn echter nog beperkt¹ (zie ook module [immunogeniciteit van biologics bij psoriasis](#)).

Infecties

Bij monitoring tijdens de behandeling moet rekening worden gehouden met het feit dat symptomen zoals koorts tijdens TNF-alfa-blokkers kunnen zijn onderdrukt. Tijdens de behandeling dient hier rekening mee te worden gehouden.

1 Infecties zijn de meest voorkomende ernstige bijwerkingen die na het beschikbaar komen
2 van infliximab zijn beschreven in 'post launch'- rapportages (zoals de
3 bijwerkingenrapportages van LAREB). Tuberculose, bacteriële infecties (inclusief sepsis en
4 longontsteking), invasieve schimmelinfecties, virale en andere opportunistische infecties zijn
5 beschreven bij patiënten die infliximab kregen. In sommige gevallen hadden deze infecties
6 een fatale afloop. Meest frequent gemelde opportunistische infecties met een sterftecijfer van
7 >5% zijn pneumocystose, candidiasis, listeria en aspergillose.

8 In alle voltooide klinische onderzoeken met infliximab, kregen 36,4% van de patiënten in de
9 placebogroepen (n = 1600; gemiddeld 29,0 weken follow-up) en 52,0% van de patiënten in
10 de infliximab-groepen (n = 5706; gemiddeld 45,5 weken follow-up) meer dan één infectie
11 (Centocor, Inc. Data on file, Module 2.7.4 summary of clinical safety) (Psoriasis BLA, 2006;
12 Pages 207, 209, 219). Ernstige infecties werden gezien bij 2% van de met placebo
13 behandelde patiënten en bij 4% van de met infliximab behandelde patiënten. Het verschil
14 werd voornamelijk veroorzaakt door een hoger percentage longontstekingen en abscessen bij
15 patiënten die infliximab kregen.

16 Antinucleaire antistoffen en huidsymptomen die doen denken aan cutane lupus
17 erythematosus

18 Bij ongeveer de helft van de patiënten die met infliximab worden behandeld, kunnen zich
19 antinucleaire antistoffen (ANA) ontwikkelen, die vaak van voorbijgaande aard zijn. Nieuwe
20 anti-dsDNA-antistoffen werden gedetecteerd in ongeveer een vijfde van de met infliximab
21 behandelde patiënten vergeleken met 0% van de met placebo behandelde patiënten. Deze
22 autoantistoffen hebben vaak een lage titer en zijn meestal niet geassocieerd met klinische
23 symptomen. De behandeling kan worden voortgezet bij patiënten met nieuw ontwikkelde
24 ANA zonder bijbehorende symptomen. De vorming van autoantistoffen is bij minder dan 1%
25 van de gevallen geassocieerd met het ontstaan van symptomen die doen denken aan lupus
26 erythematosus, die bijna altijd beperkt blijven tot de huid. Bij dergelijke patiënten wordt
27 aanbevolen de behandeling met infliximab te staken.

28 Door TNF-alfa geïnduceerde paradoxale psoriasis

29 TNF-alfa-blokkers worden effectief gebruikt op het gebied van inflammatoire reumatische,
30 huid- en darmziekten. Het gebruik van TNF-alfa-blokkers kan echter leiden tot paradoxale
31 huidreacties, zoals de ontwikkeling van psoriasis, pustuleuze psoriasis en psoriasiforme
32 laesies. Dit weerspiegelt een immunologische paradox, aangezien TNF-alfa-blokkers worden
33 gebruikt bij de behandeling van psoriasis. Psoriasis kan bij 1,5-5% worden uitgelokt door het
34 gebruik van TNF-alfa-blokkers. In 52% van de gevallen gaat het om palmoplantaire
35 pustulosis, in 49% om plaque psoriasis en in 15% om psoriasis guttata. Dit zou mogelijk
36 verklaard kunnen worden door een toename van de interferon-alfa productie. Deze
37 psoriasiforme laesies kunnen worden behandeld door middel van topische of systemische
38 therapie voor psoriasis, en/of het overschakelen naar een andere biologische, bij voorkeur uit
39 een andere klasse.²⁻⁴

40 *Tabel 2. Overzicht van belangrijke bijwerkingen*

Frequentie	Beschrijving
Zeer vaak	Reacties op de injectieplaats
Vaak	Infecties
Af en toe	Tuberculose, reactivatie van latente tuberculose, hartfalen
Zelden	Allergische reacties, hematologische bijwerkingen, demyeliniserende ziekten
Zeer zelden	Vorming van autoantistoffen, lupus erythematoses, maligniteiten

41

1 Speciale zaken tijdens de behandeling

2 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
3 commentaar te geven op de volgende aspecten:

4 Chirurgie

5 Bij gebrek aan gecontroleerde onderzoeken kan de beslissing over hoe de TNF-alfa-blokkers
6 moet worden voortgezet tijdens operatieve ingrepen voornamelijk gebaseerd zijn op
7 individuele factoren, zoals activiteit van de onderliggende ziekte, individueel infectierisico,
8 reden voor de ingreep, het type ingreep en bijbehorende risico, etc. Bij veel patiënten kunnen
9 kleine chirurgische ingrepen worden uitgevoerd zonder de TNF-alfa-blokkers te onderbreken,
10 door geïntensiveerde profylaxe toe te passen en te controleren op pre- en perioperatieve
11 infecties. Electieve chirurgie kan het beste tussen twee Infusies met infliximab worden
12 gepland, met tussenpozen van acht weken. Indien nodig kan de behandeling gedurende
13 enkele weken worden stopgezet. Wanneer de infusies worden onderbroken en opnieuw
14 worden gestart, moet mogelijk rekening worden gehouden met verhoogd risico op een
15 infusiereactie.

16 Belangrijke contra-indicaties

17 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
18 commentaar te geven op de volgende aspecten:

19 Absolute contra-indicaties

- 20 • Actieve [tuberculose](#) of andere ernstige infecties zoals sepsis en opportunistische
21 infecties
- 22 • Actieve [hepatitis B en C](#)
- 23 • [Hartfalen](#) (NYHA klasse III / IV)
- 24 • Overgevoeligheid voor infliximab, muriene eiwitten of enig bestanddeel van het
25 geneesmiddel.

26 Relatieve contra-indicaties

- 27 • [Zwangerschap of borstvoeding](#)
- 28 • [Demyeliniserende ziekten](#)
- 29 • Latente [tuberculose](#)
- 30 • Voorgeschiedenis van terugkerende of ernstige lokale of systemische infecties, of een
31 (genetische) predispositie voor infecties
- 32 • Patiënten die wonen in endemische gebieden voor tuberculose en histoplasmose
- 33 • Psoriasispatiënten met tevens systemische lupus erythematosus (SLE) of multiple
34 sclerose (MS)
- 35 • PUVA > 200 behandelingen (vooral indien gevolgd door ciclosporine-gebruik), (zie
36 module [kanker](#)).
- 37 • Maligniteiten of lymfoproliferatieve aandoeningen (zie module [kanker](#)).
- 38 • Hepatobiliaire aandoeningen

40 Geneesmiddelinteracties

41 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
42 commentaar te geven op de volgende aspecten:

43 Er zijn geen interacties bekend van infliximab met het metabolisme van andere
44 geneesmiddelen. De combinatie van infliximab met immunosuppressiva kan het risico op
45 infectie vergroten.⁵ De combinatie met PUVA-therapie kan het risico op de ontwikkeling van
46 huidkanker vergroten. Er is onvoldoende informatie over het gelijktijdige gebruik van

1 infliximab met andere biologics voor psoriasis. Het gelijktijdige gebruik van infliximab met
2 deze biologics wordt niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op infectie.

3 Wensen en voorkeuren patiënten

4 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
5 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

6 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
7 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
8 evenals het belang van therapietrouwheid. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen hoe de
9 behandeling werkt en waar zij op moet letten in het dagelijkse leven. Omdat deze
10 behandelingen relatief nieuw zijn, is het belangrijk te bespreken met de patiënt dat er
11 hierdoor beperkte informatie over de lange termijn effecten bekend is. Bespreek derhalve het
12 belang van het melden van bijwerkingen, om deze informatie beter in beeld te krijgen, ten
13 behoeve van toekomstige patiënten die eventueel behandeld gaan worden met een dergelijk
14 middel.

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

1 Referenties

- 2 1. Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI. Combined use of
3 systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA dermatology* 2014; 150:
4 1213-20
- 5 2. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions
6 induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential
7 mechanisms of action. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59: 996-1001.
- 8 3. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with
9 TNFblockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *The Journal of*
10 *dermatological treatment* 2009; 20: 100-8.
- 11 4. Melo FJ, Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or
12 psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review.
13 *International journal of dermatology* 2018; 57: 1521-32.
- 14 5. Davila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA *et al.* Infections in Moderate to Severe
15 Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic
16 Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *The Journal of investigative*
17 *dermatology* 2017; 137:313-21.
- 18 6. Farmacotherapeutisch kompas infliximab.
19 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/infliximab#ei>
20 [genschappen](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/infliximab#eigenschappen) Geraadpleegd op 25-03-2022
21

22

2.7. Etanercept

Etanercept is een humaan Tumor Necrosis Factor-receptor p 75 Fc fusie-eiwit geproduceerd met recombinant DNA-technologie.⁸

2.7.1 Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan een behandeling met etanercept?

Aanbevelingen

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af gericht op o.a. eerdere behandelingen, doorgemaakte dan wel actieve [maligniteiten](#), actieve infecties (zie o.a. module [virale hepatitis](#)), [tuberculose](#) risico, [hartfalen](#), [neurologische aandoeningen](#) (met name multipale sclerose) en systemische lupus erythematodes (SLE). Informeer naar de actuele zwangerschapswens bij vrouwen in de vruchtbare levensfase (zie ook module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- **Lichamelijk onderzoek:**
 - Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
 - Sluit tuberculose uit (zie module [tuberculose](#)).
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- Adviseer betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Het wordt aanbevolen om patiënten in een register in te schrijven (indien beschikbaar). Bespreek dit met de patiënt.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.7.2 Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan tijdens een behandeling met etanercept?

5

6 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af gericht op o.a. actieve of recent doorgemaakt [maligniteiten](#), actieve infecties, actief of recent doorgemaakt [hartfalen](#), [neurologische symptomen](#) en [zwangerschapswens](#).
- Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten en tekenen van actieve infectie.
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
- Verifieer en stimuleer het gebruik van betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Informeer patiënten dat symptomen zoals koorts onderdrukt kunnen worden tijdens gebruik van TNF-alfa-blokkers en dat men alert moet zijn op andere symptomen van infecties.
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

2.7.3 Na de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan na het staken van de behandeling met etanercept?

Aanbevelingen

- Monitor de ziekteactiviteit en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.
- Ga na of er een blijvende noodzaak is van anticonceptie na staken van etanercept (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.7.4 Laboratoriumcontroles**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Welke laboratoriumcontroles moeten er worden verricht voor en tijdens een behandeling met
5 etanercept?

6

7 **Aanbevelingen**

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens
aangegeven frequentie.

8

9 **Overwegingen**

10 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

11

12 *Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (etanercept)*

Parameter	Voor behandeling	Na 4-6 weken	Na 12 weken	Daarna, elke 3-6 maanden
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten, leukocyten differentiatie)	x	x	x	x
ALAT, γ GT	x	x	x	x
Serumkreatinine	x			
Albumine/kreatinine ratio urine	x			
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x			
CRP	x			
HBV/HCV	x			
HIV	x			
Tuberculose screening (zie module TBC)	x			
Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling. Zo nodig ANA bepalen bij verdenking op eventuele auto-immuun manifestaties.				

13

14

2.7.5 Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met etanercept?

Dosering

Voor het doseringsadvies wordt verwezen naar het bijlagendocument: doseringsadviezen.

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Analyse van de resultaten van twee grote Noord-Amerikaanse studies die 506 patiënten gedurende vier jaar volgden, toonde geen toename in de incidentie van maligniteiten of infecties onder psoriasispatiënten behandeld met etanercept vergeleken met placebo en/of de algemene bevolking. Etanercept had een laag risico op ernstige infecties van 0,9 per 100 patiëntjaren.² Er werd geen enkel geval van lymfoom noch van tuberculose gemeld, en ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen waren zeer zeldzaam.

TNF-alfa-blokkers worden geassocieerd met de ontwikkeling of verergering van demyeliniserende ziekten en multiple sclerose. Zie module [neurologische aandoeningen](#).

Infliximab en etanercept zijn geassocieerd met verergering van reeds bestaand hartfalen, waardoor TNF-alfa-blokkers gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met een ernstig hartfalen (NYHA-klasse III of IV). Patiënten met minder ernstig hartfalen moeten zorgvuldig worden gecontroleerd en regelmatig worden gecontroleerd door een cardioloog.

Hoewel antinucleaire antistoffen (ANA) en, in mindere mate, anti-dubbelstrengs (ds) DNA-antistoffen zich kunnen ontwikkelen tijdens het gebruik van TNF-alfa-blokkers (tussen 10 en 70% voor etanercept bij patiënten met reumatoïde artritis en 18% bij psoriasispatiënten¹, zijn deze antistoffen vaak van het IgM-isotype en verdwijnen ze na het staken van de behandeling. Klinische auto-immuunverschijnselen, zoals geneesmiddelgeïnduceerde lupus, zijn zeer zeldzaam. Het kan echter worden overwogen om te screenen op de aanwezigheid van ANA voorafgaand aan de behandeling om eventuele auto-immuunverschijnselen tijdens de behandeling beter te kunnen duiden. Mocht de patiënt auto-immuunverschijnselen ontwikkelen tijdens het gebruik van TNF-alfa-blokkers, is het aan te bevelen om de ANA te herhalen.

Door TNF-alfa geïnduceerde paradoxale psoriasis

TNF-alfa-blokkers worden effectief gebruikt bij inflammatoire reumatische, huid- en darmaandoeningen. Anti-TNF-alfa-geïnduceerde huidafwijkingen zijn echter mogelijk. Paradoxale reacties omvatten het ontstaan van psoriasis, pustuleuze psoriasis en psoriasiforme laesies, die een immunologische paradox weerspiegelen, omdat anti-TNF-alfa-middelen ook worden gebruikt bij de behandeling van psoriasis. Een mogelijk verklarend mechanisme zou de toename van productie van interferon-alfa kunnen zijn. Psoriasis kan bij 1,5-5% van de patiënten die TNF-alfa-blokkers gebruiken erger worden of ontstaan. Binnen deze gevallen betreft 52% van de gevallen palmoplantaire pustulosis, 49% plaque psoriasis en 15% psoriasis guttata. Deze psoriasiforme laesies kunnen worden behandeld door middel van topische of systemische anti-psoriasis therapieën en/of door te wisselen naar een andere biologic, bij voorkeur uit een andere klasse.³⁻⁵

1 Tabel 2. Overzicht van belangrijke bijwerkingen. Zie de SmPC voor een volledige lijst.

Frequentie	Beschrijving
Zeer vaak	Bijwerkingen op de plek van de injectie
Vaak	Infecties
Af en toe	(reactivatie van latente) tuberculose, hartfalen
Zelden	Allergische reacties, hematologische bijwerkingen, demyeliniserende ziekte
Zeer zelden	Autoantistoffen, lupus erythematodes, maligniteiten

2

3 Speciale aandacht tijdens de behandeling

4 Zie de [SmPC](#) voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op
5 de volgende aspecten:

6 Chirurgie

7 Er is weinig bewijs over het effect van etanercept bij patiënten met psoriasis die een
8 chirurgische ingreep ondergaan. Wat TNF-alfa-blokkers betreft lieten de resultaten van
9 studies bij patiënten met reumatoïde artritis een geringe toename van postoperatieve
10 wondinfecties zien, echter, andere studies lieten daarentegen juist een afname van
11 infectierisico zien bij het continueren van de biologic. Voor electieve chirurgie kan worden
12 overwogen om de behandeling voorafgaand aan de ingreep tijdelijk te staken vooral bij
13 patiënten met diabetes of een ander verhoogd risico op infecties.

14 Infecties

15 Bij monitoring tijdens de behandeling moet rekening worden gehouden met het feit dat
16 symptomen zoals koorts tijdens anti-TNF-alfa-blokkers kunnen zijn onderdrukt.

17 Belangrijke contra-indicaties

18 Zie de [SmPC](#) voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op
19 de volgende aspecten:

20 Absolute contra-indicaties

- 21 • Actieve [tuberculose](#) of andere ernstige infecties zoals sepsis en opportunistische
22 infecties
- 23 • [Hartfalen](#) (NYHA klasse III/IV)

24 Relatieve contra-indicaties

- 25 • Zwangerschap/borstvoeding, zwangerschapswens (zie module [kinderwens en](#)
26 [zwangerschap](#))
- 27 • Latente [tuberculose](#)
- 28 • Voorgeschiedenis van terugkerende of ernstige lokale of systemische infecties, of een
29 (genetische) predispositie voor infecties
- 30 • Patiënten die in geografische gebieden wonen waar tuberculose en histoplasmose
31 wijdverspreid zijn
- 32 • Systemische lupus erythematodes (SLE)
- 33 • PUVA > 200 behandelingen (vooral indien gevolgd door ciclosporine-gebruik) – zie ook
34 module [kanker](#).
- 35 • Demyeliniserende ziekte zoals [multipelle sclerose](#)
- 36 • Maligniteiten of lymfoproliferatieve aandoeningen (zie module [kanker](#))
- 37 • [Hartfalen](#) (NYHA klasse I/II)

1 Geneesmiddelinteracties

2 Zie de [SmPC](#) voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op
3 de volgende aspecten:

4 Er zijn geen interacties bekend van etanercept met het metabolisme van andere
5 geneesmiddelen. De combinatie van etanercept met immunosuppressiva kan het risico op
6 infectie vergroten. Er is onvoldoende informatie over het gelijktijdige gebruik van etanercept
7 met andere biologics voor psoriasis. De combinatie van etanercept en anakinra is in verband
8 gebracht met een verhoogd risico op ernstige infecties en neutropenie. De gelijktijdige
9 toediening van etanercept en abatacept gaf geen groter klinisch effect. Daarentegen was er
10 wel een verhoogde incidentie van ernstige bijwerkingen. Het gelijktijdige gebruik van
11 etanercept met andere biologics wordt niet aanbevolen vanwege de mogelijkheid van een
12 verhoogd risico op infectie.

13 Overdosering/maatregelen in geval van overdosering

14 Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen in klinische onderzoeken bij
15 patiënten met reumatoïde artritis. De hoogst onderzochte dosis was een intraveneuze
16 oplaaddosis van 32 mg/m², gevolgd door subcutane injecties van 16 mg/m² tweemaal per
17 week. Er is geen antidotum voor etanercept bekend.⁷

18 Wensen en voorkeuren patiënten

19 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
20 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

21 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
22 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
23 evenals het belang van therapietrouwheid. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen hoe de
24 behandeling werkt en waar zij op moet letten in het dagelijkse leven. Omdat deze
25 behandelingen relatief nieuw zijn, is het belangrijk te bespreken met de patiënt dat er
26 hierdoor beperkte informatie over de lange termijn effecten bekend is. Bespreek derhalve het
27 belang van het melden van bijwerkingen, om deze informatie beter in beeld te krijgen, ten
28 behoeve van toekomstige patiënten die eventueel behandeld gaan worden met een dergelijk
29 middel.

30

1 Referenties

- 2 1. Tying S, Gordon KB, Poulin Y *et al.* Long-term safety and efficacy of 50 mg of
3 etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Archives of dermatology* 2007;
4 143:719-26
- 5 2. Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R *et al.* Assessment of the long-term safety and
6 effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am*
7 *Acad Dermatol* 2012; 66: e33-45.
- 8 3. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions
9 induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential
10 mechanisms of action. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59: 996-1001.
- 11 4. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with
12 TNFblockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *The Journal of*
13 *dermatological treatment* 2009; 20: 100-8
- 14 5. Melo FJ, Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or
15 psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review.
16 *International journal of dermatology* 2018; 57: 1521-3
- 17 6. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in
18 immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a
19 meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases* 2013; 72: 1947-55.
- 20 7. Wyeth Europa Ltd. Fachinformation Enbrel 50 mg Fertigspritze. In. Taplow,
21 Maidenhead. 2007.
- 22 8. Farmacotherapeutisch kompas etanercept.
23 [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/etanercept#](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/etanercept#eigenschappen)
24 [eigenschappen](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/etanercept#eigenschappen) Geraadpleegd 25-03-2022

25

26

2.8. Adalimumab

Adalimumab bindt specifiek aan TNF en neutraliseert de biologische werking door de interactie met p55- en p75- TNF-receptoren aan het celoppervlak te blokkeren.¹⁴

2.8.1 Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan een behandeling met adalimumab?

Aanbevelingen

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af gericht op o.a. eerdere behandelingen, doorgemaakte dan wel actieve [maligniteiten](#), actieve infecties (zie o.a. module [virale hepatitis](#)), [tuberculose](#) risico, [hartfalen](#), [neurologische aandoeningen](#) (met name multipele sclerose) en systemische lupus erythematoses (SLE). Informeer naar de actuele zwangerschapswens bij vrouwen in de vruchtbare levensfase (zie ook module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- **Lichamelijk onderzoek:**
 - Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
 - Sluit tuberculose uit (zie module [tuberculose](#)).
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- Adviseer betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Het wordt aanbevolen om patiënten in een register in te schrijven (indien beschikbaar). Bespreek dit met de patiënt.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.8.2 Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan tijdens een behandeling met adalimumab?

5

6 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af gericht op o.a. actieve of recent doorgemaakt [maligniteiten](#), actieve infecties, actief of recent doorgemaakt [hartfalen](#), [neurologische symptomen](#) en [zwangerschapswens](#).
- Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten en tekenen van actieve infectie.
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
- Verifieer en stimuleer het gebruik van betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Informeer patiënten dat symptomen zoals koorts onderdrukt kunnen worden tijdens gebruik van TNF-alfa-blokkers en dat men alert moet zijn op andere symptomen van infecties.
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

12

1 **2.8.3 Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na het staken van de behandeling met adalimumab?

5

6 **Aanbevelingen**

- Monitor de ziekteactiviteit en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.
- Ga na of er een blijvende noodzaak is van anticonceptie na staken van adalimumab (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

12

13

1 **2.8.4 Laboratoriumcontroles**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Welke laboratoriumcontroles moeten worden verricht voor en tijdens de behandeling met
5 adalimumab?

6

7 **Aanbevelingen**

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

8

9 **Overwegingen**

10 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

11

12

13

Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (adalimumab)

Parameter	Voor start	4-6 weken na start	12 weken na start	Daarna elke 3-6 maanden
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten)	x	x	x	x
ALAT, γ GT	x	x	x	x
Serumkreatinine	x			
Albumine/kreatinine ratio urine	x			
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x			
CRP	x			
HBV/HCV	x			
HIV	x			
Tuberculose screening (zie module TBC)	x			

Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling. Zo nodig ANA bepalen bij verdenking van eventuele auto-immuun manifestaties.

14

15

2.8.5 Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met adalimumab?

Dosering

Voor het doseringsadvies wordt verwezen naar het bijlagendocument: doseringsadviezen.

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) voor een volledige, actuele lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

In placebogecontroleerde onderzoeken waren injectieplaatsreacties (erytheem, jeuk, pijn, zwelling, bloeding) de meest frequent gemelde bijwerkingen en kwamen deze voor bij 14% van de patiënten die behandeld werden met adalimumab vergeleken met 8% van de patiënten die een placebo kregen.

Het gebruik van adalimumab kan geassocieerd zijn met infectieuze bijwerkingen. Deze bestonden voornamelijk uit bovenste luchtweginfecties, bronchitis en urineweginfecties. Daarnaast werden ook ernstigere infecties waargenomen, zoals endocarditis¹, pneumonie, septische artritis, prothetische en postoperatieve infecties, erysipelas, cellulitis, diverticulitis en pyelonefritis. Hematologische afwijkingen, zoals trombocytopenie en leukopenie, waren vrij zeldzaam.

Andere zeldzame bijwerkingen van adalimumab zijn ernstige allergische reacties (een combinatie van huiduitslag; netelroos; jeuk; ademhalingsmoeilijkheden; beklemming op de borst en/of zwelling van de mond, gezicht, lippen of tong). Uit lange-termijn data van wereldwijde klinische onderzoeken komen geen nieuwe bevindingen naar voren die niet al bekend zijn over TNF-alfa-blokkers²

Behandeling met adalimumab kan leiden tot de vorming van autoantistoffen (ANA+), maar zelden tot de vorming van ontwikkeling van een systemic lupus erythematoses like-syndroom.

Maligniteiten, in het bijzonder lymfomen, geassocieerd met het gebruik van adalimumab komen zeer zelden voor (zie speciale overwegingen tijdens de behandeling).³⁻⁴

Door TNF-alfa geïnduceerde paradoxale psoriasis

TNF-alfa-blokkers worden effectief gebruikt bij inflammatoire reumatische, huid- en darmaandoeningen. Anti-TNF-alfa-geïnduceerde huidbijwerkingen zijn echter mogelijk. Paradoxale reacties omvatten het ontstaan van psoriasis, pustuleuze psoriasis en psoriasiforme laesies, die een immunologische paradox weerspiegelen, omdat TNF-alfa-blokkers ook worden gebruikt bij de behandeling van psoriasis. Een mogelijk mechanisme zou de toename van de productie van interferon-alfa kunnen zijn. Psoriasis kan bij 1,5-5% worden getriggert door het gebruik van TNF-alfa-blokkers. Binnen deze gevallen betreft 52% palmoplantaire pustulosis, 49% plaque type psoriasis en 15% psoriasis guttata. Deze psoriasiforme laesies kunnen worden behandeld met de bekende topicale of systemische anti-psoriasis therapieën en/of door te wisselen naar een andere biologic, bij voorkeur uit een andere klasse⁷.

1 Tabel 2. Overzicht van belangrijke bijwerkingen. Zie de SmPC en andere bronnen voor een volledige lijst.

Frequentie	Beschrijving
Zeer vaak	Injectieplaatsreacties
Vaak	Infecties
Soms	(Reactivatie van latente) tuberculose, (verergering van) hartfalen
Zelden	Allergische reacties, hematologische bijwerkingen, demyeliniserende aandoeningen
Zeer zelden	Autoantistofvorming, systemic lupus erythematodes like-syndroom, maligniteiten

2

3 Speciale overwegingen tijdens de behandeling

4 Zie de [SmPC](#) voor een volledige, actuele lijst.

5 Chirurgie

6 Er is weinig bekend over het effect van adalimumab bij psoriasispatiënten die een
7 chirurgische ingreep ondergingen. Wat TNF-alfa-blokkers betreft lieten de resultaten van
8 studies bij patiënten met reumatoïde artritis een geringe toename van postoperatieve
9 wondinfecties zien, echter, andere studies lieten daarentegen juist een afname van infectie
10 risico zien bij het continueren van het middel.¹⁰⁻¹¹ Voor electieve chirurgie valt het derhalve te
11 overwegen adalimumab voorafgaand aan de ingreep tijdelijk te staken voor een duur van
12 drie tot vijf keer de halfwaardetijd (d.w.z. 6-10 weken), vooral bij patiënten met diabetes of
13 een ander verhoogd risico op infecties.

14 Infecties

15 Bij monitoring tijdens de behandeling moet rekening worden gehouden met het feit dat
16 symptomen zoals koorts tijdens TNF-alfa-blokkers kunnen zijn onderdrukt.

17 Combinatie van TNF-alfa-blokkers en methotrexaat

18 Behandeling met TNF-alfa-blokkers en methotrexaat kan worden gecombineerd. Dit kan het
19 risico op antistof-vorming tegen het geneesmiddel verminderen.¹³ Deze combinatie wordt met
20 name geadviseerd bij infliximab, aangezien het risico op de vorming van antistoffen daarbij
21 het hoogst is. De combinatie kan leiden tot een verhoogd infectierisico, vooral in vergelijking
22 met methotrexaat monotherapie, echter, data hierover nog schaars.¹² (zie module
23 [immunogeniciteit](#)).

24 Belangrijke contra-indicaties

25 Zie de [SmPC](#) voor een volledige, actuele lijst.

26 Absolute contra-indicaties

- 27 • Actieve [tuberculose](#) of andere ernstige infecties zoals sepsis en/of opportunistische
28 infecties
- 29 • [Hartfalen](#) (NYHA klasse III/IV)

30

31 Relatieve contra-indicaties

- 32 • (actuele) zwangerschap/lactatie/zwangerschapswens (zie ook module [kinderwens en](#)
33 [zwangerschap](#))
- 34 • Latente [tuberculose](#)
- 35 • Voorgeschiedenis van terugkerende of ernstige lokale of systemische infecties, of een
36 (genetische) predispositie voor infecties
- 37 • Patiënten die grote delen van het jaar in geografische gebieden wonen waar tuberculose
38 en histoplasmose wijdverspreid zijn

- 1 • Psoriasispatiënten met tevens systemische lupus erythematoses (SLE) of [multiple](#)
2 [sclerose](#) (MS)
3 • PUVA > 200 behandelingen (vooral indien gevolgd door ciclosporine-gebruik), (zie
4 module [kanker](#)).
5 • Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen, (zie module [kanker](#)).
6

7 Geneesmiddelinteracties

8 Zie de [SmPC](#) voor een volledige, actuele lijst.

9 Er zijn geen interacties bekend van adalimumab met het metabolisme van andere
10 geneesmiddelen. De combinatie van adalimumab met immunosuppressiva kan het risico op
11 infectie vergroten. Er is onvoldoende informatie over het gelijktijdige gebruik van adalimumab
12 met andere biologics voor psoriasis. Het gelijktijdige gebruik van adalimumab met deze
13 biologics wordt niet aanbevolen vanwege de mogelijkheid van een verhoogd risico op
14 infectie.

15 Overdosering/maatregelen in geval van overdosering

16 Dosisbeperkte toxiciteit is niet onderzocht in klinische onderzoeken. De hoogste onderzochte
17 dosis was meerdere intraveneuze infusies van 10 mg/kg.¹⁴

18 Wensen en voorkeuren patiënten

19 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
20 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

21 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
22 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
23 evenals het belang van therapietrouwheid. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen hoe de
24 behandeling werkt en waar zij op moet letten in het dagelijkse leven. Omdat deze
25 behandelingen relatief nieuw zijn, is het belangrijk te bespreken met de patiënt dat er
26 hierdoor beperkte informatie over de lange termijn effecten bekend is. Bespreek derhalve het
27 belang van het melden van bijwerkingen, om deze informatie beter in beeld te krijgen, ten
28 behoeve van toekomstige patiënten die eventueel behandeld gaan worden met een dergelijk
29 middel.

30

31

1 Referenties

- 2 1. Haque Hussain SS, Wallace M, Belham M et al. Infective endocarditis complicating
3 adalimumab therapy for psoriasis. *Clinical and experimental dermatology* 2014; 39:
4 555-6.
- 5 2. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab:
6 longterm safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis,
7 juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and
8 Crohn's disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2013; 72: 517-24.
- 9 3. Alwawi EA, Mehlis SL, Gordon KB. Treating psoriasis with adalimumab. *Therapeutics*
10 *and clinical risk management* 2008; 4: 345-51.
- 11 4. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor
12 antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology &*
13 *therapeutics* 2008;117: 244-79.
- 14 5. Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *British journal of clinical*
15 *pharmacology* 2008.
- 16 6. Esposito M, Giunta A, Mazzotta A et al. Efficacy and safety of subcutaneous anti-
17 tumor necrosis factor-alpha agents, etanercept and adalimumab, in elderly patients
18 affected by psoriasis and psoriatic arthritis: an observational long-term study.
19 *Dermatology* 2012; 225: 312-9.
- 20 7. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions
21 induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential
22 mechanisms of action. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59: 996-1001.
- 23 8. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with
24 TNFblockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *The Journal of*
25 *dermatological treatment* 2009; 20: 100-8.
- 26 9. Melo FJ, Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or
27 psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review.
28 *International journal of dermatology* 2018; 57: 1521-32
- 29 10. Pappas DA, Giles JT. Do antitumor necrosis factor agents increase the risk of
30 postoperative orthopedic infections? *Current opinion in rheumatology* 2008; 20: 450-
31 6.
- 32 11. den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J et al. Risk factors for surgical site
33 infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid
34 arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective
35 study. *J Rheumatol* 2007; 34: 689-95.
- 36 Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI. Combined use of
37 systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA dermatology* 2014; 150:
38 1213-20.
- 39 12. Davila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA et al. Infections in Moderate to Severe
40 Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic
41 Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *The Journal of investigative*
42 *dermatology* 2017; 137:313-21.
- 43 13. European Medicines Agency. Humira [Humira: EPAR - Product Information]. In. 2014.
- 44 14. Farmacotherapeutisch Kompas adalimumab.
45 [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/adalimuma](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/adalimumab#eigenschappen)
46 [b#eigenschappen](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/adalimumab#eigenschappen) Geraadpleegd op 25-03-2022

2.9. Certolizumab pegol

Certolizumab pegol is een recombinant, gehumaniseerd Fab' 2-fragment van een antilichaam tegen tumornecrosefactor-alfa (TNF- α), tot expressie gebracht in E-coli en geconjugeerd met polyethyleenglycol.¹¹

2.9.1 Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan een behandeling met certolizumab pegol?

Aanbevelingen

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af gericht op o.a. eerdere behandelingen, doorgemaakte dan wel actieve [maligniteiten](#), actieve infecties (zie o.a. module [virale hepatitis](#)), [tuberculose](#) risico, [hartfalen](#), [neurologische aandoeningen](#) (met name multiple sclerose) en systemische lupus erythematodes (SLE). Informeer naar de actuele zwangerschapswens bij vrouwen in de vruchtbare levensfase (zie ook module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- **Lichamelijk onderzoek:**
 - Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
 - Sluit tuberculose uit (zie module [tuberculose](#)).
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- Het wordt aanbevolen om patiënten in een register in te schrijven (indien beschikbaar). Bespreek dit met de patiënt.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.9.2 Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan tijdens een behandeling met certolizumab pegol?

5

6 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af gericht op o.a. actieve of recent doorgemaakt [maligniteiten](#), actieve infecties, actief of recent doorgemaakt [hartfalen](#), [neurologische symptomen](#) en [zwangerschapswens](#).
- Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten en tekenen van actieve infectie.
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
- Informeer patiënten dat symptomen zoals koorts onderdrukt kunnen worden tijdens gebruik van TNF-alfa-blokkers en dat men alert moet zijn op andere symptomen van infecties.
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling

7

8

9 **Overwegingen**

10 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

11

12

13

1 **2.9.3 Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na het staken van de behandeling met certolizumab pegol?

5

6 **Aanbevelingen**

- Monitor de ziekteactiviteit en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

12

13

1 **2.9.4 Laboratoriumcontroles**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met
5 certolizumab pegol?

6

7 **Aanbevelingen**

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

8

9 **Overwegingen**

10 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

11

12 *Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (certolizumab*

13 *pegol)*

Parameter	Voor behandeling	Na 4-6 weken	Na 12 weken	Daarna, elke 3-6 maanden
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten)	x	x	x	x
ALAT, γGT	x	x	x	x
Serumkreatinine	x			
Albumine/kreatinine ratio urine	x			
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x*			
CRP	x			
HBV/HCV	x			
HIV	x			
Tuberculose screening (zie module TBC)	x			

Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling.

* Een zwangerschapstest wordt op indicatie aanbevolen, want het is belangrijk te weten of de patiënt zwanger is voordat een behandeling met systemische middelen wordt gestart. Certolizumab is de aanbevolen biologische behandelingsoptie, voor vrouwen die zwanger willen worden of dat al zijn en systemische medicatie behoeven.

14

2.9.5 Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met certolizumab pegol?

Dosering

Voor het doseringsadvies wordt verwezen naar het bijlagendocument: doseringsadviezen.

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Het meeste bewijs voor bijwerkingen van certolizumab pegol is ontleend aan onderzoeken naar reumatoïde artritis. Specifieke onderzoeken naar psoriasis^{1,2} laten een veiligheidsprofiel zien dat vergelijkbaar is met etanercept (12 weken) en een veiligheidsprofiel dat consistent was met de therapeutische klasse van TNF-alfa-blokkers voor psoriasis tot 48 weken. Deze gegevens zijn afgeleid van 234 (CIMPASI-1¹), 227 (CIMPASI-2¹) en 559 patiënten (CIMPACT²). De meest voorkomende bijwerkingen waren nasofaryngitis, infecties van de bovenste luchtwegen en hoofdpijn. Er werden geen opportunistische infecties gerapporteerd. Ernstige infecties waren zeldzaam.

In lijn met de andere TNF-alfa-blokkers en de [SmPC](#) kunnen de volgende bijwerkingen worden gezien:

- Vaak voorkomend zijn virale en bacteriële infecties. Ernstige infecties, sepsis, tuberculose of schimmelinfecties, zijn zeldzaam.
- Speciale aandacht is vereist voor niet-melanoma-huidkanker (NMSC), aangezien psoriasispatiënten meer gevaar lopen voor NMSC.³ Echter is in deze systematische review niet gecorrigeerd op zeer relevante confounders zoals bijvoorbeeld lichttherapie in de voorgeschiedenis⁸². Zie module [kanker](#) voor meer gedetailleerde informatie.
- Andere maligniteiten, met name lymfoom, geassocieerd met het gebruik van certolizumab pegol zijn zeldzaam. Andere zeldzame bijwerkingen van certolizumab pegol zijn ernstige allergische reacties en een drug-induced LE.
- Andere TNF-alfa-blokkers kunnen in verband worden gebracht met de ontwikkeling of verslechtering van demyeliniserende ziekten en MS (zie ook module [neurologische aandoeningen](#)) en verergering van reeds bestaand hartfalen. Daarom zijn TNF-alfa-blokkers gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III of IV). Patiënten met minder ernstige ziekte moeten zorgvuldig en regelmatig worden gecontroleerd door een cardioloog (zie module [ischemische hartziekte en hartfalen](#)).
- Een TNF-alfa geïnduceerde paradoxale psoriasis kan ontstaan.

De aanbevelingen zijn gebaseerd op klinische ervaring. Er is geen bewijs voorhanden. TNF-alfa-blokkers worden effectief gebruikt op het gebied van inflammatoire reumatische, huid- en darmaandoeningen. Anti-TNF-alfa-geïnduceerde huidbijwerkingen zijn echter mogelijk. Paradoxale reacties omvatten de ontwikkeling van psoriasis, pustuleuze psoriasis en psoriasiforme laesies, die een immunologische paradox weerspiegelen. Psoriasis kan bij 1,5 - 5% worden uitgelokt bij gebruik van anti-TNF-alfa-blokkers. In 52% van de gevallen gaat het om palmoplantaire pustulosis, in 49% om plaque psoriasis en in 15% om psoriasis guttata. Een mogelijk mechanisme zou de toename van de productie van interferon-alfa kunnen zijn.

1 Deze psoriasiforme laesies kunnen worden behandeld met topische of systemische
2 antipsoriasis therapieën en/of door over te schakelen naar een andere biologic, bij
3 voorkeur uit een andere klasse.⁴⁻⁶

4 *Tabel 2. Overzicht van belangrijke bijwerkingen. Zie de SmPC en andere bronnen voor een volledige lijst.*

Frequentie	Beschrijving
Zeer vaak	Bijwerkingen op de plek van de injectie
Vaak	Infecties
Af en toe	Tuberculose, reactivatie van latente tuberculose, hartfalen
Zelden	Allergische reacties, hematologische bijwerkingen, demyeliniserende ziekten
Zeer zelden	Autoantistoffen, lupus erythematoses, maligniteiten

5

6 Speciale aandacht tijdens de behandeling

7 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
8 commentaar te geven op de volgende aspecten:

9 Chirurgie

10 Er is weinig bewijs voor de effecten van certolizumab pegol bij patiënten die een chirurgische
11 ingreep ondergaan. Voor de groep van TNF-alfa-blokkers geldt in het algemeen dat bij
12 patiënten met reumatoïde artritis die dit middel gebruiken iets vaker postoperatieve
13 wondinfecties voorkomen maar dat het aantal gevallen soms juist afneemt bij continuering
14 van de behandeling.⁷⁻⁸ De resultaten lijken dus tegenstijdig te zijn. Bij electieve chirurgie is
15 het denkbaar om de behandeling voorafgaand aan de ingreep tijdelijk te staken voor een
16 duur van drie tot vijf keer de halfwaardetijd van certolizumab pegol (dat wil zeggen 6-10
17 weken), vooral bij patiënten met diabetes of een ander verhoogd infectierisico.

18 Infecties

19 Koorts kan tijdens TNF-alfa-blokkers worden onderdrukt. Bij controle moet daar rekening
20 mee worden gehouden

21 Combinatie van TNF-alfa-blokkers en MTX

22 Een behandeling met TNF-alfa-blokkers kan worden gecombineerd met methotrexaat.
23 Hierdoor zou het risico op antistofvorming tegen de TNF-alfa-blokkers kunnen worden
24 verminderd.⁹ Deze combinatie wordt vooral ingezet bij infliximab, aangezien hierbij een
25 relatief hoger risico op antistofvorming bestaat ten opzichte van de overige middelen. De
26 combinatie van een biologic met methotrexaat zou kunnen leiden tot een verhoogd risico op
27 infectie, vooral in vergelijking met MTX monotherapie. Gegevens hierover zijn echter nog
28 beperkt.¹⁰ (zie module [immunogeniciteit](#)).

29 Belangrijke contra-indicaties

30 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
31 commentaar te geven op de volgende aspecten:

32 Absolute contra-indicaties

- 33 • Actieve [tuberculose](#) of andere ernstige infecties zoals sepsis en opportunistische
34 infecties
- 35 • [Hartfalen](#) (NYHA klasse III/IV)

36

37 Relatieve contra-indicaties

- 38 • Latente [tuberculose](#)

- 1 • Voorgeschiedenis van terugkerende of ernstige infecties, plaatselijke infecties,
2 predispositie voor infecties
3 • Patiënten die in geografische gebieden wonen waar tuberculose en histoplasmose
4 wijdverspreid zijn
5 • Psoriasispatiënten met gelijktijdige systemische lupus erythematosus of [multiple sclerose](#)
6 (MS)
7 • PUVA > 200 behandelingen (vooral indien gevolgd door CsA-gebruik), (zie module
8 [kanker](#)).
9 • Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen (zie module [kanker](#))

10

11 Geneesmiddelinteracties

12 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
13 commentaar te geven op de volgende aspecten:

14 De combinatie van certolizumab pegol met immunosuppressiva kan het risico op infectie
15 verhogen. Er is onvoldoende informatie over het gelijktijdige gebruik van certolizumab pegol
16 met andere biologics die worden gebruikt om dezelfde aandoeningen te behandelen. Het
17 gelijktijdige gebruik van certolizumab pegol met deze biologics wordt niet aanbevolen
18 vanwege de mogelijkheid van een verhoogd risico op infectie.

19 Overdosering/maatregelen in geval van overdosering

20 Er werd geen dosisbeperkte toxiciteit waargenomen in klinische onderzoeken. In
21 studies/studieverband zijn herhaaldelijk subcutane injecties van 800 mg gegeven.

22 Wensen en voorkeuren patiënten

23 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
24 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

25 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
26 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
27 evenals het belang van therapietrouwheid. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen hoe de
28 behandeling werkt en waar zij op moet letten in het dagelijkse leven. Omdat deze
29 behandelingen relatief nieuw zijn, is het belangrijk te bespreken met de patiënt dat er
30 hierdoor beperkte informatie over de lange termijn effecten bekend is. Bespreek derhalve het
31 belang van het melden van bijwerkingen, om deze informatie beter in beeld te krijgen, ten
32 behoeve van toekomstige patiënten die eventueel behandeld gaan worden met een dergelijk
33 middel.

34

35

1 Referenties

- 2 1. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaci D et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic
3 plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter,
4 randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2).
5 J Am Acad Dermatol 2018; 79: 302-14.e6.
- 6 2. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic
7 plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized,
8 double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). J Am Acad
9 Dermatol 2018; 79: 266-76.e5.
- 10 3. Wang X, Liu Q, Wu L, Nie Z, Mei Z. Risk of non-melanoma skin cancer in patients
11 with psoriasis: An updated evidence from systematic review with meta-analysis.
12 Journal of Cancer 2020; 11: 1047-55.
- 13 4. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions
14 induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential
15 mechanisms of action. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59: 996-1001.
- 16 5. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with
17 TNF blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *The Journal of*
18 *dermatological treatment* 2009; 20: 100-8.
- 19 6. Melo FJ, Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or
20 psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic
21 review. *international journal of dermatology* 2018; 57: 1521-32.
- 22 7. Pappas DA, Giles JT. Do antitumor necrosis factor agents increase the risk of
23 postoperative orthopedic infections? *Current opinion in rheumatology* 2008; 20: 450-
24 6.
- 25 8. den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J et al. Risk factors for surgical site
26 infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid
27 arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective
28 study. *J Rheumatol* 2007; 34: 689-95.
- 29 9. Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI. Combined use of
30 systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA dermatology* 2014; 150:
31 1213-20.
- 32 10. Davila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA et al. Infections in Moderate to Severe
33 Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic
34 Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *The Journal of investigative*
35 *dermatology* 2017; 137:313-21.
- 36 11. Farmacotherapeutisch Kompas certolizumab pegol
37 [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/certolizuma](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/certolizumab_pegol#eigenschappen)
38 [b_pegol#eigenschappen](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/certolizumab_pegol#eigenschappen) Geraadpleegd op 25-03-2022
- 39

40

2.10. Ustekinumab

Ustekinumab is een humaan IgG1 κ -monoklonaal antilichaam dat met hoge affiniteit bindt aan de gemeenschappelijke p40-eiwit-subeenheid van vrij IL-12 en IL-23.²

10.1. Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan een behandeling met ustekinumab?

Aanbevelingen

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af gericht op o.a. eerdere behandelingen, doorgemaakte dan wel actieve [maligniteiten](#), actieve infecties (zie o.a. module [virale hepatitis](#)) en [tuberculose](#) risico. Informeer naar de actuele zwangerschapswens bij vrouwen in de vruchtbare levensfase (zie ook module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- **Lichamelijk onderzoek:**
 - Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
 - Sluit tuberculose uit (zie module [tuberculose](#)).
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- Adviseer betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Het wordt aanbevolen om patiënten in een register in te schrijven (indien beschikbaar). Bespreek dit met de patiënt.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **10.2 Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan tijdens een behandeling met ustekinumab?

5

6 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#))
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af gericht op o.a. actieve infecties, monitoring op signalen en symptomen van [tuberculose](#), en [zwangerschapswens](#).
- Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten en tekenen van actieve infectie.
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
- Verifieer en stimuleer het gebruik van betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling.

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

12

1 **10.3 Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na een behandeling met ustekinumab?

5

6 **Aanbevelingen**

- Monitor de ziekteactiviteit en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.
- Ga na of er een blijvende noodzaak is van anticonceptie na staken van ustekinumab (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

12

13

1 10.4 Laboratoriumcontroles

2

3 Uitgangsvraag

4 Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met
5 ustekinumab?

6

7 Aanbevelingen

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd de tabel volgens de aangegeven frequentie.

8

9 Doelmatigheidsaanbeveling

- Overweeg bij patiënten >100kg te starten met 45 mg i.p.v. 90 mg.

10

11 Overwegingen

12 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

13

14 *Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (ustekinumab)*

Parameter	Voor behandeling	Daarna, elke 3-6 maanden
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten)	x	x
ALAT, γGT	x	x
Serumkreatinine	x	
Albumine/kreatinine ratio urine	x	
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x	
CRP	x	
HBV/HCV	x	
HIV	x	
Tuberculose screening (zie module TBC)	x	

Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling.

15

16

10.5 Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met ustekinumab?

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Infecties

Placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met psoriasis of artritis psoriatica tonen een vergelijkbare incidentie van infecties, waaronder ernstige infecties, tussen met ustekinumab behandelde en placebo-behandelde patiënten. De incidentie van infecties is niet gerelateerd aan de dosis ustekinumab. Ustekinumab kan mogelijk latente infecties reactiveren.

Speciale aandacht tijdens de behandeling

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Chirurgie

Er bestaat geen aanbeveling in de SmPC met betrekking tot chirurgie bij patiënten die met ustekinumab worden behandeld. In het geval van een grote operatie met een hoog risico op infectieuze complicaties, lijkt het verstandig de behandeling met ustekinumab gedurende 15 weken voor de chirurgische ingreep te staken. Herstart de behandeling als de wondgenezing voorspoedig verloopt en er geen aanwijzingen zijn voor infectie.

Belangrijke contra-indicaties

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Absolute contra-indicaties

- Klinisch belangrijke actieve infecties (zoals actieve [tuberculose](#))

Relatieve contra-indicaties:

- Acute, terugkerende of chronische infecties
- Zwangerschap of borstvoeding (zie module [kinderwens en zwangerschap](#))
- Voorgeschiedenis van maligniteit (zie module [kanker](#))

Geneesmiddelinteracties

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Aangezien IL-12 en IL-23 CYP 450-enzymen in vitro niet beïnvloeden, worden geen relevante interacties met geneesmiddelen verwacht.¹

Vaccinaties

Levende vaccins mogen niet tegelijk met ustekinumab toegediend worden. Voor de adviezen rondom vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën zie module [vaccinaties](#).

Overdosering/maatregelen in geval van overdosering

In klinische onderzoeken zijn enkelvoudige doses tot 6 mg/kg toegediend zonder tekenen van toxiciteit.

1 Wensen en voorkeuren patiënten

2 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
3 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

4 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
5 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
6 evenals het belang van therapietrouwheid. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen hoe de
7 behandeling werkt en waar zij op moet letten in het dagelijkse leven. Omdat deze
8 behandelingen relatief nieuw zijn, is het belangrijk te bespreken met de patiënt dat er
9 hierdoor beperkte informatie over de lange termijn effecten bekend is. Bespreek derhalve het
10 belang van het melden van bijwerkingen, om deze informatie beter in beeld te krijgen, ten
11 behoeve van toekomstige patiënten die eventueel behandeld gaan worden met een dergelijk
12 middel.

13

1 Referenties

2 1. Cerrone M, Wang X, Neary M et al. Pharmacokinetics of Efavirenz 400 mg Once Daily
3 Coadministered With Isoniazid and Rifampicin in Human Immunodeficiency Virus-
4 Infected Individuals. Clin Infect Dis 2019; 68: 446-52.

5 2. Farmacotherapeutisch Kompas ustekinumab

6 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/u/ustekinumab#eigen-schappen>
7 [nschappen](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/u/ustekinumab#eigen-schappen) Geraadpleegd op 25-03-2022

8

2.11. Secukinumab

Secukinumab is een recombinant, volledig humaan, IgG1/κ-monoklonaal antilichaam. Het bindt selectief aan de pro-inflammatoire cytokine interleukine-17A (IL-17A) en voorkomt hiermee de binding van IL-17A aan diens receptor (o.a. op keratinocyten, cellen in synoviaal weefsel).¹

2.11.1. Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan een behandeling met secukinumab?

Aanbevelingen

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af met aandacht voor o.a. eerdere behandelingen, doorgemaakte dan wel actieve [maligniteiten](#), actieve infecties (zie o.a. module [virale hepatitis](#)), [inflammatoire darmaandoeningen](#), [zwangerschapswens](#) en het risico op [tuberculose](#).
- **Lichamelijk onderzoek:**
- Controleer op de aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten en tekenen van actieve infectie.
- **Aanvullend onderzoek:**
- Laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
- Sluit tuberculose uit (zie module [tuberculose](#)).
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- Adviseer betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Het wordt aanbevolen om patiënten in een register in te schrijven (indien beschikbaar). Bespreek dit met de patiënt.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.11.2 Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan tijdens een behandeling met secukinumab?

5 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skinindex-29 of -17).
- Neem een **anamnese** en **lichamelijk onderzoek** af o.a. gericht op infecties (in het bijzonder bovenste luchtweginfecties, [candida](#), [tuberculose](#)) en tekenen of symptomen van [inflammatoire darmaandoeningen](#).
- Controleer op de aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
- Verifieer en stimuleer het gebruik van betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling.

6

7 **Overwegingen**

8 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

9

10

11

1 **2.11.3 Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na het staken van de behandeling met secukinumab?

5 **Aanbevelingen**

- Monitor de ziekteactiviteit en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.
- Ga na of er een blijvende noodzaak is van anticonceptie na staken van secukinumab (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).

6

7 **Overwegingen**

8 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

9

10

11

12

1 2.11.4. Laboratoriumcontroles

2

3 Uitgangsvraag

4 Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met
5 secukinumab?

6 Aanbevelingen

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

7

8 Overwegingen

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10 *Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (secukinumab)*

Parameter	Voor behandeling	Daarna, elke 3-6 maanden
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten)	x	x
ALAT, γ GT	x	x
Serumkreatinine	x	
Albumine/kreatinine ratio urine	x	
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x	
CRP	x	x
HBV/HCV	x	
HIV	x	
Tuberculose screening (zie module TBC)	x	
Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling.		

11

12

2.11.5 Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met secukinumab?

Dosering

Voor het doseringsadvies wordt verwezen naar het bijlagendocument: doseringsadviezen.

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Infecties

In de placebogecontroleerde periode van klinische onderzoeken naar de werking van secukinumab bij plaque psoriasis werden infecties gemeld bij 28,7% in vergelijking tot 18,9% binnen de placebo-controle groep. In de meeste gevallen waren het milde of matige infecties van de (bovenste) luchtwegen waarvoor staken van de behandeling niet nodig was. Mucosale en cutane candidiasis kwamen vaker voor bij secukinumab. Deze gevallen reageerden goed op de standaardbehandeling en waren niet genoodzaakt de behandeling te stoppen.²

Neutropenie

Neutropenie is een zeldzame bijwerking. De incidentie van neutropenie bij secukinumab-behandeling (gecorrigeerd voor blootstelling) per 100 patiëntjaren was 0,3% bij in totaal 5181 patiënten uit klinische studies naar plaque psoriasis, de meeste gevallen zonder dosisafhankelijkheid of tijdelijk verband met infectie. De meeste gevallen van neutropenie waren mild, van voorbijgaande aard en reversibel. In tegenstelling tot bij ixekizumab is trombocytopenie niet gemeld.³

Ziekte van Crohn

Het effect van secukinumab op de ziekte van Crohn werd onderzocht in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde 'proof-of-concept-trial'.⁵ Secukinumab 2x10 mg/kg werd intraveneus op dag één en dag 22 toegediend. Het onderzoek werd voortijdig stopgezet wegens gebrek aan effectiviteit. Bij 4 van de 39 patiënten trad een exacerbatie op van de ziekte van Crohn. In een fase III studie naar de werking van secukinumab bij psoriasis werden drie gevallen van de ziekte van Crohn vermeld als ernstige bijwerking, waarvan er twee exacerbaties waren van pre-existente ziekte van Crohn.⁶ Bij patiënten met zowel psoriasis als de ziekte van Crohn is voorzichtigheid geboden en dienen alternatieve biologics te worden overwogen voordat secukinumab wordt gebruikt.

Candidiasis

Gerelateerd aan het werkingsmechanisme van secukinumab bestaat er een verhoogd risico op schimmel- en gistinfecties, met name niet-ernstige Candida-infecties van de huid en slijmvliezen.⁷⁻⁹ De meeste gemelde orale candidiasis infecties in alle fase III klinische studies waren mild of matig-ernstig van aard en leidden niet tot staken van de behandeling.¹⁰⁻¹² Vroegtijdige behandeling van Candida-infecties met lokale of systemische behandeling wordt aanbevolen. Houd er rekening mee dat ernstige, klinisch significante infecties, een contra-indicatie zijn voor behandeling met biologics.

1 Speciale overwegingen tijdens de behandeling
2 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
3 commentaar te geven op de volgende aspecten:
4

5 Chirurgie

6 Real-life gegevens over het perioperatieve beleid van secukinumab zijn nog niet
7 beschikbaar. Er is echter tot op heden geen bewijs dat continue behandeling met
8 secukinumab zal leiden tot perioperatieve complicaties. Bij patiënten die kleine chirurgische
9 behandelingen nodig hebben, waaronder tandheelkundige behandelingen en huidchirurgie,
10 kan de behandeling met secukinumab worden voortgezet. In het geval van een grote
11 chirurgische ingreep, dient de beslissing om secukinumab (tijdelijk) te staken per casus te
12 worden overwogen op basis van patiëntkenmerken, het risico op infectie, het risico op
13 verergering van psoriasis en na overleg met de operateur.
14

15 Belangrijke contra-indicaties

16 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
17 commentaar te geven op de volgende aspecten:
18

19 Absolute contra-indicaties:

- 20 • Actieve infecties van klinische betekenis

22 Relatieve contra-indicaties:

- 23 • Zwangerschap of borstvoeding (zie module [kinderwens en zwangerschap](#))
- 24 • Inflammatoire darmziekte (zie module [inflammatoire darmaandoeningen](#))

26 Geneesmiddelinteracties

27 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot
28 commentaar te geven op de volgende aspecten:

29 Combinaties van secukinumab met andere immunosuppressiva (behalve methotrexaat) of
30 lichttherapie, zijn niet onderzocht.²
31

32 Overdosering en maatregelen in geval van overdosering

33 Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld. Doses tot 30 mg/kg zijn toegediend in
34 klinische studies.
35

36 Wensen en voorkeuren patiënten

37 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
38 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

39 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
40 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
41 evenals het belang van therapietrouwheid. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen hoe de
42 behandeling werkt en waar zij op moet letten in het dagelijkse leven. Omdat deze
43 behandelingen relatief nieuw zijn, is het belangrijk te bespreken met de patiënt dat er
44 hierdoor beperkte informatie over de lange termijn effecten bekend is. Bespreek derhalve het
45 belang van het melden van bijwerkingen, om deze informatie beter in beeld te krijgen, ten
46 behoeve van toekomstige patiënten die eventueel behandeld gaan worden met een dergelijk
47 middel.
48
49

1 Referenties

- 2 1. Farmacotherapeutisch Kompas secukinumab.
3 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/secukinuma>
4 [b#eigenschappen](#) Geraadpleegd op 25-03-2022
- 5 2. European Medicines Agency. Cosentyx - Summary of product characteristics (Annex
6 I). 01/04/2016 Cosentyx -EMA/H/C/003729 -II/0008. In. 2016.
- 7 3. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB *et al.* Long-term safety of secukinumab in patients
8 with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing
9 spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data.
10 *Arthritis research & therapy* 2019; 21: 111.
- 11 4. Reich K, Blauvelt A, Armstrong A *et al.* Secukinumab, a fully human anti-interleukin-
12 17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with
13 moderate-to-severe plaque psoriasis. *The British journal of dermatology* 2016.
- 14 5. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S *et al.* Secukinumab, a human anti-IL-17A
15 monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of
16 a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012; 61: 1693-700.
- 17 6. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Secukinumab (AIN457) - ADVISORY
18 COMMITTEE BRIEFING MATERIAL: AVAILABLE FOR PUBLIC RELEASE In. U.S.
19 Food and Drug Administration. 2014.
- 20 7. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic
21 Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55: 379-90.
- 22 8. Whibley N, Tritto E, Traggiai E *et al.* Antibody blockade of IL-17 family cytokines in
23 immunity to acute murine oral mucosal candidiasis. *J Leukoc Biol* 2016; 99: 1153-64.
- 24 9. Davidson L, van den Reek JMPA, Bruno M, van Hunsel F, Herings RMC, Matzaraki
25 V, Boahen CK, Kumar V, Groenewoud HMM, van de Veerdonk FL, Netea MG, de
26 Jong EMGJ, Kullberg BJ. Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors:
27 A real-world observational study of multiple independent sources. *Lancet Reg Health*
28 *Eur.* 2021 Nov 22;13:100266.
- 29 10. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L,
30 Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tying S,
31 Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C; ERASURE Study
32 Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two
33 phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014 Jul 24;371(4):326-38. doi:
34 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9.
- 35 11. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, Leonardi CL, Blauvelt A, Tsai TF, *et al.*
36 Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III
37 clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad*
38 *Dermatol.* 2016;75(1):83–98. e4.
- 39 12. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A, Leonardi C,
40 Porter B, Das Gupta A, Widmer A, Pricop L, Fox T. Long-term safety of secukinumab
41 in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and
42 ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance
43 data. *Arthritis Res Ther.* 2019 May 2;21(1):111.

2.12. Brodalumab

Brodalumab is een recombinant, humaan, IgG2-monoklonaal antilichaam, geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO). Het bindt selectief met hoge affiniteit aan de humane interleukine-17 receptor A (IL-17RA).¹

2.12.1. Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er gedaan worden voorafgaand aan de behandeling met brodalumab?

Aanbevelingen

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af met aandacht voor o.a. eerdere behandelingen, doorgemaakte dan wel actieve [maligniteiten](#), actieve infecties (zie o.a. module [virale hepatitis](#)), [inflammatoire darmaandoeningen](#), [depressie](#), [suïcidale gedachten en/of suïcidaal gedrag](#), [zwangerschapswens](#) en het risico op [tuberculose](#).
- **Lichamelijk onderzoek:**
 - Controleer op de aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
 - Sluit tuberculose uit (zie module [tuberculose](#)).
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- Adviseer betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Het wordt aanbevolen om patiënten in een register in te schrijven (indien beschikbaar). Bespreek dit met de patiënt.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.12.2. Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er gedaan worden tijdens de behandeling met brodalumab?

5 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- Neem een **anamnese** en **lichamelijk onderzoek** af o.a. gericht op infecties (in het bijzonder bovenste luchtweginfecties, [candida](#), [tuberculose](#)) en tekenen of symptomen van [inflammatoire darmaandoeningen](#), symptomen van [depressie](#), [suïcidale gedachten en/of suïcidaal gedrag](#).
- Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
- Verifieer en stimuleer het gebruik van betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling.

6

7 **Overwegingen**

8 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

9

10

11

1 **2.12.3. Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na het staken van de behandeling met brodalumab?

5 **Aanbevelingen**

- Monitor de ziekteactiviteit en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.
- Ga na of er een blijvende noodzaak is van anticonceptie na staken van brodalumab (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).

6

7 **Overwegingen**

8 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

9

10

2.12.4. Laboratoriumcontroles

Uitgangsvraag

Welke laboratoriumcontroles moeten worden gedaan voorafgaand aan en tijdens een behandeling met brodalumab?

Aanbevelingen

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (brodalumab)

Parameter	Voor behandeling	Daarna, elke 3-6 maanden
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten)	x	x
ALAT, γ GT	x	x
Serumkreatinine	x	
Albumine/kreatinine ratio urine	x	
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x	
CRP	x	x
HBV/HCV	x	
HIV	x	
Tuberculose screening (zie module TBC)	x	

Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling.

2.12.5. Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met brodalumab?

Dosering

Voor het doseringsadvies wordt verwezen naar het bijlagendocument: doseringsadviezen.

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot de volgende aspecten uit te lichten:

Huidig bewijs benoemt dat brodalumab een vergelijkbaar veiligheidsprofiel heeft met dat van ixekizumab en secukinumab, twee andere IL-17 blokkers. De volgende bijwerkingen behoeven extra aandacht: ernstige infecties, candidiasis en neutropenie.

Vaak voorkomende bijwerkingen (die optreden bij $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ van de patiënten) zijn influenza, schimmelinfecties (waaronder tinea pedis, tinea versicolor en tinea cruris), neutropenie, hoofdpijn, keelpijn, diarree, misselijkheid, artralgie, myalgie, vermoeidheid en reacties op de injectieplaats.

Gedurende de 120 weken follow-up van een fase III-studie (AMAGINE-2) onder 1790 patiënten die brodalumab, ustekinumab of placebo met vervolgens brodalumab gebruikten, was er een vergelijkbaar veiligheidsprofiel ten opzichte van het eerste jaar van de studie.² De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden waren artralgie, hoofdpijn, diarree, orofaryngeale pijn en schimmelinfecties. Veiligheidsgegevens over een periode van vijf jaar zijn beschikbaar uit een open label uitbreiding van een fase II-studie onder 181 patiënten. In deze studie werden er één of meer ernstige bijwerkingen gemeld door 29 (16%) patiënten. De enige ernstige bijwerking die door meer dan één patiënt werd gemeld, was een hartinfarct (3 patiënten; 1,7%).³

Neutropenie

De voor blootstelling gecorrigeerde incidentie van neutropenie per 100 patiëntjaren was 0,3 in de AMAGINE-2 studie en 0,3 in de AMAGINE-3 studie. De gevallen van neutropenie gingen niet gepaard met ernstige infecties, en waren in de meeste gevallen mild van aard (absoluut aantal neutrofielen $> 1000/\text{mm}^3$), voorbijgaand en omkeerbaar. Er werden geen gevallen van trombocytopenie gemeld.^{2,4}

Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag

Er zijn vier suïcides gemeld (waarvan er één later als 'onbekende doodsoorzaak' bestempeld) en tien meldingen van pogingen tot suicide/suïcidaal gedrag gedaan in fase II- en III-studies onder 4464 patiënten met een totale behandelduur van 9161,8 patiëntjaren op brodalumab.⁵

In de gecorrigeerde incidentiecijfers voor de duur van follow-up was het aantal suïcidepogingen vergelijkbaar tussen de brodalumab- en ustekinumab-groepen in studies met 52 weken follow-up (0,20 versus 0,60 per 100 patiëntjaren).⁴

De meerderheid van de patiënten met suïcidaal gedrag had een depressie of suïcidaal gedrag in de voorgeschiedenis. Er is **geen** causaal verband tussen behandeling met brodalumab en een verhoogd risico op suïcidale gedachten en/of suïcidaal gedrag vastgesteld.⁵⁻⁷ Anderzijds vertoonde 67% van de patiënten die 12 weken met brodalumab 210 mg werd behandeld verbetering van symptomen van depressie en angst, terwijl ongeveer 20% een verergering van deze symptomen liet zien.⁵ De risico's en

1 voordelen van behandeling met brodalumab zouden zorgvuldig afgewogen moeten worden
2 voor patiënten met een voorgeschiedenis van depressie, suïcidale gedachten of suïcidaal
3 gedrag. Tijdens de behandeling dienen patiënten gecontroleerd te worden met aandacht
4 voor het ontstaan of verergeren van een depressie, suïcidale gedachten, angstgevoelens of
5 andere veranderingen in de gemoedstoestand. Als een patiënt lijdt aan nieuwe of
6 verslechterende symptomen van een depressie, suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag,
7 wordt aanbevolen om de behandeling te staken.

8 Candidiasis

9 Gerelateerd aan het werkingsmechanisme van brodalumab bestaat er een verhoogd risico
10 op schimmel- en gistinfecties, met name niet-ernstige Candida-infecties van de huid en
11 slijmvliezen.⁸⁻¹⁰ De meeste gemelde orale candidiasis infecties in alle fase III klinische
12 studies waren mild of matig ernstig van aard en leidden niet tot staken van de
13 behandeling.^{11,12} Vroegtijdige behandeling van Candida-infecties met lokale of systemische
14 behandeling wordt aanbevolen. Houd er rekening mee dat ernstige, klinisch significante
15 infecties, een contra- indicatie zijn voor behandeling met biologics.

16 Chirurgie

17 Er zijn geen gegevens over het handelen rondom chirurgische ingrepen bij patiënten op
18 brodalumab. De beslissing om brodalumab voorafgaand aan de operatie te stoppen is
19 gebaseerd op individuele factoren, zoals het type en het risico van de chirurgische ingreep,
20 patiëntkenmerken, de ernst van psoriasis in het geval van stopzetting van de behandeling
21 etc. Intercollegiaal overleg met de chirurg wordt aanbevolen.

22 Inflammatoire darmaandoening

23 Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van brodalumab door patiënten met
24 inflammatoire darmaandoeningen. Patiënten met de ziekte van Crohn in de
25 voorgeschiedenis werden geëxcludeerd in fase III klinische studies. Eén geval van de ziekte
26 van Crohn werd gemeld bij een patiënt die tijdens het onderzoek verschillende
27 doses brodalumab ontving. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van
28 brodalumab aan patiënten met een voorgeschiedenis van inflammatoire
29 darmaandoeningen.^{13,14}

30 Belangrijke contra-indicaties

31 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot de
32 volgende aspecten uit te lichten:

33 Absolute contra-indicaties

- 34 • Actieve infecties van klinische betekenis

35

36 Relatieve contra-indicaties

- 37 • [Depressie en anamnese van suïcidaal gedrag](#)
- 38 • [Zwangerschap of borstvoeding](#)
- 39 • [Inflammatoire darmaandoeningen](#)

40

41 Geneesmiddelinteracties

42 Er worden geen geneesmiddelinteracties verwacht. Combinatietherapie met andere
43 immunosuppressiva is niet onderzocht.

44 Overdosering en maatregelen in geval van overdosering

45 Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld. In klinische studies zijn doses tot 700 mg
46 toegediend.

1 Wensen en voorkeuren patiënten

2 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
3 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

4 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
5 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
6 evenals het belang van therapietrouwheid. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen hoe de
7 behandeling werkt en waar zij op moet letten in het dagelijkse leven. Omdat deze
8 behandelingen relatief nieuw zijn, is het belangrijk te bespreken met de patiënt dat er
9 hierdoor beperkte informatie over de lange termijn effecten bekend is. Bespreek derhalve het
10 belang van het melden van bijwerkingen, om deze informatie beter in beeld te krijgen, ten
11 behoeve van toekomstige patiënten die eventueel behandeld gaan worden met een dergelijk
12 middel.

13

14

1 Referenties

- 2 1. Farmacotherapeutisch Kompas brodalumab
3 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/brodalumab#eigenschappen> Geraadpleegd op 25-03-2022
4
- 5 2. Puig L, Lebwohl M, Bachelez H, Sobell J, Jacobson AA. Long-term efficacy and
6 safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the
7 randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3
8 AMAGINE-2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2019.
- 9 3. Lebwohl MG, Blauvelt A, Menter A *et al.* Efficacy, Safety, and Patient-Reported
10 Outcomes in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Treated with
11 Brodalumab for 5 Years in a Long-Term, Open-Label, Phase II Study. *American*
12 *journal of clinical dermatology* 2019.
- 13 4. Lebwohl M, Strober B, Menter A *et al.* Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with
14 Ustekinumab in Psoriasis. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 1318-28.
- 15 5. Lebwohl MG, Papp KA, Marangell LB *et al.* Psychiatric adverse events during
16 treatment with brodalumab: Analysis of psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol*
17 2018; 78: 81-9.e5.
- 18 6. European Medicines Agency. Summary of product characteristics Brodalumab In.
- 19 7. Hashim PW, Chen T, Lebwohl MG, Marangell LB, Kircik LH. What Lies Beneath the
20 Face Value of a BOX WARNING: A Deeper Look at Brodalumab. *Journal of drugs in*
21 *dermatology : JDD* 2018; 17: s29-s34.
- 22 8. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic
23 Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55: 379-90.
- 24 9. Whibley N, Tritto E, Traggiai E *et al.* Antibody blockade of IL-17 family cytokines in
25 immunity to acute murine oral mucosal candidiasis. *J Leukoc Biol* 2016; 99: 1153-64.
- 26 10. Davidson L, van den Reek JMPA, Bruno M, van Hunsel F, Herings RMC, Matzaraki
27 V, Boahen CK, Kumar V, Groenewoud HMM, van de Veerdonk FL, Netea MG, de
28 Jong EMGJ, Kullberg BJ. Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors:
29 A real-world observational study of multiple independent sources. *Lancet Reg Health*
30 *Eur.* 2021 Nov 22;13:100266.
- 31 11. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, Papp K, Spelman
32 L, Toth D, Kerdel F, Armstrong AW, Stingl G, Kimball AB, Bachelez H, Wu JJ,
33 Crowley J, Langley RG, Blicharski T, Paul C, Lacour JP, Tying S, Kircik L, Chimenti
34 S, Callis Duffin K, Bagel J, Koo J, Aras G, Li J, Song W, Milmont CE, Shi Y, Erondur
35 N, Klekotka P, Kotzin B, Nirula A. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with
36 Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(14):1318-28. doi:
37 10.1056/NEJMoa1503824. PMID: 26422722.
- 38 12. Reich K, Thaçi D, Stingl G, Andersen JS, Hiort LC, Lexner MO, Winkler D, Paul C.
39 Safety of Brodalumab in Plaque Psoriasis: Integrated Pooled Data from Five Clinical
40 Trials. *Acta Derm Venereol.* 2022 Mar 28;102:adv00683
- 41 13. Lortholary O, Petrikos G, Akova M *et al.* ESCMID* guideline for the diagnosis and
42 management of Candida diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS. *Clinical*
43 *microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical*
44 *Microbiology and Infectious Diseases* 2012; 18 Suppl 7: 68-77.
- 45 14. European Medicines Agency. Humira [Humira: EPAR - Product Information]. In. 2014.

2.13. Ixekizumab

Ixekizumab is een recombinant, humaan, IgG4-monoklonaal antilichaam, geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO). Het bindt selectief met hoge affiniteit aan de humane interleukine-17 receptor A (IL-17RA).¹

2.13.1. Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan de behandeling met ixekizumab?

Aanbevelingen

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af met aandacht voor o.a. eerdere behandelingen, doorgemaakte dan wel actieve [maligniteiten](#), actieve infecties (zie o.a. module [virale hepatitis](#)), [inflammatoire darmaandoeningen](#), [zwangerschapswens](#) en het risico op [tuberculose](#).
- **Lichamelijk onderzoek:**
 - Controleer op de aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
 - Sluit tuberculose uit (zie module [tuberculose](#)).
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- Adviseer betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Het wordt aanbevolen om patiënten in een register in te schrijven (indien beschikbaar). Bespreek dit met de patiënt.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.13.2. Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er gedaan worden tijdens een behandeling met ixekizumab?

5

6 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- Neem een **anamnese** en **lichamelijk onderzoek** af o.a. gericht op infecties (in het bijzonder bovenste luchtweginfecties, [candida](#), [tuberculose](#)) en tekenen of symptomen van [inflammatoire darmaandoeningen](#).
- Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
- Verifieer en stimuleer het gebruik van betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling.

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

1 **2.13.3. Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na het staken van de behandeling met ixekizumab?

5

6 **Aanbevelingen**

- Monitor de ziekteactiviteit en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.
- Ga na of er een blijvende noodzaak is van anticonceptie na staken van ixekizumab (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

2.13.4. Laboratoriumcontroles

Uitgangsvraag

Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met ixekizumab?

Aanbevelingen

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (ixekizumab)

Parameter	Voor behandeling	Daarna, elke 3-6 maanden
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten)	x	x
ALAT, γ GT	x	x
Serumkreatinine	x	
Albumine/kreatinine ratio urine	x	
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x	
CRP	x	x
HBV/HCV	x	
HIV	x	
Tuberculose screening (zie module TBC)	x	

Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling.

2.13.5. Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met ixekizumab?

Dosering

Voor het doseringsadvies wordt verwezen naar het bijlagendocument: doseringsadviezen.

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot de volgende aspecten uit te lichten:

Vaak voorkomende bijwerkingen (voorkomend bij $\geq 10\%$ van de patiënten) zijn: reacties op de injectieplaats en bovenste luchtweginfecties. Bijwerkingen (die voorkomen bij 1-10% van de patiënten) zijn: orofaryngeale pijn, misselijkheid, schimmelinfecties en mucocutane herpes simplex.

Reacties op de injectieplaats

De meest frequent waargenomen reacties op de injectieplaats waren erytheem en pijn. Deze reacties waren overwegend van milde tot matige ernst en leidden niet tot het staken van ixekizumab.²

De fabrikant van ixekizumab heeft een nieuwe citraatvrije formulering ontwikkeld. Er wordt verwacht dat met de komst van de citraatvrije oplossing het aantal reacties op de injectieplaats zal afnemen.³

Adviezen ter vermindering van reacties op de injectieplaats zijn: de injectie op tijd uit de koeling halen zodat de oplossing op kamertemperatuur is voor injectie, het lokaal koelen (voor en/of na de injectie), het nemen van pijnstillers vooraf (bijvoorbeeld paracetamol) en het advies om echt subcutaan te injecteren (met een hoek van 45 graden, in de huidplooi prikken).

Infecties

In de placebogecontroleerde periode van de klinische fase III-studies bij plaque psoriasis, werden infecties gemeld bij 27,2% van de patiënten die tot 12 weken met ixekizumab werden behandeld, vergeleken met 22,9% van de patiënten behandeld met placebo.

De meeste infecties waren niet ernstig of licht tot matig ernstig. Staken van de behandeling was in de meeste gevallen niet noodzakelijk. Ernstige infecties kwamen voor bij dertien (0,6%) patiënten behandeld met ixekizumab en bij drie (0,4%) patiënten behandeld met placebo. Tijdens de gehele behandelperiode werden bij 52,8% van de patiënten behandeld met ixekizumab (46,9 per 100 patiëntjaren) infecties gemeld. Ernstige infecties werden gemeld bij 1,6% van de met ixekizumab behandelde patiënten (1,5 per 100 patiëntjaren).

Laboratoriumonderzoek naar neutropenie en trombocytopenie

In studies naar plaque psoriasis ontwikkelde 9% van de patiënten behandeld met ixekizumab neutropenie. In de meeste gevallen was het aantal neutrofielen in het bloed ≥ 1000 cellen/mm³. Dergelijke niveaus van neutropenie kunnen aanhouden, fluctueren of van voorbijgaande aard zijn. 0,1% van de patiënten die ixekizumab kregen, ontwikkelde een

1 neutropenie van <1000 cellen/ mm^3 . In het algemeen was voor neutropenie geen staking van
2 ixekizumab nodig. 3% van de patiënten die werden behandeld met ixekizumab, vertoonde
3 een verschuiving van een normale bloedplaatjeswaarde bij aanvang naar <150.000
4 bloedplaatjescellen/ mm^3 tot ≥ 75.000 cellen/ mm^3 . Trombocytopenie kan aanhouden,
5 fluctueren of van voorbijgaande aard zijn.

6 7 Inflammatoire darmaandoeningen

8 Er zijn nieuwe gevallen of verergering van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa
9 gerapporteerd. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van ixekizumab aan
10 patiënten met inflammatoire darmaandoeningen, waaronder de ziekte van Crohn en colitis
11 ulcerosa, en patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd.

12 13 Candidiasis

14 Gerelateerd aan het werkingsmechanisme van ixekizumab bestaat er een verhoogd risico op
15 schimmel- en gistinfecties, met name niet-ernstige Candida-infecties van de huid en
16 slijmvliezen.⁴⁻⁶ De meeste gemelde orale Candida-infecties in alle fase III klinische studies
17 waren mild of matig-ernstig van aard en leidden niet tot staken van de behandeling.^{7,8}
18 Vroegtijdige behandeling van Candida-infecties met lokale of systemische behandeling wordt
19 aanbevolen. Houd er rekening mee dat ernstige, klinisch significante infecties, een contra-
20 indicatie zijn voor behandeling met biologics.

21 Speciale aandacht tijdens de behandeling

22 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst.⁹ De richtlijnwerkgroep besloot om
23 de volgende aspecten uit te lichten op basis van referenties.

24 25 Chirurgie

26 Er zijn geen gegevens over het handelen rondom chirurgische ingrepen bij patiënten die met
27 ixekizumab worden behandeld. De beslissing om te stoppen met ixekizumab voorafgaand
28 aan een operatie moet gebaseerd zijn op individuele factoren, zoals het type en het risico
29 van de chirurgische ingreep, kenmerken van de patiënt, ernst van de psoriasis in geval van
30 behandeling staken etc. Intercollegiaal overleg met de chirurg wordt geadviseerd.

31 32 Belangrijke contra-indicaties

33 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot de
34 volgende aspecten uit te lichten:

35 36 Absolute contra-indicaties

- 37 • Actieve infecties van klinische betekenis

38 39 Relatieve contra-indicaties

- 40 • [Zwangerschap of borstvoeding](#)
- 41 • [Inflammatoire darmaandoeningen](#)

42 43 Geneesmiddelinteracties

44 Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot de
45 volgende aspecten uit te lichten:

1 In studies naar plaque psoriasis is de veiligheid van ixekizumab in combinatie met andere
2 immunomodulerende middelen of lichttherapie niet geëvalueerd. Er werd bij patiënten met
3 arthritis psoriatica geen geneesmiddelinteractie gezien wanneer ixekizumab gelijktijdig werd
4 toegediend met methotrexaat en/of corticosteroiden.

5

6 Overdosering en maatregelen in geval van overdosering

7 In klinische studies zijn doses tot 180 mg subcutaan toegediend zonder beperkende
8 toxiciteit. Overdoseringen tot 240 mg, subcutaan, als eenmalige klinische toediening, zijn
9 gemeld zonder ernstige bijwerkingen.

10

11 Wensen en voorkeuren patiënten

12 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
13 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

14 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
15 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
16 evenals het belang van therapietrouwheid. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen hoe de
17 behandeling werkt en waar zij op moet letten in het dagelijkse leven. Omdat deze
18 behandelingen relatief nieuw zijn, is het belangrijk te bespreken met de patiënt dat er
19 hierdoor beperkte informatie over de lange termijn effecten bekend is. Bespreek derhalve het
20 belang van het melden van bijwerkingen, om deze informatie beter in beeld te krijgen, ten
21 behoeve van toekomstige patiënten die eventueel behandeld gaan worden met een dergelijk
22 middel.

23

1 Referenties

- 2 1. Farmacotherapeutisch Kompas ixekizumab
3 [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/ixekizumab#](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/ixekizumab#eigenschappen)
4 [eigenschappen](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/ixekizumab#eigenschappen) Geraadpleegd op 25-03-2022
- 5 2. European Medicines Agency. Taltz [Taltz: EPAR - Product Information]. In.
- 6 3. SmPC ixekizumab. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_nl.pdf)
7 [information/taltz-epar-product-information_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_nl.pdf)
- 8 4. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic
9 Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55: 379-90.
- 10 5. Whibley N, Tritto E, Traggiai E et al. Antibody blockade of IL-17 family cytokines in
11 immunity to acute murine oral mucosal candidiasis. *J Leukoc Biol* 2016; 99: 1153-64.
- 12 6. Davidson L, van den Reek JMPA, Bruno M, van Hunsel F, Herings RMC, Matzaraki
13 V, Boahen CK, Kumar V, Groenewoud HMM, van de Veerdonk FL, Netea MG, de
14 Jong EMGJ, Kullberg BJ. Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors:
15 A real-world observational study of multiple independent sources. *Lancet Reg Health*
16 *Eur.* 2021 Nov 22;13:100266.
- 17 7. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, Reich K, Amato
18 D, Ball SG, Braun DK, Cameron GS, Erickson J, Konrad RJ, Muram TM, Nickoloff BJ,
19 Osuntokun OO, Secrest RJ, Zhao F, Mallbris L, Leonardi CL; UNCOVER-1 Study
20 Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3 Study Group. Phase 3 Trials of
21 Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2016 Jul
22 28;375(4):345-56. doi: 10.1056/NEJMoa1512711. Epub 2016 Jun 8. PMID:
23 27299809.
- 24 8. Genovese MC, Mysler E, Tomita T, Papp KA, Salvarani C, Schwartzman S, Gallo G,
25 Patel H, Lisse JR, Kronbergs A, Leage SL, Adams DH, Xu W, Marzo-Ortega H,
26 Lebwohl MG. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic
27 arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials. *Rheumatology*
28 (Oxford). 2020 Dec 1;59(12):3834-3844. doi: 10.1093/rheumatology/keaa189.
29 Erratum in: *Rheumatology (Oxford).* 2021 Nov 3;60(11):5485. PMID: 32449924;
30 PMCID: PMC7733711.
- 31 9. European Medicines Agency. Summary of product characteristics Ixekizumab. In.
32 2019
33
34
35

2.14. Bimekizumab

Bimekizumab is een interleukine-remmer. Het is een gehumaniseerd monoklonaal IgG1/ κ -antilichaam. Het bindt selectief, met hoge affiniteit aan IL-17A-, IL-17F- en IL-17AF-cytokinen, wat de interactie ervan met het IL-17RA/IL-17RC-receptorcomplex blokkeert.¹

2.14.1 Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan de behandeling met bimekizumab?

Aanbevelingen

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af met aandacht voor o.a. eerdere behandelingen, doorgemaakte dan wel actieve [maligniteiten](#), actieve infecties (zie o.a. module [virale hepatitis](#)), [inflammatoire darmaandoeningen](#), [zwangerschapswens](#) en het risico op [tuberculose](#).
- **Lichamelijk onderzoek:**
 - Controleer op de aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
 - Sluit tuberculose uit (zie module [tuberculose](#)).
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- Adviseer betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Het wordt aanbevolen om patiënten in een register in te schrijven (indien beschikbaar). Bespreek dit met de patiënt.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.14.2 Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan tijdens aan de behandeling met bimekizumab?

5

6 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- Neem een **anamnese** en **lichamelijk onderzoek** af o.a. gericht op infecties (in het bijzonder bovenste luchtweginfecties, [candida](#), [tuberculose](#)) en tekenen of symptomen van [inflammatoire darmaandoeningen](#).
- Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
- Verifieer en stimuleer het gebruik van betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling.

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

12

1 **2.14.3 Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na het staken van de behandeling met bimekizumab?

5

6 **Aanbevelingen**

- Monitor de ziekteactiviteit en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.
- Ga na of er een blijvende noodzaak is van anticonceptie na staken van bimekizumab (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

12

13

1 **2.14.4 Laboratoriumcontroles**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Welke laboratoriumcontroles moeten worden gedaan voorafgaand en tijdens een
5 behandeling met bimekizumab?

6

7 **Aanbevelingen**

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

8

9 **Overwegingen**

10 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

11

12 *Tabel 1: Aanbevolen laboratoriumcontroles (bimekizumab)*

Parameter	Voor start	Elke 3-6 maanden
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten)	x	x
ALAT, γ GT	x	x
Serumkreatinine	x	
Albumine/kreatinine ratio urine	x	
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x	
CRP	x	
HBV/HCV	x	
HIV	x	
Tuberculose screening (zie module TBC)	x	

Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling.

13

14

15

2.14.5 Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met bimekizumab?

Dosering

Voor het doseringsadvies wordt verwezen naar het bijlagendocument: doseringsadviezen.

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot de volgende aspecten uit te lichten:

Vaak voorkomende bijwerkingen (die optreden bij $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ van de patiënten) zijn bovenste luchtweginfecties, orale candidiasis, tinea infecties, oorontsteking, herpes simplex infectie, gastro-enteritis, folliculitis, hoofdpijn, huiduitslag, eczeem, acne, vermoeidheid en reacties op de injectieplaats.

In alle fase III studies (BE READY, BE VIVID, BE SURE, BE RADIANT) werd bimekizumab goed verdragen. In de BE READY studie, waarin 435 patiënten werden behandeld met bimekizumab of placebo met een follow up van 56 weken, en de BE VIVID studie, waarin 567 patiënten werden behandeld met bimekizumab of ustekinumab of placebo met een follow up van 52 weken, waren de meest voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan bimekizumab behandeling: candidiasis, nasofaryngitis, en bovenste luchtweginfecties.²⁻⁴ In de BE VIVID studie was het optreden van bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling gelijk tussen de bimekizumab en ustekinumab groepen, met uitzondering van orale candidiasis. Orale candidiasis kwam vaker voor in de bimekizumab groep.² In de BE SURE studie kwamen diarree en orale candidiasis vaker voor bij patiënten die werden behandeld met bimekizumab dan bij patiënten die werden behandeld met adalimumab.⁵ In de BE RADIANT studie kwam er vaker orale candidiasis voor bij patiënten die werden behandeld met bimekizumab vergeleken met patiënten die werden behandeld met secukinumab (respectievelijk 79 Candida infecties bij 373 patiënten (21.2%) versus 17 bij 370 patiënten (4.6%).^{5,6} Er werden vijf ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen beschreven bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren in de BE VIVID studie, waarvan één fatale hartstilstand.²

Inflammatoire darmaandoening

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over het gebruik van bimekizumab door patiënten met inflammatoire darmaandoeningen. Patiënten met de ziekte van Crohn in de voorgeschiedenis werden geëxcludeerd in fase III klinische studies. Eén geval van ulceratieve colitis werd gemeld bij een patiënt die werd behandeld met bimekizumab. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van bimekizumab aan patiënten met een voorgeschiedenis van inflammatoire darmaandoeningen.

Candidiasis

Gerelateerd aan het werkingsmechanisme van bimekizumab bestaat er een verhoogd risico op schimmel- en gistinfecties, met name niet-ernstige Candida-infecties van de huid en slijmvliezen.⁷⁻⁹ De meeste gemelde orale candidiasis infecties in alle fase III klinische studies waren mild of matig-ernstig van aard en leidden niet tot staken van de behandeling.^{10,11} De incidentie van orale candidiasis infecties lijkt wel hoger bij bimekizumab dan bij andere IL-17 blokkers.¹¹ De duale remming van IL-17A en IL-17F zou de normale mucocutane afweer meer kunnen beïnvloeden en dus een groter risico op orale candidiasis kunnen geven. Vroegtijdige behandeling van schimmelinfecties middels lokale of systemische behandeling wordt aanbevolen. Houd er rekening mee dat ernstige, klinisch significante infecties, een contra-indicatie zijn voor behandeling met biologics.

- 1 Speciale aandacht tijdens de behandeling
2 Zie de [SmPC](#) voor een volledige, actuele lijst.
- 3 Chirurgie
4 Er zijn geen gegevens over het handelen rondom chirurgische ingrepen bij patiënten die
5 worden behandeld met bimekizumab. De beslissing om bimekizumab voorafgaand aan de
6 operatie te stoppen is gebaseerd op individuele factoren, zoals het type en het risico van de
7 chirurgische ingreep, patiëntkenmerken, de ernst van psoriasis in het geval van stopzetting
8 van de behandeling etc. Intercollegiaal overleg met de chirurg wordt aanbevolen.
- 9 Belangrijke contra-indicaties
10 Zie de [SmPC](#) voor een volledige, actuele lijst.
- 11 Absolute contra-indicaties
12 • Actieve infecties van klinische betekenis
13
- 14 Relatieve contra-indicaties
15 • [Zwangerschap of borstvoeding](#)
16 • [Inflammatoire darmaandoeningen](#)
17
- 18 Geneesmiddelinteracties
19 Er worden geen geneesmiddelinteracties verwacht. Combinatietherapie met andere
20 immunosuppressiva is niet onderzocht.
- 21 Overdosering en maatregelen in geval van overdosering
22 Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld. In klinische studies zijn doses tot 320 mg
23 toegediend.
24
- 25 Wensen en voorkeuren patiënten
26 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
27 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*
- 28 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
29 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
30 evenals het belang van therapietrouwheid. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen hoe de
31 behandeling werkt en waar zij op moet letten in het dagelijkse leven. Omdat deze
32 behandelingen relatief nieuw zijn, is het belangrijk te bespreken met de patiënt dat er
33 hierdoor beperkte informatie over de lange termijn effecten bekend is. Bespreek derhalve het
34 belang van het melden van bijwerkingen, om deze informatie beter in beeld te krijgen, ten
35 behoeve van toekomstige patiënten die eventueel behandeld gaan worden met een dergelijk
36 middel.
37

1 Referenties

- 2 1. Farmacotherapeutisch Kompas bimekizumab
3 [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/bimekizumab#](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/bimekizumab#eigenschappen)
4 [eigenschappen](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/bimekizumab#eigenschappen). geraadpleegd op 13-05-2022
- 5 2. Reich K, Papp KA, Blauvelt A et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment
6 of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week,
7 multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet*
8 2021; 397: 487-98.
- 9 3. Gordon KB, Foley P, Krueger JG et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to
10 severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled,
11 randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 475-86.
- 12 4. Freitas E, Blauvelt A, Torres T. Bimekizumab for the Treatment of Psoriasis. *Drugs* 2021;
13 81: 1751-62.
- 14 5. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque
15 Psoriasis. *The New England journal of medicine* 2021; 385: 130-41.
- 16 6. Reich K, Warren RB, Lebwohl M et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque
17 Psoriasis. *The New England journal of medicine* 2021; 385: 142-52.
- 18 7. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic
19 Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55: 379-90.
- 20 8. Whibley N, Tritto E, Traggiai E et al. Antibody blockade of IL-17 family cytokines in
21 immunity to acute murine oral mucosal candidiasis. *J Leukoc Biol* 2016; 99: 1153-64.
- 22 9. Davidson L, van den Reek JMPA, Bruno M, van Hunsel F, Herings RMC, Matzaraki V,
23 Boahen CK, Kumar V, Groenewoud HMM, van de Veerdonk FL, Netea MG, de Jong
24 EMGJ, Kullberg BJ. Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors: A real-
25 world observational study of multiple independent sources. *Lancet Reg Health Eur.* 2021
26 Nov 22;13:100266.
- 27 10. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren RB, et al. Bimekizumab
28 versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID):
29 efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and
30 placebo controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10273):487–498.
- 31 11. Gordon KB, Langley RG, Warren RB, Okubo Y, Stein Gold L, Merola JF, Peterson L,
32 Wixted K, Cross N, Deherder D, Thaçi D. Bimekizumab Safety in Patients With Moderate
33 to Severe Plaque Psoriasis: Pooled Results From Phase 2 and Phase 3 Randomized
34 Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2022 Jul 1;158(7):735-744. doi:
35 10.1001/jamadermatol.2022.1185. PMID: 35544084; PMCID: PMC9096693.
- 36

2.15. Tildrakizumab

Tildrakizumab is een gehumaniseerd IgG1/k monoklonaal antilichaam, dat zich specifiek bindt aan de p-19eiwit-subeenheid van interleukine-23 (IL-23) zonder te binden aan IL-12 en remt zo de interactie van IL-23 met de IL-23-receptor.⁴

2.15.1. Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan een behandeling met tildrakizumab?

Aanbevelingen

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af met aandacht voor o.a. eerdere behandelingen, doorgemaakte dan wel actieve [maligniteiten](#), actieve infecties (zie o.a. module [virale hepatitis](#)), [zwangerschapswens](#) en het risico op [tuberculose](#).
- **Lichamelijk onderzoek:**
 - Controleer op de aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
 - Sluit tuberculose uit (zie module [tuberculose](#)).
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- Adviseer betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Het wordt aanbevolen om patiënten in een register in te schrijven (indien beschikbaar). Bespreek dit met de patiënt.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.15.2 Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan tijdens een behandeling met tildrakizumab?

5

6 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17)
- Neem een **anamnese** en **lichamelijk onderzoek** af o.a. gericht op actieve infecties, monitoring signalen en symptomen van [tuberculose](#).
- Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
- Verifieer en stimuleer het gebruik van betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling.

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.15.3 Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na een behandeling met tildrakizumab?

5

6 **Aanbevelingen**

- Monitor de ziekteactiviteit en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.
- Ga na of er een blijvende noodzaak is van anticonceptie na staken van tildrakizumab (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

1 **2.15.4 Laboratoriumcontroles**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met
5 tildrakizumab?

6

7 **Aanbevelingen**

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

8

9 **Overwegingen**

10 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

11

12 *Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (tildrakizumab)*

Parameter	Voor behandeling	Daarna, elke 3-6 maanden
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten)	x	x
ALAT, γ GT	x	x
Serumkreatinine	x	
Albumine/kreatinine ratio urine	x	
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x	
CRP	x	
HBV/HCV	x	
HIV	x	
Tuberculose screening (zie module TBC)	x	

Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling.

13

14

2.15.5 Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met tildrakizumab?

Dosering

Voor het doseringsadvies wordt verwezen naar het bijlagendocument: doseringsadviezen.

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Tijdens de placebogecontroleerde fase van klinische onderzoeken waren alle soorten infecties laag en gelijk aan placebo¹, evenals de voor blootstelling gecorrigeerde incidentiecijfers van ernstige infecties, maligniteiten, bevestigde langdurige ernstige cardiale bijwerkingen (major adverse cardiac events) en overgevoeligheidsreacties gedurende 256 weken behandeling.²

Chirurgie

Vanwege het specifieke werkingsmechanisme van tildrakizumab, IL23p19-remming, is de kans op het aantal voorkomende wondgenezingsstoornissen laag. Patiënten die een operatie ondergaan, moeten nauwlettend worden gescreend op infecties. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over chirurgie bij patiënten die anti-IL-23- behandeling krijgen. De beslissing om behandeling met tildrakizumab voorafgaand aan de operatie te onderbreken moet gebaseerd zijn op individuele factoren, zoals het type en risico van de chirurgische ingreep, patiëntkenmerken, individueel infectierisico etc. Als men de behandeling voortzet, kan men de chirurgische ingreep het beste tussen twee doses in plannen en uitvoeren.

Belangrijke contra-indicaties

Zie de SmPC en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Absolute contra-indicaties

- Klinisch belangrijke actieve infecties zoals actieve [tuberculose](#)

Relatieve contra-indicaties

- Acute, terugkerende of chronische infecties (zie o.a. module [virale hepatitis](#))
- [Zwangerschap of borstvoeding](#)

Geneesmiddelinteracties

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Tildrakizumab wordt geklaard door algemene eiwitkatabolismeprocessen zonder bijdrage van cytochroom P450-enzymen, en het wordt niet geëlimineerd via renale of hepatische routes. Daarom heeft tildrakizumab geen invloed op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP-enzymen.³

1 Overdosering en maatregelen in geval van overdosering

2 Doses tot 10 mg/kg intraveneus zijn veilig toegediend in klinische onderzoeken.³

3

4 Wensen en voorkeuren patiënten

5 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
6 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

7 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
8 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
9 evenals het belang van therapietrouwheid. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen hoe de
10 behandeling werkt en waar zij op moet letten in het dagelijkse leven. Omdat deze
11 behandelingen relatief nieuw zijn, is het belangrijk te bespreken met de patiënt dat er
12 hierdoor beperkte informatie over de lange termijn effecten bekend is. Bespreek derhalve het
13 belang van het melden van bijwerkingen, om deze informatie beter in beeld te krijgen, ten
14 behoeve van toekomstige patiënten die eventueel behandeld gaan worden met een dergelijk
15 middel.

16

1 Referenties

- 2 1. Swiss Specialist Information Ilumetri. In. 2018.
- 3 2. Thaci D, Piaserico S, Warren RB, et al. Five-year efficacy and safety of tildrakizumab
4 in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled
5 analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE
6 2). Br J Dermatol. 2021;185(2):323-334. doi:10.1111/bjd.19866
- 7 3. European Medicines Agency. Ilumetri™ (Tildrakizumab) Summary of product
8 characteristics. In. 2019.
- 9 4. Farmacotherapeutisch kompas tildrakizumab
10 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/tildrakizumab#eigenschappen>
11 [b#eigenschappen](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/tildrakizumab#eigenschappen) Geraadpleegd op 25-03-2022

12

2.16. Guselkumab

Guselkumab is een humaan immunoglobuline-G1-lambda (IgG1 λ)-monoklonaal antilichaam tegen interleukine (IL)-23. Remt biologische activiteit van IL-23 door selectieve blokkade van IL-23 receptor.¹

2.16.1. Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan een behandeling met guselkumab?

Aanbevelingen

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af met aandacht voor o.a. eerdere behandelingen, doorgemaakte dan wel actieve [maligniteiten](#), actieve infecties (zie o.a. module [virale hepatitis](#)), [zwangerschapswens](#) en het risico op [tuberculose](#).
- **Lichamelijk onderzoek:**
 - Controleer op de aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
 - Sluit tuberculose uit (zie module [tuberculose](#)).
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- Adviseer betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Het wordt aanbevolen om patiënten in een register in te schrijven (indien beschikbaar). Bespreek dit met de patiënt.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1

2 2.16.2 Tijdens de behandeling

3

4 **Uitgangsvraag**

5 Wat moet er worden gedaan tijdens een behandeling met guselkumab?

6

7 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17)
- Neem een **anamnese** en **lichamelijk onderzoek** af o.a. gericht op actieve infecties, monitoring signalen en symptomen van [tuberculose](#).
- Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
- Verifieer en stimuleer het gebruik van betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling.

8

9 **Overwegingen**

10 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

11

12

1 **2.16.3 Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na een behandeling met guselkumab?

5

6 **Aanbevelingen**

- Monitor de ziekteactiviteit en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.
- Ga na of er een blijvende noodzaak is van anticonceptie na staken van guselkumab (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

1 **2.16.4 Laboratoriumcontroles**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met
5 guselkumab?

6

7 **Aanbevelingen**

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

8

9 **Overwegingen**

10 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

11

12 *Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (guselkumab)*

Parameter	Voor behandeling	Daarna, elke 3-6 maanden
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten)	x	x
ALAT, γ GT	x	x
Serumkreatinine	x	
Albumine/kreatinine ratio urine	x	
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x	
CRP	x	
HBV/HCV	x	
HIV	x	
Tuberculose screening (zie module TBC)	x	

Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling.

13

14

2.16.5 Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met guselkumab?

Dosering

Voor het doseringsadvies wordt verwezen naar het bijlagendocument: doseringsadviezen.

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Over het algemeen werd guselkumab goed verdragen in klinische onderzoeken bij psoriasis. De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld zijn waren infecties van de bovenste luchtwegen, en, minder vaak, gastro-enteritis, herpes, hoofdpijn, diarree, urticaria en artralgie. Minder dan 1% van de injecties leidde meestal tot een milde of matige reactie op de injectieplaats, zoals erytheem.

Infecties

Het algehele risico op infecties bij patiënten die worden behandeld met anti-IL-23-antistoffen (bijvoorbeeld de frequentie van aantal ernstige infecties waargenomen per 100 patiëntjaren in klinische onderzoeken bij psoriasis) lijkt vergelijkbaar te zijn met die van andere biologics bij psoriasis; echter, specifieke infecties die verband houden met het werkingsmechanisme, zoals een verhoogd tuberculoserisico met TNF-remmers en een verhoogd risico op mucocutane candida-infecties met IL-17-remmers zijn niet gerapporteerd voor anti-IL-23-antistoffen.

Chirurgie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over chirurgie bij patiënten die anti-IL-23-behandeling krijgen. De beslissing om behandeling met guselkumab voorafgaand aan de operatie te onderbreken moet gebaseerd zijn op individuele factoren, zoals het type en risico van de chirurgische ingreep, patiëntkenmerken, individueel infectierisico etc. Als men de behandeling voortzet, kan men de chirurgische ingreep het beste tussen twee doses in plannen en uitvoeren.

Belangrijke contra-indicaties

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Absolute contra-indicaties

- Klinisch belangrijke actieve infecties zoals actieve [tuberculose](#)

Relatieve contra-indicaties

- Acute, terugkerende of chronische infecties (zie o.a. module [virale hepatitis](#))
- [Zwangerschap of borstvoeding](#)

Geneesmiddelinteracties

Combinatietherapie met immunosuppressiva, inclusief biologics, of lichttherapie niet geëvalueerd.

1

2 Overdosering en maatregelen in geval van overdosering

3 In klinische onderzoeken zijn enkelvoudige guselkumab-doses tot 10 mg/kg lichaamsgewicht
4 intraveneus en tot 300 mg subcutaan toegediend zonder waarneming van toxische effecten.

5 In geval van overdosering dient de patiënt gecontroleerd en onmiddellijk adequaat
6 behandeld te worden.

7

8 Wensen en voorkeuren patiënten

9 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
10 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

11 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
12 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
13 evenals het belang van therapietrouwheid. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen hoe de
14 behandeling werkt en waar zij op moet letten in het dagelijkse leven. Omdat deze
15 behandelingen relatief nieuw zijn, is het belangrijk te bespreken met de patiënt dat er
16 hierdoor beperkte informatie over de lange termijn effecten bekend is. Bespreek derhalve het
17 belang van het melden van bijwerkingen, om deze informatie beter in beeld te krijgen, ten
18 behoeve van toekomstige patiënten die eventueel behandeld gaan worden met een dergelijk
19 middel.

20

1 Referenties

- 2 1. Farmacotherapeutisch kompas guselkumab
3 [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/g/guselkuma](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/g/guselkumab#eigenschappen)
4 [b#eigenschappen](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/g/guselkumab#eigenschappen) Geraadpleegd op 25-03-2022

5

2.17. Risankizumab

Risankizumab is een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam, dat zich specifiek bindt aan de p19-eiwit-subeenheid van interleukine-23 (IL-23) zonder te binden aan IL-12 en remt zo de interactie van IL-23 met de IL-23-receptor.¹

2.17.1. Voorafgaand aan de behandeling

Uitgangsvraag

Wat moet er worden gedaan voorafgaand aan een behandeling met risankizumab?

Aanbevelingen

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis psoriatica (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- **Anamnese:** neem een anamnese af met aandacht voor o.a. eerdere behandelingen, doorgemaakte dan wel actieve [maligniteiten](#), actieve infecties (zie o.a. module [virale hepatitis](#)), [zwangerschapswens](#) en het risico op [tuberculose](#).
- **Lichamelijk onderzoek:**
 - Controleer op de aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- **Aanvullend onderzoek:**
 - Laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
 - Sluit tuberculose uit (zie module [tuberculose](#)).
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte (zie module [vaccinaties](#)).
- Adviseer betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Het wordt aanbevolen om patiënten in een register in te schrijven (indien beschikbaar). Bespreek dit met de patiënt.

Overwegingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.17.2 Tijdens de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan tijdens een behandeling met risankizumab?

5

6 **Aanbevelingen**

- Beoordeel de ernst van de ziekte met een objectief instrument (zoals PASI en PGA).
- Beoordeel de aanwezigheid van artritis (zie module [artritis psoriatica](#)).
- Overweeg om een kwaliteit-van-leven vragenlijst af te nemen (zoals DLQI/Skindex-29 of -17).
- Neem een **anamnese** en **lichamelijk onderzoek** af o.a. gericht op actieve infecties, monitoring signalen en symptomen van [tuberculose](#).
- Controleer op aanwezigheid van huid(pre)maligniteiten.
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie [tabel 1](#)).
- Verifieer en stimuleer het gebruik van betrouwbare anticonceptie (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling.

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

1 **2.17.3 Na de behandeling**

2

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat moet er worden gedaan na een behandeling met risankizumab?

5

6 **Aanbevelingen**

- Monitor de ziekteactiviteit en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.
- Ga na of er een blijvende noodzaak is van anticonceptie na staken van risankizumab (zie module [kinderwens en zwangerschap](#)).

7

8 **Overwegingen**

9 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

10

11

1

2 2.17.4 Laboratoriumcontroles

3

4 **Uitgangsvraag**

5 Welke laboratoriumcontroles worden gedaan voor en tijdens een behandeling met
6 risankizumab?

7

8 **Aanbevelingen**

- Voer laboratoriumcontroles uit voor de parameters genoemd in de tabel volgens aangegeven frequentie.

9

10 **Overwegingen**

11 De aanbevelingen zijn gebaseerd op de gegevens beschreven bij overige zaken.

12

13 *Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumcontroles (risankizumab)¹*

Parameter	Voor behandeling	Daarna elke 3-6 maanden
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten)	x	x
ALAT, γGT	x	x
Serumkreatinine	x	
Albumine/kreatinine ratio urine	x	
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x	
CRP	x	
HBV/HCV	x	
HIV	x	
Tuberculose screening (zie module TBC)	x	
Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling.		

14

2.17.5 Overige zaken

Uitgangsvraag

Welke andere gegevens zijn van belang bij behandeling met risankizumab?

Dosering

Voor het doseringsadvies wordt verwezen naar het bijlagendocument: doseringsadviezen.

Bijwerkingen

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten.²

De meest gemelde bijwerkingen waren infecties van de bovenste luchtwegen, waaronder nasofaryngitis, rhinitis, faryngitis, sinusitis en tonsillitis. Reacties op de injectieplaats omvatten erytheem, pijn, pruritus, reactie, zwelling, hematoom en bloeding.

Chirurgie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de behandeling van chirurgische ingrepen bij patiënten die anti-IL-23 behandeling kregen. De beslissing om de behandeling met risankizumab vóór de operatie te onderbreken, moet gebaseerd zijn op individuele factoren, zoals type en risico van chirurgische ingreep, patiëntkenmerken, individueel infectierisico enzovoort. In het geval van voortgezette behandeling kan de chirurgische ingreep het beste tussen twee doses worden verricht.

Belangrijke contra-indicaties

Zie de [SmPC](#) en andere bronnen voor een volledige lijst. De richtlijnwerkgroep besloot commentaar te geven op de volgende aspecten:

Absolute contra-indicaties

Klinisch belangrijke actieve infecties zoals actieve tuberculose. Geen enkele patiënt met latente tuberculose die voorafgaand aan behandeling met risankizumab antibioticaprofylaxe kreeg ontwikkelde tuberculose (zie ook module [tuberculose](#)).

Relatieve contra-indicaties

- Terugkerende of chronische infecties (zie o.a. module [virale hepatitis](#))
- Zwangerschap of borstvoeding

Geneesmiddelinteracties

De combinatie van risankizumab met immunosuppressiva (inclusief biologics) en lichttherapie is niet onderzocht.^{2,3}

Overdosering en maatregelen in geval van overdosering

In geval van overdosering moet de patiënt nauwgezet worden gecontroleerd en dienen zo nodig onmiddellijk passende maatregelen genomen te worden.²

Wensen en voorkeuren patiënten

Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).

1 Voor patiënten is de stap van uitwendig behandelen naar systemisch behandelen ook een
2 stap naar een chronische/permanente behandeling. Besteed aandacht aan deze stap,
3 evenals het belang van therapietrouwheid. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen hoe de
4 behandeling werkt en waar zij op moet letten in het dagelijkse leven. Omdat deze
5 behandelingen relatief nieuw zijn, is het belangrijk te bespreken met de patiënt dat er
6 hierdoor beperkte informatie over de lange termijn effecten bekend is. Bespreek derhalve het
7 belang van het melden van bijwerkingen, om deze informatie beter in beeld te krijgen, ten
8 behoeve van toekomstige patiënten die eventueel behandeld gaan worden met een dergelijk
9 middel.

10

1 Referenties

- 2 1. Farmacotherapeutisch kompas risankizumab
3 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/r/risankizuma>
4 [b#eigenschappen](#) Geraadpleegd op 25-03-2022
5 2. European Medicines Agency. Skyrizi - EMEA/H/C/004759 - IA/0006. In. 2019.
6 3. Khatri A, Cheng L, Camez A, Ignatenko S, Pang Y, Othman AA. Lack of Effect of 12-
7 Week Treatment with Risankizumab on the Pharmacokinetics of Cytochrome P450
8 Probe Substrates in Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis.
9 Clinical pharmacokinetics 2019; 58: 805-14.

10

2.18. Biosimilars

Biosimilars worden gedefinieerd als: een biologisch geneesmiddel dat vergelijkbaar is met een andere biologic dat al is geautoriseerd voor gebruik. Biologics zijn geneesmiddelen die worden gemaakt door of afgeleid van een biologische bron, zoals een bacterie of gist. Het kunnen relatief kleine moleculen zijn zoals humane insuline of erythropoëtine, of complexe moleculen zoals monoklonale antistoffen. Biosimilars zijn ontwikkeld als alternatief voor de biologic ('referentiegeneesmiddel'). Ze zijn niet 100% identiek, maar hebben dezelfde biologische substantie, hoewel er kleine verschillen kunnen zijn vanwege hun complexe aard en productiemethoden. Voor etanercept en zijn biosimilar GP2015 zijn meerdere veranderingen aangetoond die geen invloed hebben op de werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit bij patiënten met chronische psoriasis van het plaque-type.

Op het moment dat deze richtlijn werd opgesteld, waren in Europa biosimilars beschikbaar voor adalimumab, etanercept en infliximab. De aanbevelingen van deze richtlijn zijn in gelijke mate van toepassing op de biologic en zijn biosimilar.

Er werd een doorrekening van de gewijzigde kosten bij integrale implementatie van de richtlijn gerealiseerd in een zogenaamde Budget Impact Analyse (BIA). In de budget impactstudie is een vergelijking gemaakt tussen een referentie scenario en een alternatief scenario over een periode van vijf jaar. Het referentie scenario is de huidige behandelsituatie van psoriasis. In het alternatieve scenario wordt verondersteld dat nieuwe biosimilars geïntroduceerd worden. In een budgetimpact analyse bestaan de kosten uit medicatiekosten en kosten van zorggebruik. Het verschil in totale kosten tussen het referentie en het alternatieve scenario, de budget impact, is berekend voor de periode 2022 tot en met 2027. De volledige rapportage is opgenomen in de separate bijlage 9 'Budget Impact analyse'. Voor de budget impact analyse wordt het huidige gebruik met biologics (originator en biosimilars) vergeleken met het toekomstige gebruik waarin de verwachte nieuwe biosimilars voor ustekinumab en secukinumab in zijn meegenomen.

Aanbevelingen

- Raadpleeg bij het gebruik van een biosimilar de aanbevelingen die van toepassing zijn bij de bijpassende biologic.

Wensen en voorkeuren patiënten

Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).

Bij de overstap naar een biosimilar is het belangrijk dat de patiënt begrijpt waarom de overstap gewenst is. Bespreek met de patiënt wanneer welke effecten te verwachten zijn en wanneer de behandeling geëvalueerd zal worden..

3.1. Artritis psoriatica

Uitgangsvraag

Hoe moeten psoriasispatiënten met gelijktijdige artritis psoriatica worden behandeld?

Inleiding

Een aanzienlijk deel van de patiënten met psoriasis zal gedurende hun leven ook artritis psoriatica (PsA) ontwikkelen. Schattingen van de prevalentie van PsA bij patiënten met reeds bestaande psoriasis lopen uiteen van 6% tot 41%. Zowel psoriasis als PsA kan een nadelig effect hebben op de kwaliteit van leven.

PsA is een klinische diagnose en de diagnose zal in de regel door de reumatoloog worden gesteld. PsA is een heterogeen ziektebeeld en kennis van de mogelijke uitingen zijn van belang voor zowel de vroegtijdige herkenning van PsA als voor het maken van de beste therapeutische keuze.

Vanwege een verhoogd risico op PsA wordt het aanbevolen bij patiënten met psoriasis alert te zijn op tekenen van PsA, namelijk spontane aanhoudende pijn, zwelling of stijfheid van een of meerdere gewrichten en nabijgelegen ligamenten en pezen of chronische rugklachten die ten minste drie maanden dagelijks aanwezig zijn en ontstaan zijn voor het 45ste levensjaar.

Om PsA vroegtijdig te herkennen is samenwerking tussen dermatoloog en reumatoloog belangrijk. Er is momenteel geen (inter)nationale consensus over de beste manier van screenen op PsA. De samenwerking tussen dermatoloog en reumatoloog zal daarom op lokaal niveau moeten worden ingebed in de zorg. Het gebruik van een screenende vragenlijst kan een praktisch houvast bieden. Er zijn meerdere vragenlijsten beschikbaar, waaronder de korte vragenlijst “Psoriasis Epidemiology Screening Tool” (PEST).¹⁻⁷ Bij implementatie van een screenende vragenlijst moet rekening gehouden worden met het feit dat de gouden standaard de klinische diagnose betreft en dat de positief en negatief voorspellende waarde van elke diagnostische test afhankelijk is van de prevalentie van PsA binnen de geteste populatie.

Artritis is de meest voorkomende uiting van PsA. De manifestaties van PsA beperken zich echter niet tot artritis. Ook ontstekingen van een gehele vinger of teen (**dactylitis**) of ter plaatse van een peesaanhechting (**enthesitis**, e.g. achillespees) zijn mogelijke uitingen van PsA. Daarnaast kunnen patiënten met PsA axiale betrokkenheid hebben (zie volgende paragraaf). Er is geen duidelijke relatie tussen de ernst van de psoriasis en de ernst van de reumatische klachten. Ongunstige prognostische factoren bij PsA zijn polyartritis, dactylitis, nagel psoriasis, verhoogd acute fase reactie (CRP/BSE), of erosieve veranderingen.⁸

PsA en andere vormen van perifere spondyloartritis, zoals reactieve artritis of artritis bij inflammatoire darmziekten, worden binnen de reumatologie samen met axiale spondyloartritis (met als meest bekende vorm spondylitis ankylopoetica [voorheen ziekte van Bechterew]) onder de overkoepelende term “spondyloartritis” geschaard. Binnen de groep patiënten met spondyloartritis gebruikt de reumatoloog de term “axiale betrokkenheid” om aan te geven dat er sprake is van een uiting in het “axiale deel” van het bewegingsapparaat. Bij het “axiale deel” is er sprake van betrokkenheid van de wervelkolom, meest typisch ter plaatse van het sacro-iliacale gewricht (**sacro-iliitis**).

1 *De eerder besproken uitingsvormen arthritis, enthesitis en dactylitis worden “perifere*
2 *manifestaties” genoemd.*

3
4 Sommige therapieën hebben een bewezen gunstig effect op alle mogelijke uitingen van PsA,
5 maar er zijn ook therapieën die alleen effectief zijn bij specifieke uitingen. Daarom is het aan
6 te raden om de keuze van therapie bij een patiënt met PsA af te stemmen — teneinde de
7 meest effectieve therapie voor te schrijven en de uitingen bij de individuele patiënt in
8 overweging te nemen — tussen dermatoloog en reumatoloog.

10 **Aanbevelingen**⁹⁻¹²

- Wees, bij patiënten met psoriasis, alert op tekenen van arthritis psoriatica (PsA), zoals spontane aanhoudende pijn, zwelling of stijfheid van een of meerdere gewrichten en nabijgelegen ligamenten en pezen of chronische rugklachten die ten minste drie maanden dagelijks aanwezig zijn en ontstaan zijn voor het vijfenveertigste levensjaar.
- Verwijs patiënten met een verdenking op PsA naar de reumatoloog
- Werk samen met een reumatoloog bij het kiezen van de optimale therapie en bij het evalueren van de effectiviteit van de therapie indien een patiënt zowel psoriasis als PsA heeft.

Behandeling van arthritis (door reumatoloog)

- Behandel met een conventioneel systemisch immunosuppressivum (bij voorkeur MTX) indien onvoldoende respons op NSAID's/glucocorticosteroid-injecties of indien er ongunstige prognostische factoren aanwezig zijn (polyarthritis, dactylitis, nagel psoriasis, verhoogd acute fase reactie (CRP/BSE), of erosieve veranderingen).
- Behandel patiënten die onvoldoende reageren op behandeling met ten minste één conventioneel systemisch immunosuppressivum, met een biologic als monotherapie of in combinatie met een conventioneel systemisch immunosuppressivum.

Behandeling van axiale betrokkenheid (door reumatoloog)

- Medicamenteuze behandeling bestaat primair uit NSAID's. Bij onvoldoende respons op NSAID's worden biologics aanbevolen. Conventionele systemische immunosuppressiva zijn niet effectief, maar deze middelen kunnen uiteraard wel voor andere uitingen (e.g. psoriasis, arthritis) worden gegeven als er sprake is co-morbide axiale betrokkenheid.

11

12 **Methode**

13 Deze module is gebaseerd op de vorige EDF-richtlijn(en).^{13,14} De EDF-werkgroep heeft in de
14 laatste herziening een bestaande systematische review en meta-analyse (zie '[aanleiding](#)' in de
15 inleiding) gebruikt en bijgewerkt. Details hiervan zijn te vinden in het bijlagendocument
16 (bijlage 4: evidence synthese).

17 **Overwegingen**

18 Medicamenteuze behandelingen in de reumatologie worden gewoonlijk gecategoriseerd als
19 NSAID's (bijv. naproxen), conventionele systemische immunosuppressiva (in de
20 reumatologische literatuur (cs)DMARDs genoemd; bijv. methotrexaat, sulfasalazine), small
21 molecule inhibitors (bijv. apremilast, JAK-kinase-remmers) en biologics (bijvoorbeeld TNF-
22 alfa-blokkers, IL-17A-blokkers en IL-23p19 blokkers).

1 Het is goed om te realiseren dat de primaire uitkomstmaat van trials binnen PsA bijna altijd
2 het “arthritis” domein betreft.¹⁵ Daarom is er relatief veel kennis beschikbaar over de
3 behandeling van arthritis, maar minder kennis over de behandeling van andere
4 ziektedomeinen, zoals axiale betrokkenheid. De aanbeveling dat een conventioneel
5 systemisch immunosuppressivum (e.g. MTX) ineffectief is voor axiale betrokkenheid komt
6 voort uit studies verricht in patiënten met axiale spondyloarthritis, waarvan een deel ook
7 psoriasis heeft. Het is aannemelijk dat een conventioneel systemisch immunosuppressivum
8 ook binnen de populatie psoriasispatiënten met axiale betrokkenheid geen gunstig effect zal
9 hebben op de axiale betrokkenheid.

10 ‘Head to head’ studies met een directe vergelijking tussen de verschillende groepen of
11 tussen de afzonderlijke geneesmiddelen zijn beperkt beschikbaar. Indirecte vergelijkingen,
12 zoals netwerk meta-analyses, zijn beperkt door het lage aantal studies voor arthritis psoriatica.

13 De rol van NSAID’s is meestal een eerste stap ter verlichting van symptomen van arthritis
14 psoriatica bij patiënten met milde en niet-erosieve arthritis. Behandeling met NSAID’s moet
15 worden beperkt tot de laagste vereiste dosering voor de kortst mogelijke periode.¹⁶

16 MTX wordt als eerste keuze conventioneel systemisch immunosuppressivum aanbevolen
17 voor artritiden m.u.v. axiale betrokkenheid, rekening houdend met het ‘label’ (=geregistreerde
18 indicatie), de gunstige werkzaamheid op zowel psoriasis als arthritis, het veiligheidsprofiel en
19 de beschikbare langdurige ervaring met de behandeling van reumatische
20 gewrichtsaandoeningen.¹⁶

21 TNF-alfa-blokkers zijn de langst in gebruik zijnde biologics voor PsA. Momenteel is in de
22 Nederlandse situatie er met name om die reden een voorkeur voor TNF-alfa-blokkers boven
23 IL-12/23-, IL-17-blokkers of IL-23-blokkers. Meer gegevens zijn nog wel wenselijk met
24 betrekking tot lange termijn werkzaamheid en veiligheid van nieuwere biologics en ook
25 kosten kunnen een overweging zijn bij keuze van therapie. De behandeling met een
26 biologics kan als monotherapie of in combinatie met een conventioneel systemisch
27 immunosuppressivum worden gegeven.

28 *Andere behandelopties*

29 Aangezien apremilast minder werkzaam is dan biologics, wordt dit specifieke middel
30 aangeraden voor patiënten met PsA die een inadequate reactie op ten minste één
31 conventioneel systemisch immunosuppressivum hebben, maar bij wie de behandeling met
32 biologics niet is aangewezen. Lokale injectie van glucocorticosteroïden kan worden geven
33 voor arthritis of dactylitis. Het gebruik van systemische glucocorticosteroïden wordt niet zonder
34 meer aanbevolen. Indien systemische glucocorticosteroïden worden gegeven dienen ze met
35 voorzichtigheid in de laagste effectieve dosis te worden gebruikt.¹⁶ Het afbouwen van
36 glucocorticosteroïden moet, indien mogelijk, langzaam en stapsgewijs gebeuren.

37 *Wensen en voorkeuren patiënten*

38 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
39 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

40 Omdat veel mensen met psoriasis ook arthritis psoriatica ontwikkelen is aandacht voor deze
41 comorbiditeit belangrijk. Snelle signalering van arthritis psoriatica zal bijdragen aan snellere
42 diagnose en passende behandeling. Bespreek de eventuele signalen/symptomen ook met
43 patiënten die (nog) geen arthritis psoriatica hebben ontwikkeld.

44

45

1 Referenties

- 2 1. Coates LC, Aslam T, Al Balushi F, Burden a D, Burden-Teh E, et al. Comparison of
3 three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST
4 study). *Br J Dermatol.* 2013 Apr;168(4):802–7.
- 5 2. Coates LC, Savage L, Waxman R, Moverley AR, Worthington S, Helliwell PS.
6 Comparison of screening questionnaires to identify psoriatic arthritis in a primary-care
7 population: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2016 Sep;175(3):542–8.
- 8 3. Mease PJ, Palmer JB, Hur P, Strober BE, Lebwohl M, Karki C, et al. Utilization of the
9 validated Psoriasis Epidemiology Screening Tool to identify signs and symptoms of
10 psoriatic arthritis among those with psoriasis: a cross-sectional analysis from the US-
11 based Corrona Psoriasis Registry. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2019 May
12 5;33(5):886-92.
- 13 4. Karreman MC, Weel AEAM, van der Ven M, Vis M, Tchetverikov I, Nijsten TEC, et al.
14 Prevalence of Psoriatic Arthritis in Primary Care Patients With Psoriasis. *Arthritis*
15 *Rheumatol.* 2016 Apr;68(4):924–31
- 16 5. Karreman MC, Weel AEAM, van der Ven M, Vis M, Tchetverikov I, Nijsten TEC, et al.
17 Performance of screening tools for psoriatic arthritis: a cross-sectional study in
18 primary care. *Rheumatology.* 2017 Apr 1;56(4):597-602.
- 19 6. Leijten EF, Sigurdsson V, Wenink M, Radstake TR. Screening for psoriatic arthritis
20 using the Psoriasis Epidemiology Screening Tool questionnaire: examining the
21 optimal cut-off. *Br J Dermatol.* 2017 May;176(5):1357-1359.
- 22 7. Urruticoechea-Arana A, Benavent D, León F, Almodovar R, Belinchón I, de la Cueva
23 P, Fernández-Carballido C, Loza E, Gratacós J; Cribado Working Group. Psoriatic
24 arthritis screening: A systematic literature review and experts' recommendations.
25 *PLoS One.* 2021 Mar 15;16(3):e0248571.
- 26 8. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et alEULAR recommendations for the
27 management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update*Annals*
28 *of the Rheumatic Diseases* 2020;79:700-712.
- 29 9. Elmamoun M, Chandran V. Role of Methotrexate in the Management of Psoriatic
30 Arthritis. *Drugs* 2018; 78: 611-9.
- 31 10. McInnes IB, Nash P, Ritchlin C et al. Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative
32 effectiveness versus licensed biologicals/apremilast: a network meta-analysis.
33 *Journal of comparative effectiveness research* 2018; 7: 1107-23.
- 34 11. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F et al. A head-to-head comparison of the efficacy
35 and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naive patients with active
36 psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial.
37 *Annals of the rheumatic diseases* 2020; 79: 123-31.
- 38 12. Nash P, McInnes IB, Mease PJ et al. Secukinumab Versus Adalimumab for Psoriatic
39 Arthritis: Comparative Effectiveness up to 48 Weeks Using a Matching-Adjusted
40 Indirect Comparison. *Rheumatology and therapy* 2018; 5: 99-122.
- 41 13. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic
42 treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with
43 EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology :*
44 *JEADV* 2015; 29: 2277-94.
- 45 14. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G et al. European S3-Guideline on the systemic
46 treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in
47 cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology*
48 *and Venereology: JEADV* 2017; 31: 1951-63.
- 49 15. Dressler C, Eisert L, Pham PA, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments in
50 psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation. *Journal*

- 1 of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2019; 33: 1249-
2 60.
- 3 16. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during
4 pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal
5 serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Annals of the rheumatic*
6 *diseases* 2009; 68: 1793-4.
- 7 17. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C et al. European League Against Rheumatism
8 recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological
9 therapies. *Annals of the rheumatic diseases* 2012; 71: 4-12.
- 10

3.2. Inflammatoire darmaandoeningen

Uitgangsvraag

Hoe moeten psoriasispatiënten worden behandeld als ze ook bekend zijn met een inflammatoire darmziekte (Morbus Crohn of colitis ulcerosa)?

Inleiding

Er is een significante associatie tussen psoriasis en inflammatoire darmaandoeningen (IBD). Dit heeft waarschijnlijk te maken met een overlap in de pathofysiologie en genetische achtergrond van deze aandoeningen. Patiënten met psoriasis hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van zowel Morbus Crohn (MC) als Colitis Ulcerosa (CU) (relatief risico van respectievelijk 2.51 en 1.71).¹ Daarnaast kunnen TNF-alfa-blokkers, veelgebruikte biologics bij IBD, ook psoriatische huidafwijkingen geven.²⁻⁵ Deze twee vormen zijn lastig uit elkaar te houden en het is hoe dan ook verstandig om patiënten met psoriasis of met verdenking op TNF-alfa-blokker geïnduceerde psoriatische afwijkingen die ook bekend zijn met IBD multidisciplinair te benaderen, in nauwe samenwerking met de MDL-arts.

Aanbevelingen

- Overleg met een MDL-arts bij het voorschrijven van systemische therapie bij psoriasispatiënten die ook bekend zijn met een inflammatoire darmziekte.
- Behandel patiënten met psoriasis en een inflammatoire darmziekte bij voorkeur **niet** met IL-17-blokkers
- Behandeling van psoriasis en een inflammatoire darmziekte:
 - **Ziekte van Crohn:**
Behandel met TNF-alfa-blokkers (infliximab, adalimumab, certolizumab), ustekinumab of MTX. *NB: certolizumab is in Nederland niet geregistreerd voor Morbus Crohn, in enkele andere landen wel.*
 - **Colitis ulcerosa:**
Behandel met TNF-alfa-blokkers (infliximab, adalimumab, golimumab) en ustekinumab.
 - **Acute ernstige colitis ulcerosa:**
Inductietherapie met CsA is een optie (kan net als infliximab gegeven worden als rescue therapie bij actieve ernstige colitis ulcerosa ter voorkoming van een colectomie). CsA wordt niet gebruikt als onderhoudstherapie bij IBD.

Methode

De literatuur en de goedkeuringsstatus van psoriasis therapieën voor morbus Crohn en colitis ulcerosa werden bestudeerd. Bestaande richtlijnen werden geraadpleegd.^{6,10-11}

Overwegingen

Vanwege hun intestinale bijwerkingenprofiel met een relatief frequente inductie van buikpijn, dunne ontlasting en diarree, mag dimethylfumaraat niet worden gebruikt bij patiënten met inflammatoire darmziekte. Ernstige gastro-intestinale aandoeningen zijn een contra-indicatie voor Fumaderm® en Skilarence®.

1 MTX is geregistreerd voor Morbus Crohn (in parenterale vorm, meestal d.m.v. s.c. injecties).
2 Het is niet effectief voor de behandeling van colitis ulcerosa, maar er zijn geen aanwijzingen
3 voor verslechtering hiervan indien het middel voor een andere indicatie wordt ingezet.

4 De werkgroep adviseert om terughoudend te zijn met het voorschrijven van acitretine voor de
5 behandeling van patiënten met psoriasis én een inflammatoire darmziekte. Acitretine kan
6 een optie zijn voor patiënten met psoriasis en inflammatoire darmaandoeningen en is
7 gebruikt bij de behandeling van patiënten met inflammatoire darmziekte die psoriatische
8 laesies (inclusief gevallen van zogenaamde paradoxale psoriasis) ontwikkelden tijdens
9 behandeling met TNF-alfa-blokkers.⁷ Het effect van acitretine bij patiënten met alleen IBD is
10 overigens niet bekend en aangezien gastro-intestinale bijwerkingen vaak (1-10%)
11 voorkomen is hierbij enige terughoudendheid geboden.

12 CsA kan, net als infliximab gegeven worden als rescue therapie bij actieve ernstige colitis
13 ulcerosa ter voorkoming van colectomie. Voor colitis ulcerosa wordt CsA in principe niet als
14 langdurige onderhoudsbehandeling voorgeschreven en is Infliximab effectiever t.o.v. CsA
15 m.b.t. het behouden van remissie. In orale vorm wordt CsA slechts gebruikt als overbrugging
16 naar thiopurine onderhoudstherapie en heeft het geen rol in de onderhoudsbehandeling van
17 colitis ulcerosa.²³

18 Remming van PDE4 met apremilast heeft positieve effecten laten zien in een fase 2-
19 onderzoek bij ulcerosa colitis.²²

20 Ustekinumab, adalimumab en infliximab zijn daarentegen allemaal gerichte therapieën die
21 niet alleen zijn goedgekeurd voor de behandeling van psoriasis, maar ook voor Morbus
22 Crohn en colitis ulcerosa. Certolizumab is in de Europese Unie niet geregistreerd voor
23 Morbus Crohn, maar wel in Zwitserland en de Verenigde Staten. Klinische effectiviteit voor
24 Morbus Crohn is in meerdere studies beschreven, echter mucosale heling zou matig zijn en
25 het middel lijkt derhalve minder effectief voor de behandeling van Morbus Crohn dan
26 bijvoorbeeld infliximab en adalimumab. Etanercept faalde in klinische onderzoeken bij
27 Morbus Crohn.¹⁷ Er loopt een fase II / III klinische studie voor de IL-23p19-blokkers

28 guselkumab en risankizumab bij Morbus Crohn en colitis ulcerosa. Met risankizumab zijn de
29 klinische resultaten wat betreft inductie en langetermijneffect positief bij patiënten met
30 Morbus Crohn.^{16,18} Deze resultaten worden ondersteund door immunologische bevindingen
31 in het darmslijmvlies van patiënten met Morbus Crohn gedurende behandeling met
32 risankizumab.¹⁹ Er zijn meerdere case-reports gepubliceerd over succesvol gebruik van
33 guselkumab bij patiënten met morbus Crohn.^{20,21} Daarbij laten klinische en endoscopische
34 resultaten van de fase II studie met guselkumab positieve resultaten zien.²⁴

35 De IL-17A-blokker secukinumab en de IL-17RA-blokker brodalumab hebben gefaald in
36 onderzoeken bij Morbus Crohn, waarbij sommige patiënten tijdens de behandeling zelfs een
37 verslechtering van hun ziekte ervaarden.^{9,14} Er zijn tevens gevallen beschreven waarbij
38 mensen tijdens de behandeling van psoriasis met een IL-17-blokker Morbus Crohn of colitis
39 ulcerosa ontwikkelden. De waargenomen frequentie is echter laag, en het is momenteel
40 onduidelijk of het percentage hoger is dan het percentage dat wordt verwacht bij een
41 psoriasispopulatie.¹⁵ Bij twijfel over het gebruik van een IL-17-blokker bij patiënten met IBD
42 en psoriasis kan overlegd worden met een MDL-arts. In een recente samenvatting van de
43 veiligheidsaspecten van secukinumab bij psoriasis, die naar voren kwamen bij klinische
44 onderzoeken, was het aantal gebeurtenissen per 100 patiëntjaren blootstelling aan
45 secukinumab 0,05 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,02-0,1) voor Morbus Crohn (ongeveer
46 één geval per 2000 patiënten die gedurende één jaar worden behandeld) en 0,1 (0,07-0,2)
47 voor colitis ulcerosa (ongeveer één geval per 1000 patiënten die gedurende één jaar worden
48 behandeld).⁸

1 De bijsluiter van bimekizumab, secukinumab en ixekizumab bevat een waarschuwing met
2 betrekking tot het gebruik van deze geneesmiddelen bij patiënten met inflammatoire
3 darmaandoeningen en actieve Morbus Crohn is een contra-indicatie voor het gebruik van
4 brodalumab.

5

6

1 Referenties

- 2 1. Yun Fu, Cheng-Han Lee, Ching- ChiChi Association of psoriasis with inflammatory
3 Bowel Disease: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Dermatol* 2018 Dec
4 1;154(12):1417-1423
- 5 2. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, et al. Psoriasis associated with anti-tumour
6 necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of
7 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1318-27.
- 8 3. Boehncke WH and Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386: 983–994.
- 9 4. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the
10 management and treatment of psoriasis with awareness and attention to
11 comorbidities. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1073–1113.
- 12 5. Mylonas A and Conrad C. Psoriasis: classical vs. paradoxical. The yin-yang of TNF
13 and type I interferon. *Front Immunol* 2018; 9: 2746.
- 14 6. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of
15 systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *Journal of the*
16 *European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2019; 33: 464-83.
- 17 7. Melo FJ, Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or
18 psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review.
19 *International journal of dermatology* 2018; 57: 1521-32.
- 20 8. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB et al. Long-term safety of secukinumab in patients
21 with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing
22 spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data.
23 *Arthritis research & therapy* 2019; 21: 111.
- 24 9. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A
25 monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of
26 a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012; 61: 1693-700.
- 27 10. Nast A, Amelunxen L, Augustin M et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis
28 vulgaris, update - Short version part 2 - Special patient populations and treatment
29 situations. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the*
30 *German Society of Dermatology : JDDG* 2018; 16: 806-13.
- 31 11. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the
32 management and treatment of psoriasis with awareness and attention to
33 comorbidities. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1073-113.
- 34 12. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schafer I.
35 Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *The British journal of*
36 *dermatology* 2010; 162: 633-6.
- 37 13. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related
38 prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta*
39 *dermatovenereologica* 2010; 90: 147-51.
- 40 14. Targan SR, Feagan B, Vermeire S et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-
41 Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe
42 Crohn's Disease. *The American journal of gastroenterology* 2016; 111: 1599-607.
- 43 15. Armstrong A, Paul C, Puig L et al. Safety of Ixekizumab Treatment for up to 5 Years
44 in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from Greater Than
45 17,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatology and therapy* 2019.
- 46 16. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G et al. Induction therapy with the selective
47 interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's
48 disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2017;
49 389: 1699-709.

- 1 17. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW et al. Management of psoriasis in patients
2 with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis
3 Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 383-94.
- 4 18. Feagan BG, Panes J, Ferrante M et al. Risankizumab in patients with moderate to
5 severe Crohn's disease: an open-label extension study. *The lancet. Gastroenterology*
6 & hepatology 2018; 3: 671-80.
- 7 19. Visvanathan S, Baum P, Salas A et al. Selective IL-23 Inhibition by Risankizumab
8 Modulates the Molecular Profile in the Colon and Ileum of Patients With Active
9 Crohn's Disease: Results From a Randomised Phase II Biopsy Sub-study. *Journal of*
10 *Crohn's & colitis* 2018; 12: 1170-9.20.
- 11 20. Grossberg LB. A Case Report of Successful Treatment of Crohn's Disease and
12 Psoriasis With Guselkumab. *Inflammatory bowel diseases* 2019; 25: e84.
- 13 21. Berman HS, Villa NM, Shi VY, Hsiao JL. Guselkumab in the treatment of concomitant
14 hidradenitis suppurativa, psoriasis, and Crohn's disease. *The Journal of*
15 *dermatological treatment* 2019: 1-3.
- 16 22. Danese S, Neurath M, Kopon A et al. OP006 Apremilast for active ulcerative colitis: a
17 phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled induction study. *Journal of*
18 *Crohn's and Colitis* 2018; 12: S004-S.
- 19 23. Laharie D, Bourreille A, Branche J et al. Long-term outcome of patients with
20 steroidrefractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut* 2018; 67:
21 237-43.
- 22 24. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, et al. Guselkumab for the treatment of
23 Crohn's disease: induction results from the phase 2 GALAXI-1 study.
24 *Gastroenterology*. 2022;162(6):1650-1664.

25

26

3.3. Kanker

Uitgangsvraag

Hoe moeten psoriasispatiënten met maligniteiten in de voorgeschiedenis dan wel een actuele maligniteit worden behandeld?

Inleiding

Psoriasis wordt gerelateerd aan een verhoogde mortaliteit door vele aandoeningen, waaronder een verhoogd risico op een maligniteit. Het is onduidelijk of dit komt door de ziekte zelf, of dat het wordt beïnvloed door leefstijlfactoren (voornamelijk alcohol en roken). Ook de behandeling van psoriasis met immunosuppressieve medicatie kan invloed hebben op een actuele maligniteit, dan wel een maligniteit in de voorgeschiedenis. Aandacht hiervoor vooraf en tijdens de behandeling is daarom van belang. De dermatoloog en de huisarts hebben beiden een rol in een veilige en verantwoorde toepassing, uiteraard in samenspraak met de patiënt.

Aanbevelingen

- Overleg bij psoriasispatiënten met een actuele maligniteit of een maligniteit in de voorgeschiedenis waarvoor nog follow-up, met de desbetreffende behandelaar alvorens te starten of door te gaan met immunosuppressiva om zo, samen met de patiënt, tot een geïnformeerd, weloverwogen beslissing te komen
- Houd met het 'samen beslissen' tijdens het starten van een behandeling rekening met de ziektelast van psoriasis en het risico op verergeren dan wel een recidief van een maligniteit (pre-maligne vs. laag risico vs. hoog risico).
- Overweeg het gebruik van apremilast of biologics bij psoriasispatiënten met een actuele maligniteit of een maligniteit in de voorgeschiedenis waarbij nog sprake is van een follow-up bij een behandelaar (*ondanks het gebrek aan ervaring op de lange termijn op basis van pathofysiologische aspecten*). Let wel, elke patiënt moet besproken worden met de behandelaar alvorens te starten of continueren met bovenstaande therapie.
- Gebruik CsA bij voorkeur **niet** bij psoriasispatiënten met niet-melanoom huidkanker in de voorgeschiedenis.

Methode

Deze module is gebaseerd op de vorige EDF-richtlijn(en).^{13,14} De EDF-werkgroep heeft in de meest recente herziening een systematische search uitgevoerd. Details hiervan zijn te vinden in het bijlagendocument (bijlage 4: evidence synthese).

Overwegingen

Theoretisch kunnen immunosuppressiva als behandeling voor psoriasis het beloop van een maligne aandoening beïnvloeden. Daarbij is de veiligheid van het gebruik ervan in deze context onduidelijk.

In de klinische praktijk gaan verschillende scenario's gepaard met verschillende risico's en is de oplossing niet altijd hetzelfde voor elk middel. Patiënten kunnen zich presenteren met voorstadia van maligniteiten (zoals cervicale dysplasie, colonpoliepen of Barrett-slokdarm), maligniteiten met een laag risico (non-melanoma skin cancer (NMSC), kanker met een lange

1 periode van geen recidief, meestal gedefinieerd als meer dan 5 jaar) of kanker met een hoog
2 risico, wanneer er bijvoorbeeld sprake is van een actieve maligne proces, of een recente
3 agressieve maligniteit.

4 Beschikbaar bewijs om clinici in deze situaties te ondersteunen in afwegingen is schaars.
5 Patiënten met actieve maligniteiten zijn uitgesloten van gerandomiseerde klinische
6 onderzoeken, dus RCT's zullen geen valide antwoorden geven.

7 Informatie over patiënten met kanker in de voorgeschiedenis kan alleen komen uit
8 observationele studies. Deze studies zijn minder valide, aangezien ze vaak worden
9 beïnvloed door 'confounding by indication'.

10 Er zijn technieken die kunnen helpen bij het beheersen van dit type confounder, maar voor
11 dit soort analyses zijn grote aantallen patiënten nodig die moeilijk te verkrijgen zijn. Door dit
12 power probleem worden resultaten meestal weergegeven voor verschillende maligniteiten
13 samen en ook voor verschillende geneesmiddelen samen.

14 Algeheel risico op kanker bij psoriasis

15 Psoriasis wordt gerelateerd aan een verhoogde mortaliteit door vele aandoeningen,
16 waaronder een verhoogd risico op kanker. Het is onduidelijk of dit komt door de ziekte zelf, of
17 dat het wordt beïnvloed door leefstijlfactoren (voornamelijk alcohol en roken) of
18 (doorgemaakte) psoriasis behandeling(en).⁴

19 Een recente systematic review en meta-analyse van 112 observationele cohortstudies van
20 patiënten met psoriasis en artritis psoriatica lieten een licht verhoogde associatie zien met
21 verschillende soorten kanker zien, in het bijzonder maligniteiten uitgaande van keratinocyten
22 en lymfoom.⁵ Causaliteit is vrijwel onmogelijk aan te tonen, maar niet uit te sluiten.

23 Associatie van therapie en incidentele kanker bij psoriasis en andere inflammatoire ziekten

24 In enkele studies is het mogelijk verband tussen het gebruik van systemische therapieën
25 voor psoriasis en de incidentie van maligniteiten (bij patiënten zonder voorgeschiedenis van
26 kanker) onderzocht. Een systematic review van RCT's en observationele studies naar het
27 risico op kanker bij psoriasispatiënten die met biologics werden behandeld, liet een verhoogd
28 risico zien op NMSC bij die patiënten die worden behandeld met TNF-alfa-blokkers. In de
29 geïnccludeerde onderzoeken was er echter geen correctie voor belangrijke confounders zoals
30 eerdere lichttherapie. Gegevens over andere kankers laten geen verhoogd risico zien
31 gerelateerd aan blootstelling aan geneesmiddelen. De onderzoeken hebben echter
32 waarschijnlijk te weinig power om het risico van individuele kankersoorten vast te stellen.⁶ Er
33 werd geen verhoogd risico op maligniteit bij patiënten met psoriasis en artritis psoriatica bij
34 gebruik van biologics in vergelijking met andere systemische therapieën gevonden.⁵

35
36 Er zijn ook enkele onderzoeken verricht die het risico op maligniteit beschrijven dat
37 geassocieerd is met systemische therapie voor andere inflammatoire aandoeningen,
38 voornamelijk reumatoïde artritis, andere reumatische aandoeningen en inflammatoire
39 darmaandoeningen. De resultaten van deze studies kunnen niet direct worden
40 geëxtrapoleerd naar psoriasispatiënten, aangezien psoriasispatiënten minder
41 immunosuppressiva krijgen (m.n. corticosteroïden) en het om andere inflammatoire
42 aandoeningen gaat.⁷

43
44 De meeste onderzoeken vonden geen verband tussen blootstelling aan TNF-alfa-blokkers en
45 risico op kanker bij reumatoïde artritis en PsA.⁸ Luo et al analyseerden de gegevens uit
46 negen cohorten. Zij beschreven een verhoogd risico op kanker bij patiënten met PsA die
47 behandeld waren met conventionele systemische immunosuppressiva, terwijl dat niet was

1 gesignaleerd bij patiënten die biologics kregen. Deze toename was echter te wijten aan
2 NMSC en de geïncludeerde onderzoeken hielden geen rekening met eerdere lichttherapie
3 (mn PUVA).⁹ SmPC's van TNF-alfa-blokkers bevatten informatie over het risico op lymfoom
4 en/of leukemie. Dit zijn echter zeldzame gebeurtenissen en gegevens die deze associatie
5 ondersteunen zijn tegenstrijdig. Tot dusver is geen verband tussen TNF-alfa-blokkers en
6 lymfomen en/of leukemie aangetoond voor psoriasispatiënten.⁶

7
8 Risico op terugkeer van kanker bij patiënten die zijn blootgesteld aan systemische therapie
9 voor psoriasis

10 Met betrekking tot patiënten met premaligne aandoeningen (gegevens alleen beschikbaar
11 voor cervicale dysplasie), is er een studie die gebruik maakte van routinegegevens van
12 vrouwen met reumatoïde artritis. In deze studie werd beschreven dat het gebruik van
13 biologics geassocieerd was met een verhoogd, maar statistisch niet significant, risico op
14 hooggradige cervicale dysplasie of cervixcarcinoom in vergelijking met conventionele
15 systemische immunosuppressiva.¹⁰ Aan de andere kant werd in een review bij 238 vrouwen
16 met reumatoïde artritis en een voorgeschiedenis van cervixcarcinoom in situ, geen genitale
17 kanker waargenomen in de met TNF-alfa-blokkers behandelde groep gedurende een
18 mediane follow-up van 5,2 jaar vergeleken met twee gevallen van genitale kanker in de met
19 conventionele systemische immunosuppressiva behandelde groep tijdens een mediane
20 follow-up van 3,9 jaar.¹¹

21
22 Een systematische review over het risico op het optreden van nieuwe kanker of recidief van
23 kanker bij patiënten die tevens werden behandeld met TNF-alfa-blokkers in vergelijking met
24 niet-biologische DMARDs, leverde negen onderzoeken op met 11679 patiënten. Geen van
25 deze studies betroffen psoriasis. De uitkomstmaten waren heterogeen, met veel studies
26 gericht op het voorkomen van NMSC. Over het algemeen werd geen verhoogd risico van
27 een recidief gevonden bij patiënten behandeld met TNF-alfa-blokkers vergeleken met
28 conventionele systemische immunosuppressiva.¹²

29
30 Een retrospectieve studie, gebaseerd op data van patiënten met reumatoïde artritis en
31 inflammatoire darmaandoening en een eerdere NMSC, beschreven een verhoogd risico op
32 een tweede NMSC bij patiënten behandeld met MTX. Dit risico nam toe bij langere
33 blootstelling. Het gebruik van TNF-alfa-blokkers ging meestal in een subgroep (patiënten met
34 reumatoïde artritis en gelijktijdig gebruik van MTX) ook gepaard met een verhoogd risico.¹³

35
36 Een andere systematische review analyseerde het risico op een recidief van kanker bij
37 patiënten met immuungemedieerde ziekten die worden blootgesteld aan immunosuppressiva
38 Er werden 16 observationele studies met 11702 deelnemers na de diagnose “kanker” en
39 1698 nieuwe of recidieven van kanker geïncludeerd. Slechts één zeer kleine studie, die niet
40 bijdroeg aan de uiteindelijke analyse, was gericht op psoriasispatiënten. Over het algemeen
41 waren de percentages van een kankerrecidief vergelijkbaar onder patiënten met TNF-alfa-
42 blokkers, immuunmodulerende therapie of geen immunosuppressiva, maar hoger onder
43 patiënten die een combinatie van immunosuppressiva kregen.¹⁴

44
45 Franse richtlijnen hebben het risico op kanker in verband met systemische therapieën
46 beoordeeld. CsA is in verband gebracht met een verhoogd risico op kanker; aanbevolen
47 wordt deze behandeling te vermijden.³ *Zie voor meer details de module inzake CsA in deze*
48 *richtlijn*. Bewijs op basis van grotere patiënten cohorten gedurende lange perioden op het
49 risico op het ontstaan van kanker door de nieuwere geneesmiddelen zoals IL 17-blokkers, IL
50 23-blokkers en apremilast is nog steeds erg schaars.³

1 Vanuit theoretisch oogpunt heeft acitretine een lagere werkzaamheid, maar mogelijk ook het
2 laagste risico bij deze patiënten. Hoewel het bewijs niet sterk is, lijkt er geen verschil in risico
3 te zijn met MTX en TNF-alfa-blokkers, behalve een mogelijke verhoging van het risico op
4 NMSC voor MTX.³ PUVA wordt in verband gebracht met huidkanker, maar niet met andere
5 vormen van kanker.

6

7 Wensen en voorkeuren patiënten

8 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
9 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

10 Voor veel patiënten met psoriasis heeft de zon een gunstige invloed op hun klachten van
11 psoriasis. Het is echter belangrijk dat ze regelmatig worden geïnformeerd over de kansen op
12 huidkanker, het belang van het vermijden van overmatige zonblootstelling en gebruik van
13 zonnebrandcrèmes. Spreek hier regelmatig over.

14

15

1 Referenties

- 2 1. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic
3 treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with
4 EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* :
5 *JEADV* 2015; 29: 2277-94.
- 6 2. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G et al. European S3-Guideline on the systemic
7 treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in
8 cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology*
9 *and Venereology: JEADV* 2017; 31: 1951-63.
- 10 3. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of
11 systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *Journal of the*
12 *European Academy of Dermatology and Venereology* : *JEADV* 2019; 33: 464-83.
- 13 4. Dhana A, Yen H, Yen H, Cho E. All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: A
14 systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1332-43.
- 15 5. Vaengebjerger S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, Incidence, and Risk of
16 Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and
17 Meta-analysis. *JAMA dermatology* 2020.
- 18 6. Peleva E, Exton LS, Kelley K, Kleyn CE, Mason KJ, Smith CH. Risk of cancer in
19 patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *The British journal*
20 *of dermatology* 2018; 178: 103-13.
- 21 7. Garcia-Doval I, Hernandez MV, Vanaclocha F, Sellas A, de la Cueva P, Montero D.
22 Should tumour necrosis factor antagonist safety information be applied from patients
23 with rheumatoid arthritis to psoriasis? Rates of serious adverse events in the
24 prospective rheumatoid arthritis BIOBADASER and psoriasis BIOBADADERM
25 cohorts. *The British journal of dermatology* 2017; 176: 643-9.
- 26 8. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M et al. The British Society for Rheumatology biologic
27 DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology* 2019; 58: e3-e42.
- 28 9. Luo X, Deng C, Fei Y et al. Malignancy development risk in psoriatic arthritis patients
29 undergoing treatment: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis*
30 *and rheumatism* 2019; 48: 626-31.
- 31 10. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J et al. Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
32 and Risk of High-Grade Cervical Dysplasia and Cervical Cancer in Rheumatoid
33 Arthritis: A Cohort Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2016; 68: 2106-13.
- 34 11. Mercer LK, Low AS, Galloway JB et al. Anti-TNF therapy in women with rheumatoid
35 arthritis with a history of carcinoma in situ of the cervix. *Annals of the rheumatic*
36 *diseases* 2013; 72: 143-4.
- 37 12. Micic D, Komaki Y, Alavanja A, Rubin DT, Sakuraba A. Risk of Cancer Recurrence
38 Among Individuals Exposed to Antitumor Necrosis Factor Therapy: A Systematic
39 Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of clinical*
40 *gastroenterology* 2019; 53: e1-e11.
- 41 13. Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer
42 Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients With
43 a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA*
44 *dermatology* 2016; 152: 164-72.
- 45 14. Shelton E, Laharie D, Scott FI et al. Cancer Recurrence Following Immune-
46 Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic
47 Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 151: 97-109.e4

3.4. Depressie en suïcidaliteit

Uitgangsvraag

Hoe moeten psoriasispatiënten met een depressie en/of suïcidegedachten in de voorgeschiedenis worden behandeld?

Inleiding

Hoewel er aanwijzingen zijn dat psoriasis en depressieve symptomen elkaar over en weer negatief beïnvloeden, is de relatie tussen psoriasis en suïcidaliteit minder duidelijk. In deze module wordt gekeken naar de relatie tussen de systemische behandelingen bij psoriasis aan de ene kant en veranderingen in depressieve symptomen en suïcidegedachten aan de andere kant.

Aanbevelingen

- Wees alert op tekenen van angst en depressie bij patiënten met psoriasis. Verwijs bij vermoeden van een depressie of angststoornis naar de huisarts of de psychiater/psycholoog.
- Controleer op symptomen van depressie en/of suïcidegedachten en/of angst tijdens systemische behandelingen voor psoriasis bij mensen met een voorgeschiedenis hiervan. Overleg met een psychiater bij vermoeden van een recidive depressie of angststoornis.
- Schrijf geen apremilast voor aan psoriasispatiënten met (een voorgeschiedenis van) een depressie en/of suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag. Overleg met een psychiater indien een alternatief niet mogelijk is. Staak de behandeling bij het ontwikkelen of verergeren van deze symptomen.
- Weeg de voordelen en risico's van een behandeling met brodalumab af bij patiënten met (een voorgeschiedenis) een depressie en/of suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zorgvuldig af. Overleg zo nodig met een psychiater indien een alternatief niet mogelijk is. Staak de behandeling bij het ontwikkelen of verergeren van deze symptomen.

Methode

Deze module is gebaseerd op de vorige EDF-richtlijn(en).^{1,2} De EDF-werkgroep heeft een systematische search gedaan. Details hiervan zijn te vinden in het bijlagendocument (bijlage 4: evidence synthese). De werkgroep heeft informatie uit de meest recente SmPC-teksten van apremilast en brodalumab gebruikt wegens relevante recente aanpassingen.

Overwegingen

Psoriasis wordt in verband gebracht met een hoger risico op psychiatrische comorbiditeit, waaronder angst en depressie, terwijl het verband met suïcidegedachten en suïcide minder duidelijk is.³⁻⁷ In het algemeen verbeteren interventies die effectief zijn bij psoriasis ook de bijbehorende symptomen van depressie. Klinische onderzoeken met adalimumab, etanercept, ustekinumab, ixekizumab, guselkumab, risankizumab of dimethylfumaraat voor de behandeling van psoriasis hebben aangetoond dat al deze anti-inflammatoire geneesmiddelen niet alleen de psoriasis symptomen verbeteren, maar ook symptomen van depressie.^{6,9-13,30} In een head-to-head-onderzoek werd guselkumab geassocieerd met een sterkere verbetering in symptomen van depressie dan adalimumab.¹¹ In een prospectieve, longitudinale registratiestudie bleek een behandeling met een biologic de grootste

1 verbetering bij de symptomen van depressie te geven, gevolgd door conventionele
2 systemische therapie en lichttherapie.^{3,14} Bij elkaar genomen suggereren deze gegevens dat
3 hoe effectiever de interventie voor psoriasis, hoe groter het voordeel voor de mentale
4 gezondheid. Of het algehele gunstige effect op depressieve symptomen echter direct is of
5 indirect (door verbetering van psoriasis en daarmee de stemming) is niet duidelijk.

6 Verder moet nog opgemerkt worden dat er bij ernstige depressies en bipolaire depressies
7 sprake kan zijn van lithium additie.¹⁵ Lithium kan in zeldzame gevallen ($\geq 1/1000$ tot
8 $<1/10.000$) leiden tot (verergeren van) psoriasis. In deze gevallen is het raadzaam om met
9 de behandelend psychiater te overleggen of het lithium gestaakt kan worden.

10 Systemische behandelingen voor psoriasis met speciale aandacht voor een mogelijk
11 verhoogd risico op depressie, suïcidegedachten en daadwerkelijke suïcide worden hieronder
12 besproken:

13 Acitretine

14 Acitretine wordt in sommige case reports geassocieerd met depressie.¹⁶⁻¹⁷ Echter, recentere
15 reviews van de literatuur concluderen dat, op enkele gevallen van depressie en
16 suïcidegedachten na, er geen overtuigend bewijs is voor een verband tussen acitretine en
17 depressie / suïcidaliteit.¹⁸⁻¹⁹ Een review van retinoïden (inclusief acitretine en isotretinoïne)
18 uitgevoerd door EMA 's Pharmacovigilance Risk Assessment Commissie in 2018²⁰
19 concludeerde dat er geen duidelijke toename van het risico op neuropsychiatrische
20 stoornissen was bij mensen die orale retinoïden gebruiken in vergelijking met degenen die
21 dat niet deden. De EMA besloot echter een waarschuwing op te nemen in de
22 productinformatie voor orale retinoïden over het mogelijke risico, aangezien volgens de
23 Commissie ernstige huidaandoeningen het risico op psychiatrische stoornissen zelf doet
24 toenemen.²¹ Op basis van het bovenstaande is er volgens de richtlijnwerkgroep onvoldoende
25 bewijs om het gebruik van acitretine bij patiënten met stemmingsstoornissen af te raden,
26 maar, zoals bij alle systemische therapieën, moeten klinici monitoren op
27 stemmingswisselingen aangezien mensen met psoriasis een verhoogd risico lopen op angst
28 en depressie.

29 Brodalumab

30 In twee van de drie fase III-onderzoeken naar de werkzaamheid en veiligheid van
31 brodalumab bij patiënten met psoriasis vulgaris (AMAGINE 1-3) werden verschillende
32 gevallen van suïcide gemeld (twee patiënten in elk van onderzoeken 1 en 2)²²⁻²³. In een
33 expertmeeting (2019) waarin deze gevallen van suïcide werden besproken concludeerde
34 men het volgende:²⁴ verdere evaluatie van de suïcides door de Columbia Classification
35 Algorithm of Suicide Assessment Review Board bevestigde slechts drie gevallen als suïcide.
36 Ze hadden allemaal onderliggende psychiatrische stoornissen of stressfactoren en alle drie
37 suïcides vonden plaats in één centrum. Anderzijds namen symptomen van zowel depressie
38 als angst significant af tijdens de behandeling met brodalumab.²³

39 Door de EMA werden de gerapporteerde suïcidegedachten en suïcidaal gedrag, inclusief
40 geslaagde suïcides bij patiënten die met brodalumab werden behandeld, geanalyseerd. Er
41 werd vastgesteld dat een causaal verband tussen behandeling met brodalumab en verhoogd
42 risico op suïcidegedachten en suïcidaal gedrag niet kan worden vastgesteld, en de
43 waarschuwing hieromtrent is in 2022 uit de SmPC verwijderd. In de [SmPC](#) wordt nog wel
44 aanbevolen dat de risico's en voordelen van de behandeling met brodalumab zorgvuldig
45 worden afgewogen bij patiënten met een depressie en/of suïcidegedachten in de
46 voorgeschiedenis. Patiënten, zorgverleners en families dienen alert te zijn op het ontstaan of
47 verergeren van depressie, suïcidegedachten, angstgevoelens of andere
48 stemmingswisselingen en zij moeten contact opnemen met hun zorgverlener als dergelijke

1 gebeurtenissen zich voordoen. Als een patiënt lijdt aan nieuwe of verslechterende
2 symptomen van depressie en/of suïcidegedachten of suïcidaal gedrag, wordt aanbevolen om
3 de behandeling met brodalumab te staken.²⁵

4 Apremilast

5 Resultaten van twee fase III-onderzoeken met patiënten met matige tot ernstige psoriasis
6 (ESTEEM 1 en ESTEEM 2) met open-label verlenging tot vier jaar, toonde aan dat door de
7 patiënt gemelde depressie optrad bij 1,4% van de patiënten die werden behandeld met
8 apremilast en bij 0,5% van degenen die een placebo kregen. De incidentie van depressie
9 nam in de loop van de tijd niet toe. Er was één suïcidepoging, en geen geslaagde suïcides
10 tijdens de behandeling met apremilast.²⁷ Vergelijkbare resultaten werden behaald in een
11 open-label vervolgonderzoek (voor maximaal vier jaar) van drie fase III-onderzoeken bij
12 patiënten met artritis psoriatica (PsA); 1,2% bij patiënten behandeld met apremilast en 0,8%
13 bij patiënten met placebo. Er waren twee suïcidepogingen en geen geslaagde suïcides
14 tijdens gebruik van apremilast.²⁶ Op basis van postmarketingervaring, waaronder vijf
15 gevallen van geslaagde suïcide, werd nieuwe veiligheidsinformatie voor apremilast
16 gepubliceerd door Celgene in overeenstemming met het European Medicines Agency (EMA)
17 en de Health Products Regulatory Authority in 2016.²⁸ Hierin werd gesteld dat klinische
18 onderzoeken en postmarketingervaring wezen op een oorzakelijk verband tussen
19 suïcidegedachten en suïcidaal gedrag bij het gebruik van apremilast. De samenvatting van
20 de productkenmerken en de bijsluiter voor apremilast zijn bijgewerkt met een waarschuwing
21 over depressie (vaak voorkomende bijwerking ($\geq 1/100$ tot $<1/10$)) en suïcidaal gedrag en
22 suïcidegedachten (zeldzame bijwerking ($\geq 1 / 1.000$ tot $<1/100$)).²⁹ Er werd aanbevolen de
23 risico's en voordelen van het starten of voortzetten van de behandeling met apremilast
24 zorgvuldig te beoordelen bij patiënten met eerdere of bestaande psychiatrische symptomen
25 of bij gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die mogelijk psychiatrische
26 stoornissen veroorzaken. Verder werd aanbevolen om de behandeling met apremilast te
27 staken bij patiënten die lijden aan nieuwe of verslechterende psychiatrische stoornissen, of
28 die suïcidegedachten hebben of een suïcidepoging hebben ondernomen.

29 Wensen en voorkeuren patiënten

30 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
31 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

32 De impact van de hoeveelheid/ernst, locatie, zichtbaarheid, en het ontstaan van de eerste
33 plekken, is voor veel patiënten verschillend. Ook de zoektocht naar de juiste passende
34 behandeling is voor veel patiënten een last. Bespreek regelmatig de impact van psoriasis op
35 de kwaliteit van leven en de impact op het psychische welbevinden, om ergere
36 psychologische klachten, zoals depressie te voorkomen. Schakel daar waar nodig – in
37 overleg met de patiënt – hulp in.

38

1 Referenties

- 2 1. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic
3 treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with
4 EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology :
5 JEADV 2015; 29: 2277-94.
- 6 2. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G et al. European S3-Guideline on the systemic
7 treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in
8 cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology
9 and Venereology: JEADV 2017; 31: 1951-63.
- 10 3. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the
11 management and treatment of psoriasis with awareness and attention to
12 comorbidities. J Am Acad Dermatol 2019; 80: 1073-113.
- 13 4. Cohen BE, Martires KJ, Ho RS. Psoriasis and the Risk of Depression in the US
14 Population: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2012. JAMA
15 dermatology 2016; 152: 73-9.
- 16 5. Egeberg A, Thyssen JP, Wu JJ, Skov L. Risk of first-time and recurrent depression in
17 patients with psoriasis: a population-based cohort study. The British journal of
18 dermatology 2019; 180: 116-21.
- 19 6. Fleming P, Roubille C, Richer V et al. Effect of biologicals on depressive symptoms in
20 patients with psoriasis: a systematic review. Journal of the European Academy of
21 Dermatology and Venereology : JEADV 2015; 29: 1063-70.
- 22 7. Tribo MJ, Turroja M, Castano-Vinyals G et al. Patients with Moderate to Severe
23 Psoriasis Associate with Higher Risk of Depression and Anxiety Symptoms: Results
24 of a Multivariate Study of 300 Spanish Individuals with Psoriasis. Acta
25 dermatovenereologica 2019; 99: 417-22.
- 26 8. Abbott R, Whear R, Nikolaou V et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy in
27 chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on
28 depression and anxiety. J Psychosom Res 2015; 79: 175-84.
- 29 9. Carrascosa JM, Rebollo F, Gomez S, De-la-Cueva P. Effects of etanercept on the
30 patient-perceived results (PROs) in patients with moderate-to-severe plaque
31 psoriasis: systematic review of the literature and meta-analysis. The Journal of
32 dermatological treatment 2018; 29: 806-11.
- 33 10. Gordon KB, Armstrong AW, Han C et al. Anxiety and depression in patients with
34 moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after
35 treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE 2
36 study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV
37 2018; 32: 1940-9.
- 38 11. Griffiths CEM, Fava M, Miller AH et al. Impact of Ixekizumab Treatment on
39 Depressive Symptoms and Systemic Inflammation in Patients with Moderate-to-
40 Severe Psoriasis: An Integrated Analysis of Three Phase 3 Clinical Studies.
41 Psychother Psychosom 2017; 86: 260-7.
- 42 12. Schmieder A, Poppe M, Hametner C et al. Impact of fumaric acid esters on
43 cardiovascular risk factors and depression in psoriasis: a prospective pilot study.
44 Archives of dermatological research 2015; 307: 413-24.
- 45 13. Kim SJ, Park MY, Pak K et al. Improvement of depressive symptoms in patients with
46 moderate-to-severe psoriasis treated with ustekinumab: an open label trial validated
47 using beck depression inventory, Hamilton depression rating scale measures and
48 (18)fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET). The Journal of
49 dermatological treatment 2018; 29: 761-8.

- 1 14. Strober B, Gooderham M, de Jong E et al. Depressive symptoms, depression, and
2 the effect of biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment
3 and Registry (PSOLAR). *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 70-80.
- 4 15. Multidisciplinaire Richtlijn Depressie. 3e Revisie 2013. Versie 1.0. Trimbos Instituut.
- 5 16. Arican O, Sasmaz S, Ozbulut O. Increased suicidal tendency in a case of psoriasis
6 vulgaris under acitretin treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology
7 and Venereology : JEADV* 2006; 20: 464-5.
- 8 17. Henderson CA, Highet AS. Depression induced by etretinate. *Bmj* 1989; 298: 964.
- 9 18. Hayes J, Koo J. Depression and acitretin: a true association or a class labeling?
10 *Journal of drugs in dermatology : JDD* 2011; 10: 409-12.
- 11 19. Starling J, 3rd, Koo J. Evidence based or theoretical concern? Pseudotumor cerebri
12 and depression as acitretin side effects. *Journal of drugs in dermatology : JDD* 2005;
13 4: 690- 6.
- 14 20. European Medicines Agency. Retinoid-containing medicinal products. In. 2018.
- 15 21. European Medicines Agency. Acitretin SmPC and Patient Leaflet. In: The electronic
16 medicines compendium. Last updated 22 Oct 2019.
- 17 22. Lebwohl M, Strober B, Menter A et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with
18 Ustekinumab in Psoriasis. *New Engl J Med* 2015; 373: 1318-28.
- 19 23. Papp KA, Reich K, Paul C et al. A prospective phase III, randomized, double-blind,
20 placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque
21 psoriasis. *The British journal of dermatology* 2016; 175: 273-86.
- 22 24. Beck KM, Koo J. Brodalumab for the treatment of plaque psoriasis: up-to-date. *Expert
23 Opin Biol Ther* 2019; 19: 287-92.
- 24 25. European Medicines Agency. Kyntheum – EPAR – Product Information - Last
25 updated 10/01/2023.
- 26 26. Crowley J, Thaci D, Joly P et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in
27 patients with psoriasis: Pooled safety analysis for \geq 156 weeks from 2 phase 3,
28 randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 310-
29 7 e1.
- 30 27. Kavanaugh A, Gladman DD, Edwards CJ et al. Long-term experience with apremilast
31 in patients with psoriatic arthritis: 5-year results from a PALACE 1-3 pooled analysis.
32 *Arthritis research & therapy* 2019; 21: 118.
- 33 28. European Medicines Agency. Otezla (apremilast): New important advice regarding
34 suicidal ideation and behaviour. In: Celgene Europe Limited. 2016.
- 35 29. European Medicines Agency. Otezla SmPC and Patient Leaflet. In: The electronic
36 medicines compendium. Last updated 10 Sep 2019.
- 37 30. Augustin et al. Effect of Risankizumab on Patient-Reported Outcomes in Moderate to
38 Severe Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2020 Dec; 156(12): 1–10.

39

40

3.5. Diabetes Mellitus

Uitgangsvraag

Wat zijn aandachtspunten voor de behandeling met systemische therapieën bij psoriasispatiënten met diabetes mellitus?

Inleiding

Psoriasis kan gepaard gaan met verschillende comorbiditeiten, zoals artritis psoriatica, overgewicht, diabetes mellitus type 2, Morbus Crohn, hypertensie, leveraandoeningen (niet-alcoholische leververvetting, hepatobiliair carcinoom), en een verhoogd risico op hart- en vaataandoeningen.⁴ De precieze relatie tussen psoriasis en deze comorbiditeiten is niet geheel opgehelderd. Er wordt gedacht dat deze aandoeningen chronische systemische inflammatie als gedeelde noemer hebben, echter de precieze causale relatie is onduidelijk.² Desalniettemin komen bovenstaande comorbiditeiten voor bij psoriasispatiënten, en dient er aandacht te zijn voor het optreden hiervan. Comorbiditeiten kunnen implicaties hebben voor de keuze van de behandeling, bijvoorbeeld omdat comorbiditeiten gelden als risicofactor voor het optreden van bijwerkingen.

Diabetes mellitus type 2 wordt gekenmerkt door onvoldoende insulinesecretie door bètaceldisfunctie in de alveesklier en door insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel. Dit laatste is bekend als het insulineresistentiesyndroom of metabool syndroom, een cluster van metabole en hemodynamische afwijkingen met als kenmerken centrale adipositas, hypertensie, (licht) verhoogde bloedglucose- en insulineaarden, en verhoogde triglyceridenwaarden en verlaagde HDL-cholesterolwaarden.³

In deze module wordt de invloed van systemische behandelingen van psoriasis op diabetes mellitus en/of metabool syndroom en vice versa beschreven.

Aanbevelingen

- Diabetes mellitus is geen absolute contra-indicatie voor systemische behandelingen voor psoriasis, echter:
 - Overweeg om CsA of MTX **niet** te gebruiken als behandeling bij patiënten met diabetes en/of kenmerken van het metabool syndroom.
 - Overweeg om acitretine **niet** te gebruiken als behandeling bij patiënten met dyslipidemie en/of diabetes mellitus.

Methode

Er is door de EDF-werkgroep een systematische review uitgevoerd in september 2019. Details hiervan zijn te vinden in het bijlagendocument (bijlage 4: evidence synthese). Er werden geen studies over acitretine, apremilast, brodalumab, dimethylfumaraat, guselkumab, ixekizumab, risankizumab, en tildrakizumab gevonden die resultaten gerelateerd aan diabetes mellitus beschreven. Hieronder volgt een samenvatting van de resultaten.

Overwegingen

Bij on-label voorschrijven is geen enkele psoriasis behandeling absoluut gecontra-indiceerd in het geval van diabetes.

1 Psoriasis en diabetes mellitus

2 Matige tot ernstige psoriasis kan gepaard gaan met onder andere diabetes mellitus type 2,
3 obesitas, dyslipidemie, niet-alcoholische leververvetting en metabool syndroom.⁴ Wat betreft
4 diabetes bevestigden verschillende meta-analyses de associatie tussen psoriasis en
5 diabetes.¹ In de meta-analyse⁴ werden 27 observationele studies geïnccludeerd, waarvan vijf
6 studies de incidentie van diabetes evalueerden. Deze studies vonden dat psoriasis een odds
7 ratio (OR) had van 1,59 (95% BI, 1,38-1,83) voor het optreden van diabetes. De gepoolde
8 OR was 1,53 (95% BI, 1,16-2,04) voor milde psoriasis en 1,97 (95% BI, 1,48-2,62) voor
9 ernstige psoriasis. Een cohortstudie van 14.158 volwassenen met psoriasis bevestigde dat
10 het risico op diabetes bij psoriasispatiënten correleert met de ernst van psoriasis.⁷ De
11 associatie tussen psoriasis en diabetes zou verklaard kunnen worden door een
12 gemeenschappelijke genetische achtergrond, insulineresistentie, en ongezonde leefstijl
13 (verhoogde voedselconsumptie en immobiele leefstijl), die voorkomen bij patiënten met
14 psoriasis.⁸ Bovendien hebben patiënten met matige-ernstige psoriasis vaker obesitas⁹
15 Obesitas is op zichzelf een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van diabetes type 2.¹

16 In een nieuwe richtlijnherziening van deze richtlijn zal aandacht besteed worden aan het
17 formuleren van aanbevelingen omtrent niet-farmacologische interventies.

18 Methotrexaat

19 Kortdurende behandeling met MTX heeft geen negatief effect te hebben op
20 koolhydraatmetabolisme bij patiënten met psoriasis of artritis psoriatica.¹⁰⁻¹² MTX zou echter
21 met voorzichtigheid moeten worden gebruikt in het geval van diabetes en met name
22 obesitas, vanwege het verhoogde risico op leverfibrose bij langdurige gebruik en wanneer de
23 cumulatieve dosis hoger is dan 1,5gr. Diabetes mellitus is een risicofactor voor het optreden
24 van hepatotoxiciteit, evenals een geschiedenis van of bestaande leverziekte, verhoogde
25 leverenzymen, (voorgeschiedenis van) alcoholmisbruik, antecedenten van erfelijke
26 leveraandoening, persisterende stijging van leverenzymenwaarden, een geschiedenis van
27 gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen of chemicaliën en een langdurig gebruik van
28 methotrexaat.¹³⁻¹⁴

29 Ciclosporine

30 CsA kan insulineresistentie vergroten, en kan interfereren met het vetzuurmetabolisme, dat
31 weer kan leiden tot dyslipidemie en een stijging van het serum urinezuur.¹⁵ In een
32 prospectieve cohortstudie o.b.v. het Psocare-register werd gevonden dat CsA geassocieerd
33 was met een significant risico op het ontwikkelen van diabetes na 1 jaar behandeling.¹⁵
34 Calcineurineremmers, zoals tacrolimus en CsA, waren ook geassocieerd met een hoger
35 risico op nieuw optredende diabetes bij ontvangers van transplantaten.¹⁶ Het diabetogene
36 effect van CsA zou verklaard kunnen worden door remming van insulinesecretie door
37 pancreascellen¹⁷, een effect dat mogelijk nog relevanter is bij obese patiënten.

38 Diabetische nefropathie kan de klaring van systemische behandelingen voor psoriasis,
39 waaronder MTX en CsA, negatief beïnvloeden.²⁹⁻³⁰ CsA moet daarom met voorzichtigheid
40 worden gegeven aan patiënten met diabetes mellitus en een verminderde klaring (e.g.
41 verhoogde serumkreatinine concentratie).³¹

42 Acitretine

43 Het effect van acitretine op insulineresistentie is niet duidelijk vastgesteld.

44 Retinoïden zouden bij diabetespatiënten de glucosetolerantie kunnen veranderen.
45 Bloedsuikerspiegels moeten derhalve aan het begin van de behandelingsperiode vaker dan
46 gewoonlijk worden gecontroleerd.

1 In het geval van een hyperlipidemie, moeten serumlipiden frequent worden gecontroleerd en
2 indien noodzakelijk, acitretine worden gestopt. Let op: het gecombineerd gebruik van
3 lipidenverlagende middelen (bijvoorbeeld gemfibrozil of statines) zou geassocieerd zijn met
4 een verhoogd risico op myotoxiciteit.

5 Dimethylfumaraat

6 Er zijn geen aanwijzingen dat dimethylfumaraat insulineresistentie zou kunnen beïnvloeden.
7 Bovendien is diabetes geen contra-indicatie voor het gebruik van dimethylfumaraat volgens
8 het label [SmPC].

9 Apremilast

10 Er zijn geen aanwijzingen dat apremilast insulineresistentie zou kunnen beïnvloeden.
11 Bovendien is diabetes geen contra-indicatie voor het gebruik van apremilast volgens het
12 label [SmPC].

13 TNF-alfa-blokkers

14 Studies naar de effecten van TNF-alfa-blokkade op de glucosehuishouding bij patiënten met
15 psoriasis en/of PsA waren zeer beperkt in aantal en gaven tegenstrijdige resultaten. De
16 Homeostase Model Assessment (HOMA) en de kwantitatieve Insulin Sensitivity Check Index
17 (QUICKI) zijn twee veelgebruikte niet-invasieve surrogaatmarkers voor insulineresistentie,
18 gebruikt in de volgende onderzoeken. Een observationele studie bij 62 patiënten met
19 chronische inflammatoire reumatische aandoeningen, van wie 18 patiënten met PsA,
20 vertoonde geen significante verbetering van glucosehomeostase tijdens de eerste zes
21 maanden van behandeling met TNF-alfa-blokkers.¹⁹ Een prospectieve studie in een cohort
22 van 210 PsA-patiënten die werden behandeld met adalimumab (n = 70), etanercept (n = 70)
23 of MTX (n = 70) vond dat patiënten die TNF-alfa-blokkers hadden ontvangen significante
24 verbeteringen in glucosespiegels en andere kenmerken van metabool syndroom hadden,
25 vergeleken met patiënten die behandeld waren met MTX.²⁰ De effecten van TNF-alfa-
26 blokkers op insulinegevoeligheid / -resistentie bij patiënten met psoriasis waren tegenstrijdig.
27 In een kleine gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij 12 psoriasispatiënten met een hoog
28 risico op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 kon geen significant effect van een
29 twee weken durende behandeling met etanercept worden aangetoond op insulinesecretie en
30 gevoeligheid.²¹ Er werden geen significante veranderingen in insulinegevoeligheid of niveaus
31 van nuchtere bloedglucose waarden waargenomen in een onderzoek bij psoriasispatiënten
32 na twaalf weken behandeling met adalimumab.²² Daarentegen werd in twee verschillende
33 onderzoeken waarin respectievelijk negen en 89 patiënten met psoriasis vulgaris waren
34 behandeld met etanercept een verbetering gezien in insulinegevoeligheid.²³⁻²⁵ Overige TNF-
35 alfa-blokkers (etanercept, infliximab) lijken ook de insulinegevoeligheid te verbeteren bij
36 psoriasispatiënten met en zonder diabetes.²⁵⁻²⁶

37 Etanercept had geen invloed op de glucose regulatie bij diabetespatiënten in de PRISTINE-
38 trial.²⁸

39 Klinisch significante dyslipidemie is zelden gemeld bij patiënten die werden behandeld met
40 TNF-alfa-blokkers.¹⁸

41 Secukinumab

42 Een gepoolde analyse van gegevens van gerandomiseerde fase III-studies over
43 secukinumab toonde een neutraal effect op nuchtere plasmaglucose, lipidenparameters en
44 leverenzymen. Bij patiënten met nuchtere plasmaglucosewaarden > 6,9 mmol/L op baseline
45 (diagnostisch criterium voor diabetes) werd bij behandeling met secukinumab een trend naar
46 normalisering van de nuchtere glucoseconcentratie gezien vergeleken met
47 placebobehandeling gedurende de eerste 12 weken.²⁷

- 1 Ustekinumab
- 2 Psoriasispatiënten die ook diabetes hadden, vertoonden een lagere respons op
- 3 secukinumab (n = 867) en ustekinumab (n = 318) (gepoolde fase III-gegevens van de
- 4 FIXURE-, ERASURE- en CLEAR-trials).³²
- 5

1 Referenties

- 2 1. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the
3 management and treatment of psoriasis with awareness and attention to
4 comorbidities. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1073-113.
- 5 2. Budu-Aggrey A, Brumpton B, Tyrrell J, Watkins S, Modalsli EH, Celis-Morales C,
6 Ferguson LD, Vie GÅ, Palmer T, Fritsche LG, Løset M, Nielsen JB, Zhou W, Tsoi LC,
7 Wood AR, Jones SE, Beaumont R, Saunes M, Romundstad PR, Siebert S, McInnes
8 IB, Elder JT, Davey Smith G, Frayling TM, Åsvold BO, Brown SJ, Sattar N,
9 Paternoster L. Evidence of a causal relationship between body mass index and
10 psoriasis: A mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2019 Jan
11 31;16(1):e1002739.
- 12 3. NHG standaard diabetes mellitus type 2, www.nhg.org, geraadpleegd op 29-10-2021
- 13 4. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes
14 mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology* 2013; 149: 84-
15 91.
- 16 5. Mamizadeh M, Tardeh Z, Azami M. The association between psoriasis and diabetes
17 mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolic syndrome*
18 2019; 13: 1405-12.
- 19 6. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, Gonzalez-Lara L et al. Psoriasis, psoriatic arthritis
20 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *The British*
21 *journal of dermatology* 2013; 169: 783-93.
- 22 7. Lee MS, Lin RY, Lai MS. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity
23 of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based
24 cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 691-8.
- 25 8. Dregan A, Charlton J, Chowienczyk P, Gulliford MC. Chronic inflammatory disorders
26 and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a
27 populationbased cohort study. *Circulation* 2014; 130: 837-44.
- 28 9. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and
29 obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr*
30 *Diabetes* 2012; 2.
- 31 10. Dehpouri T, Rokni GR, Narenjbon NA et al. Evaluation of the glycemic effect of
32 methotrexate in psoriatic arthritis patients with metabolic syndrome: A pilot study.
33 *Dermatology reports* 2019; 11: 7965.
- 34 11. Owczarczyk-Saczonek A, Drozdowski M, Maciejewska-Radomska A, Choszcz D,
35 Placek W. The effect of subcutaneous methotrexate on markers of metabolic
36 syndrome in psoriatic patients - preliminary report. *Postepy dermatologii i alergologii*
37 2018; 35: 53- 9.
- 38 12. Wu JJ, Liu L, Asgari MM et al. Initiation of TNF inhibitor therapy and change in
39 physiologic measures in psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology*
40 *and Venereology : JEADV* 2014; 28: 1380-7.
- 41 13. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A et al. Psoriasis patients with diabetes type 2
42 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*
43 2007; 46: 1111-8.
- 44 14. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A et al. Special Article: 2018 American College of
45 Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic
46 Arthritis. *Arthritis care & research* 2019; 71: 2-29.
- 47 15. Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S et al. Metabolic abnormalities associated with
48 initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare
49 Registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology :*
50 *JEADV* 2013; 27: 30-41.

- 1 16. Cotovio P, Neves M, Rodrigues L et al. New-onset diabetes after transplantation:
2 assessment of risk factors and clinical outcomes. *Transplant Proc* 2013; 45: 1079-83.
- 3 17. Sato T, Inagaki A, Uchida K et al. Diabetes mellitus after transplant: relationship to
4 pretransplant glucose metabolism and tacrolimus or cyclosporine A-based therapy.
5 *Transplantation* 2003; 76: 1320-6.
- 6 18. Lestre S, Diamantino F, Veloso L, Fidalgo A, Ferreira A. Effects of etanercept
7 treatment on lipid profile in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis:
8 a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 916-20.
- 9 19. da Silva BS, Bonfa E, de Moraes JC et al. Effects of anti-TNF therapy on glucose
10 metabolism in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile
11 idiopathic arthritis. *Biologicals : journal of the International Association of Biological
12 Standardization* 2010; 38: 567-9.
- 13 20. Costa L, Caso F, Atteno M et al. Impact of 24-month treatment with etanercept,
14 adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210
15 psoriatic arthritis patients. *Clinical rheumatology* 2014; 33: 833-9.
- 16 21. Martinez-Abundis E, Reynoso-von Drateln C, Hernandez-Salazar E, Gonzalez-Ortiz
17 M. Effect of etanercept on insulin secretion and insulin sensitivity in a randomized trial
18 with psoriatic patients at risk for developing type 2 diabetes mellitus. *Archives of
19 dermatological research* 2007; 299: 461-5.
- 20 22. Kofoed K, Clemmensen A, Mikkelsen UR, Simonsen L, Andersen O, Gniadecki R.
21 Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on body composition and insulin
22 sensitivity in patients with psoriasis. *Archives of dermatology* 2012; 148: 1089-91.
- 23 23. Campanati A, Ganzetti G, Di Sario A et al. The effect of etanercept on hepatic fibrosis
24 risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and
25 psoriasis. *Journal of gastroenterology* 2013; 48: 839-46.
- 26 24. Marra M, Campanati A, Testa R et al. Effect of etanercept on insulin sensitivity in nine
27 patients with psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20: 731-6.
- 28 25. Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R et al. Anti-TNF-alpha therapy improves insulin
29 sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study.
30 *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2015;
31 29: 1325-30.
- 32 26. Al-Mutairi N, Shabaan D. Effects of tumor necrosis factor alpha inhibitors extend
33 beyond psoriasis: insulin sensitivity in psoriasis patients with type 2 diabetes mellitus.
34 *Cutis* 2016; 97: 235-41.
- 35 27. Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, Reinhardt M. Effects of secukinumab on
36 metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *Journal of the European
37 Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2019.
- 38 28. Koenig AS, Szumski A, Pedersen R, Robertson D. Impact of Etanercept Therapy on
39 Glycemic Control in a Cohort of Psoriatic Patients: The PRISTINE Trial. In. 2010.
- 40 29. Balato N, Patrino C, Napolitano M, Patri A, Ayala F, Scarpa R. Managing moderate-
41 tosevere psoriasis in the elderly. *Drugs & aging* 2014; 31: 233-8.
- 42 30. Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PM, Bos JD. A systematic review of five systemic
43 treatments for severe psoriasis. *The British journal of dermatology* 1997; 137: 943-9.
- 44 31. Hong JR, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Risk factors for increased serum creatinine
45 level in patients with psoriasis treated with cyclosporine in a real-world practice.
46 *Dermatologic therapy* 2019; 32: e12875.
- 47 32. Pinter A, Gerdes S, Papavassilis C, Reinhardt M. Characterization of responder
48 groups to secukinumab treatment in moderate to severe plaque psoriasis. *The
49 Journal of dermatological treatment* 2019: 1-7.

50

3.6. Ischemische hartziekte en hartfalen

Uitgangsvraag

Hoe moeten psoriasispatiënten met ischemische hartziekte en/of hartfalen worden behandeld?

Inleiding

Een belangrijk deel van patiënten met psoriasis hebben een hartziekte. Meestal is dit coronairlijden (ischemische hartziekte), soms ook hartfalen. Vaak is coronairlijden de basis van hartfalen, maar ook hypertensie en/of ritmestoornissen zijn hier ook nogal eens debet aan.

Aanbevelingen

Psoriasis en ischemische hartziekten:

- Gebruik geen CsA bij patiënten met psoriasis en ischemische hartziekten.
- Overweeg om acitretine niet te gebruiken bij patiënten met psoriasis en ischemische hartziekten.

Psoriasis en gevorderd hartfalen:

- Bespreek de keuze voor systemische therapie inzake psoriasis bij psoriasispatiënten met gevorderd hartfalen met een cardioloog.
- Gebruik geen CsA of TNF-alfa-blokkers bij patiënten met psoriasis en gevorderd hartfalen.

Methode

Deze module is gebaseerd op de vorige EDF-richtlijn(en).¹⁻² De EDF-werkgroep heeft in de laatste herziening een systematische search uitgevoerd. Details hiervan zijn te vinden in het bijlagendocument (bijlage 4: evidence synthese).

Overwegingen

Ischemische hartziekte

Patiënten met psoriasis hebben een ongeveer twee- tot drievoudig verhoogd relatief risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire gebeurtenissen zoals een hartinfarct of beroerte vergeleken met personen zonder psoriasis. Het cardiovasculaire risico lijkt samen te hangen met de ziekte-ernst. Het verband tussen psoriasis en hart- en vaatziekten wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een verhoogde prevalentie van klassieke cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met psoriasis, zoals de componenten van het metabool syndroom. Er is ook bewijs voor een onafhankelijk risico dat wordt veroorzaakt door de systemische inflammatoire aard van de ziekte.

- Besteed bij patiënten zonder een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten, aandacht aan hun cardiovasculaire risicofactoren. Overweeg dat deze patiënten leefstijladvies krijgen

1 (via de huisarts of cardioloog), waaronder het vermijden van roken, het volgen van een
2 gezond voedingspatroon, het verhogen van fysieke activiteiten en het nastreven van een
3 gezond bloeddruk met andere medicatie in overeenstemming met de huidige ESC
4 guidelines.⁵⁻⁶

5 De werkgroep is zich er van bewust dat het adviseren van leefstijladviezen en het screenen
6 op cardiovasculaire risicofactoren, waaronder diabetes mellitus, hypertensie en
7 dyslipidemie, voor alle psoriasispatiënten in de praktijk niet dikwijls wordt toegepast en dat
8 psoriasis niet als risicofactor benoemd staat in de NHG-standaarden. Bovenstaand gaat om
9 een voorlopige overweging. Er is nog een gebrek aan hard, wetenschappelijk bewijs. In een
10 nieuwe richtlijnherziening van deze richtlijn zal aandacht besteed worden aan het formuleren
11 van aanbevelingen omtrent niet-farmacologische interventies. Het kan overwogen worden op
12 bij patiënten met een verdenking op een metabool syndroom en psoriasis te screenen op
13 cardiovasculaire risicofactoren.

14 Met uitzondering van MTX zijn er geen onderzoeken verricht waarin anti-psoriasis therapie is
15 geëvalueerd als behandeling voor coronaire hartziekte. Het lijkt erop dat de vermindering van
16 de inflammatie door psoriasis een gunstig effect heeft op de cardiovasculaire comorbiditeit
17 (indirect effect), maar directe effecten van de psoriasis behandeling op atherosclerotische
18 ontsteking kunnen ook een rol spelen.

19 Meerdere onderzoeken met verschillende therapieën hebben bewijs opgeleverd voor
20 parameters van cardiovasculair risico en/of cardiovasculaire gebeurtenissen tijdens de
21 psoriasis behandeling. Uit deze onderzoeken blijkt dat MTX, TNF-alfa-blokkers (met name
22 adalimumab) en ustekinumab parameters van cardiovasculair risico verbeteren bij
23 psoriasispatiënten.

24 Terwijl in sommige experimentele modellen IL-17 in verband is gebracht met stabiliserende
25 eigenschappen van onstabiele atherosclerotische ziekte, is een behandeling met IL-17-
26 blokkers niet geassocieerd met een verhoogd aantal cardiovasculaire gebeurtenissen.
27 Bovendien leidt remming van IL-17, bijvoorbeeld met secukinumab, tot verbetering van
28 surrogaatmarkers van de endotheeldysfunctie.

29 De beschikbare gegevens omtrent IL-23p19-blokkers geven aan dat ze veilig zijn bij
30 patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit, maar informatie over mogelijke effecten op
31 cardiovasculaire risicofactoren is beperkt.

32 Behandeling met apremilast gaat bij sommige patiënten gepaard met gewichtsverlies.
33 Experimentele studies wijzen op potentieel gunstige effecten van apremilast in modellen van
34 atherosclerose. Noch klinische onderzoeksgegevens, noch observationele studies geven
35 aan dat apremilast geassocieerd is met een verhoogd risico op cardiovasculaire
36 gebeurtenissen bij psoriasispatiënten met ischemisch hartziekte of cardiovasculaire
37 risicofactoren.

38 Er zijn geen aanwijzingen dat dimethylfumaraat in verband worden gebracht met verhoogde
39 cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met ischemische hartziekte.

40 CsA kan hypertensie veroorzaken of verergeren, een aandoening die vaak voorkomt bij
41 patiënten met ischemische hartziekte, en verergering van dyslipidemie. Het metabolisme van
42 CsA kan interfereren met geneesmiddelen die worden gebruikt bij patiënten met een
43 ischemische hartziekte, zoals als bètablokkers, calciumantagonisten, ACE blokkers (bijv.
44 lisinopril) en andere RAAS antagonisten (bijv. losartan) CsA vermindert de klaring van
45 statines (veel voorgeschreven bij een verhoogd cardiovasculair risico profiel), waardoor de
46 ernstige, maar zeldzame bijwerking van rhabdomyolyse kan worden uitgelokt.

1 Acitretine heeft een zeer beperkt ontstekingsremmend vermogen en kan hyperlipidemie
2 induceren of verergeren.

3 *Samenvatting van de literatuur*

4 Matige tot ernstige psoriasis wordt in verband gebracht met verschillende cardiovasculaire
5 risico factoren waaronder obesitas, hypertensie, diabetes, dyslipidemie en metabool
6 syndroom.⁷ De ernst van psoriasis is in verband gebracht met een hogere prevalentie van
7 deze risicofactoren. Er is echter tegenstrijdig bewijs dat psoriasis geassocieerd is met
8 verhoogde cardiovasculaire gebeurtenissen en of psoriasis zelf een onafhankelijke
9 cardiovasculaire risicofactor is.⁸ Een grote cohortstudie in Rotterdam vond geen verschil in
10 het risico op ziekenhuisopnames ten gevolge van ischemische hartziekte bij patiënten met
11 psoriasis vergeleken met gemaakte controlepersonen.⁹ Het is gebleken dat patiënten met
12 zeer ernstige psoriasis een verhoogde mortaliteit hebben, maar dat ernstige psoriasis geen
13 onafhankelijke risicofactor is voor ischemische hartziekte.¹⁰ De bovengenoemde studies
14 staan in contrast met een grote en groeiende hoeveelheid literatuur die er op wijst dat
15 patiënten met ernstige psoriasis een klinisch relevant verhoogd sterfterisico hebben door
16 ischemische hartziekte. Veertien cohortstudies en meta-analyses werden kritisch
17 geëvalueerd m.b.t de omvang van het cardiovasculaire risico voor de primaire uitkomsten
18 van cardiovasculair mortaliteit, beroerte en myocardinfarct (MI).¹¹ Verhoogd risico werd
19 alleen bij individuen vastgesteld met ernstige psoriasis (gedefinieerd als noodzaak tot
20 gebruik van systemische therapie of ziekenhuisopname): de risicoverhouding ten opzichte
21 van de algemene bevolking was 1,37 (95% BI, 1,17-1,60) voor cardiovasculaire mortaliteit,
22 3,04 (95% BI 0,65-14,35) voor MI en 1,59 (95% BI, 1,34-1,89) voor beroerte. De relatieve
23 risico's van hart- en vaatziekten waren het hoogst in de jongere psoriasis populatie met
24 ernstige psoriasis (bijv. 3.10 [95% BI, 1,98-4,86] voor MI na 30 jaar), en de absolute risico's
25 waren het grootst bij oudere personen met ernstige psoriasis (bijv. 23,2 extra MI's per 10.000
26 persoonsjaren na 60 jaar).¹¹ Er werd ook een ongeveer 25% verhoogd relatief risico op hart-
27 en vaatziekten getoond bij patiënten met psoriasis, onafhankelijk van roken, obesitas en
28 hyperlipidemie.¹² De gepoolde relatieve risico's voor cardiovasculaire mortaliteit bij psoriasis
29 vergeleken met de algemene populatie was 1,15 (95% BI 1,09-1,21) bij alle patiënten met
30 psoriasis, 1,05 (95% BI 0,92-1,20) bij patiënten met milde psoriasis, en 1,38 (95% BI 1,09-
31 1,74) bij ernstige ziekte.¹² Een recente systematische review en meta-analyse geeft aan dat
32 subklinische coronaire hartziekte gediagnosticeerd met cardiale computer tomografie (CT)
33 vaker voorkomt bij patiënten met psoriasis, met een verhoogde ziektelast en een verhoogd
34 aantal hoog-risico coronaire plaques.¹³

35 Wellicht zijn er overlappende immunologische pathways bij zowel psoriasis als ischemische
36 hartziekte die aan deze associatie ten grondslag liggen ^{14,15}. Interessant daarbij is de vraag
37 of de systemische behandelingen tegen psoriasis het cardiovasculair risico beïnvloeden door
38 ontstekingsremming in het algemeen. Het is niet bekend of systemische behandelingen de
39 cardiovasculaire uitkomsten kunnen veranderen, inclusief het percentage MI. Er zijn
40 meerdere studies die de effecten van systemische behandelingen op cardiovasculaire
41 risicofactoren onderzochten, waaronder metabole parameters (bijv. serumlipiden), bloeddruk
42 of biomarkers van ontsteking en atherosclerose (bijv. C-reactief proteïne (CRP),
43 endotheeldysfunctie). Meerdere studies hebben geen significante veranderingen in metabole
44 parameters aangetoond bij patiënten die zowel PUVA als UVB-TL01 -therapie kregen.^{16,17}
45 Daarentegen verhogen systemische retinoïden (d.w.z. acitretine) gewoonlijk de
46 serumtriglyceriden en cholesterol door HDL-lipoproteïnen te verschuiven naar LDL-
47 lipoproteïnen. Evenzo kan CsA serumlipiden, plasmaglucose en bloeddruk verhogen op een
48 dosisafhankelijke wijze.^{4, 19} Therapie met MTX gaat gepaard met een verminderd risico op
49 cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met reumatoïde artritis en bij patiënten
50 met psoriasis en artritis psoriatica.²⁰⁻²³ In een longitudinale cohortstudie onder 6902 patiënten

1 met psoriasis, vond men dat behandeling met MTX geassocieerd was met een verminderd
2 risico op cardiovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met patiënten die werden behandeld
3 met andere psoriasis behandelingen, zoals CsA en retinoïden.²⁴ Behandeling met MTX
4 vermindert de dikte van de carotis intima-media (marker van arteriosclerose) bij patiënten
5 met matige tot ernstige psoriasis.²⁵ Preklinische en pilotstudies suggereren mogelijke
6 cardioprotectieve effecten van apremilast en dimethylfumaraat, maar geven geen klinisch
7 bewijs dat het cardiovasculaire risico wordt beïnvloed.^{26,57}

8 Het effect van biologics op het risico op ischemische hartziekte is onduidelijk. Van
9 behandeling met TNF-alfa-blokkers en ustekinumab is aangetoond dat ze vasculaire
10 ontsteking verminderen en systemische inflammatoire biomarkers doen afnemen.²⁹⁻³³
11 Bovendien verbetert de therapie met TNF-alfa-blokkers van atherosclerose door de dikte van
12 de intima media en de arteriële stijfheid bij patiënten met RA, spondyloarthropathieën, PsA
13 en psoriasis.³⁴⁻³⁶ Secukinumab heeft mogelijk een gunstig effect op het cardiovasculaire
14 risico bij patiënten met psoriasis door verbetering van het endotheelfunctie gemeten door
15 flow-gemedieerde dilatatie.³⁷

16 Er is tegenstrijdig bewijs over de effecten van biologics op de incidentie van cardiovasculaire
17 events bij patiënten met psoriasis. In een grote cohortstudie (25.554 psoriasispatiënten
18 werden gedurende acht jaar gevolgd op basis van gegevens over administratieve en
19 apotheekclaims van een grote Amerikaanse verzekeraar) vertoonden de patiënten op
20 systemische medicatie geen verminderd risico op MI, vergeleken met degenen die zijn
21 blootgesteld aan lichttherapie.³⁸ Een recente vergelijking van psoriasispatiënten tussen 1995
22 en 2002 gediagnosticeerd (cohort in het vroege tijdperk) en de gediagnosticeerde personen
23 tussen 2006 en 2013 (cohort van het late tijdperk), vertoonde geen enkele verandering in het
24 MI-risico ondanks toegenomen preventie van hart- en vaatziekten en de beschikbaarheid
25 van biologics.³⁹ Een meta-analyse van 22 RCTs naar IL-12/23-antistoffen en TNF-alfa-
26 blokkers die 10.183 volwassen patiënten omvatten, evalueerden de mogelijke associatie
27 tussen biologics en ernstige ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen (MACE). In
28 vergelijking met placebo was er geen significant verschil in de mate van MACE
29 waargenomen bij patiënten die anti-IL-12/IL-23-antistoffen of TNF-alfa-blokkers kregen. De
30 auteurs erkenden dat de studie mogelijk onvoldoende power had om een significant verschil
31 aan te tonen.⁴⁰ Andere studies hebben verschillende uitkomsten opgeleverd. In een grote
32 studie werd beoordeeld of patiënten met psoriasis die behandeld waren met TNF-alfa-
33 blokkers een verminderd risico hadden op MI vergeleken met degenen die met andere
34 systemische therapieën, lichttherapie of topische middelen waren behandeld.⁴¹ Dit was een
35 retrospectieve cohortstudie van 8.845 patiënten, 1.673 kregen een TNF-alfa-blokker
36 gedurende ten minste twee maanden, 2.097 kregen conventionele systemische
37 behandelingen of lichttherapie, en 5.075 kregen alleen topische behandeling. Na correctie
38 voor MI-risicofactoren, had het TNF-alfa-blokkers cohort een significant lager risico op MI
39 vergeleken met het cohort dat topicaal was behandeld (aangepaste hazard ratio, 0,50; 95%
40 BI, 0,32-0,79). Het verschil in incidentie van MI tussen TNF-alfa-blokkers en conventionele
41 systemische behandelingen of lichttherapie was niet significant.⁴¹ In een Deense studie van
42 370 patiënten met ernstige psoriasis ingeschreven in een register, was behandeling met
43 biologics (n = 693) of MTX (n = 799) geassocieerd met minder gevallen van cardiovasculaire
44 ziekte dan bij behandeling met andere behandelingen voor psoriasis.⁴² Dit is consistent met
45 een ander onderzoek, dat psoriasispatiënten die TNF-alfa-blokkers kregen, een lager risico
46 hadden op belangrijke cardiovasculaire events in vergelijking met degenen die MTX kregen.
47 Cumulatieve blootstelling aan TNF-alfa-blokkers was geassocieerd met een risicoreductie
48 van 11% voor cardiovasculaire events.⁴³ Er was wel bezorgdheid over de initiële analyses
49 die IL-12/23-blokkers koppelen aan MACE in de eerste week van therapie. Een aanvullende
50 meta-analyse van klinische onderzoeken en gegevens uit registers bij psoriasis en PsA

1 suggereren dat behandeling met biologics, waaronder TNF-alfa-blokkers (adalimumab,
2 etanercept en infliximab), IL-17A-blokkers(secukinumab en ixekizumab) of ustekinumab niet
3 geassocieerd zijn met MACE's.⁴⁴⁻⁴⁷ In een grote prospectieve Britse cohortstudie waren er
4 geen significante verschillen in het risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen tussen
5 etanercept, adalimumab, ustekinumab en MTX.⁴⁸ Evenzo werden bij 60.028 patiënten met
6 psoriasis of PsA uit meerdere Amerikaanse databases geen significant verschillen gevonden
7 in het risico van MACE's na het starten van de therapie met TNF-alfa-blokkers of
8 ustekinumab.⁴⁹

9 Hartfalen

10 Hartfalen is een klinisch syndroom dat wordt gekenmerkt door typische symptomen als
11 kortademigheid, gezwollen enkels en vermoeidheid, die gepaard kunnen gaan met
12 verhoogde veneuze druk, crepitaties en perifeer oedeem veroorzaakt door een structurele
13 en/of functionele hartafwijking, resulterend in een verminderde cardiale output in rust of
14 tijdens stress.⁵

15 Veelvoorkomende oorzaken zijn onder meer ischemische hartziekte, hypertensie,
16 atriumfibrilleren, hartklepaandoeningen en cardiomyopathieën.

17 Patiënten met een vermoedelijk of bevestigd hartfalen moeten worden doorverwezen naar
18 een cardioloog voor onderzoek en behandeling in overeenstemming met de huidige ESC
19 richtlijn.⁵⁰

20 De functionele classificatie NYHA wordt vaak gebruikt om de ernst te beschrijven van
21 symptomen en inspanningsintolerantie bij patiënten met hartfalen:

- 22 ○ Klasse I - Geen symptomen en geen beperking bij gewone lichamelijke activiteit, bijv.
23 kortademigheid tijdens het lopen, traplopen etc.
- 24 ○ Klasse II - Milde symptomen (milde kortademigheid en/of angina pectoris) en lichte
25 beperking tijdens gewone bezigheden.
- 26 ○ Klasse III - Duidelijke beperking van activiteiten als gevolg van symptomen, zelfs
27 tijdens minder dan gewone bezigheden, bijv. korte afstanden lopen (20-100 m).
28 Alleen klachtenvrij in rust.
- 29 ○ Klasse IV - Ernstige beperkingen. Symptomen zelfs in rust. Meestal bedlegerige
30 patiënten.

31 CsA kan de bloeddruk verhogen en de nierfunctie verminderen bij patiënten met psoriasis en
32 hartfalen en interfereert met veel geneesmiddelen die bij de behandeling van hartfalen
33 worden gebruikt. Bètablokkers, calciumantagonisten, ACE blokkers (bijv. lisinopril) en andere
34 RAAS antagonisten (bijv. losartan) kunnen ieder voor zich psoriasis verergeren. CsA
35 vermindert de klaring van statines, waardoor de ernstige, maar zeldzame bijwerking van
36 rhabdomyolyse kan worden uitgelokt.

37 Het gebruik van MTX, acitretine en apremilast bij patiënten met psoriasis en hartfalen lijkt,
38 afhankelijk van de onderliggende oorzaak, geen extra negatieve of positieve gevolgen te
39 hebben in vergelijking met psoriasispatiënten zonder hartfalen.

40 Er zijn aanwijzingen dat TNF-alfa-blokkers, vooral adalimumab, certolizumab pegol en
41 infliximab, gevorderd hartfalen verslechteren; beide geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd
42 bij patiënten met hartfalen NYHA klasse III/IV en moeten met voorzichtigheid worden
43 gebruikt bij patiënten met mildere vormen van hartfalen (NYHA klasse I/II). Etanercept moet
44 bij patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt met hartfalen.

1 Het gebruik van andere gerichte therapieën bij patiënten met psoriasis, met concomitant
2 hartfalen lijkt geen negatief effect te hebben, doch afhankelijk van de onderliggende oorzaak
3 inclusief infectie.

4 TNF-alfa is relevant bij hartfalen vanwege waarnemingen dat TNF-alfa een negatief inotrop
5 effect heeft en kan leiden tot fibrose, hypertrofie en cardiomyopathie in diermodellen.⁵²
6 Bovendien worden hartspecifieke TNF-alfa-niveaus gereguleerd door druk en
7 volumebelasting bij dieren en bij mensen.⁵³ Daarom werd een kleine reeks klinische
8 onderzoeken uitgevoerd met TNF-alfa-blokkers om mogelijke gunstige effecten te
9 onderzoeken bij patiënten met hartfalen. Twee grote, multicenter, gerandomiseerde,
10 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met etanercept (RENAISSANCE en
11 RECOVER^{53,54}) lieten geen verbeterde mortaliteit of verminderde ziekenhuisopnames zien
12 vanwege hartfalen. De belangrijkste bevinding van de RENAISSANCE-studie was een trend
13 naar hogere sterfte in de met etanercept behandelde proefpersonen, een punt van zorg dat
14 nog wordt versterkt door de dosis-responsrelatie.

15 De gecombineerde analyse van deze onderzoeken toonde een trend naar verhoogde
16 mortaliteit en/of ziekenhuisopnames door hartfalen in de gecombineerde tweewekelijkse/
17 driemaal-wekelijkse etanercept groep vergeleken met placebo.^{53,54} Infliximab werd
18 geëvalueerd in een fase II gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- gecontroleerde
19 pilotstudie.⁵⁵ Deze pilotstudie liet geen gunstig effect van infliximab zien t.o.v. placebo in
20 termen van werkzaamheid. Hogere doses infliximab (10 mg/kg) gingen gepaard met een
21 verhoging in zowel de overall mortaliteit als het aantal ziekenhuisopnames als gevolg van
22 hartfalen in week 28 en 54.

23 *Conclusie literatuur*

24 De resultaten van gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken met zowel
25 etanercept als infliximab suggereren een schadelijk effect van hogere doses TNF-alfa-
26 blokkers bij patiënten met NYHA klasse III of IV hartfalen. In het bijzonder was er een trend
27 naar hogere sterfte en een groter aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen. Echter, een
28 recente systematische Cochrane review, waaronder 163 gerandomiseerde controleproeven
29 met 50.010 deelnemers en 46 extensiestudies met 11.954 deelnemers, liet zien dat het
30 aantal nieuwe diagnoses van hartfalen niet statistisch significant verschilde tussen patiënten
31 die met biologics waren behandeld en patiënten met onderhoudsbehandelingen.⁵⁶ De
32 cardiovasculaire veiligheidsgegevens, geëxtraheerd uit 74 artikelen en, wat overeenkomt
33 met 77 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met TNF-alfa-blokkers, IL-12/23-,
34 anti-IL-23-, en IL-17-blokkers voor de behandeling van PsA of psoriasis, vertoonden geen
35 significant verschil in incidentie van hartfalen bij patiënten die met biologics waren behandeld
36 in vergelijking met placebo.⁴⁷ Kortom, alleen matig tot ernstig hartfalen is een punt van zorg
37 voor het starten van een TNF-alfa-blokker bij psoriasispatiënten.

38

1 Referenties

- 2 1. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic
3 treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with
4 EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology
5 :JEADV 2015; 29: 2277-94.
- 6 2. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G et al. European S3-Guideline on the systemic
7 treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in
8 cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology
9 and Venereology: JEADV 2017; 31: 1951-63.
- 10 3. Dhana A, Yen H, Yen H, Cho E. All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: A
11 systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2019; 80: 1332-43.
- 12 4. Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S et al. Metabolic abnormalities associated with
13 initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare
14 Registry. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology :
15 JEADV 2013; 27: 30-41.
- 16 5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular
17 disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European
18 Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in
19 Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited
20 experts)Developed with the special contribution of the European Association for
21 Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European heart journal 2016;
22 37: 2315-81.
- 23 6. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the
24 management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.
25 European heart journal 2020; 41: 111-88.
- 26 7. Boehncke W-H, Gladman DD, Chandran V. Cardiovascular comorbidities in psoriasis
27 and psoriatic arthritis: pathogenesis, consequences for patient management, and
28 future research agenda: a report from the GRAPPA 2009 annual meeting. J
29 Rheumatol 2011; 38: 567-71.
- 30 8. Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U et al. Underdiagnosis and undertreatment of
31 cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. J Am Acad
32 Dermatol 2012; 67: 76-85.
- 33 9. Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor
34 for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based
35 Dutch cohort. The Journal of investigative dermatology 2010; 130: 962-7.
- 36 10. Stern RS, Huibregtse A. Very severe psoriasis is associated with increased non
37 cardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. The Journal of
38 investigative dermatology 2011; 131: 1159-66.
- 39 11. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of
40 cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta
41 analysis. The Journal of investigative dermatology 2013; 133: 2340-6.
- 42 12. Gaeta M, Castelvechio S, Ricci C, Pigatto P, Pellissero G, Cappato R. Role of
43 psoriasis as independent predictor of cardiovascular disease: a meta-regression
44 analysisInternational journal of cardiology 2013; 168: 2282-8.
- 45 13. Kaiser H, Abdulla J, Henningsen KMA, Skov L, Hansen PR. Coronary Artery Disease
46 Assessed by Computed Tomography in Patients with Psoriasis: A Systematic Review
47 and Meta-Analysis. Dermatology 2019; 235: 478-87.
- 48 14. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC et al. Psoriasis and systemic inflammatory
49 diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions.
50 The Journal of investigative dermatology 2010; 130: 1785-96.

- 1 15. Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. Pathogenic mechanisms shared
2 between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci* 2010; 7: 284-9.
- 3 16. Chappe SG, Roenigk HH, Miller AJ, Beeaff DE, Tyrpin L. The effect of
4 photochemotherapy on the cardiovascular system. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 561-
5 6.
- 6 17. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI et al. From the Medical Board of the National
7 Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis
8 and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 168-77.
- 9 18. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J*
10 *Am Acad Dermatol* 1999; 41: 7.
- 11 19. Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. The
12 Cochrane database of systematic reviews 2010: CD007893.
- 13 20. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in
14 patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-7.
- 15 21. Prodanovich S, Prodanowich S, Ma F et al. Methotrexate reduces incidence of
16 vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad*
17 *Dermatol* 2005;52: 262-7.
- 18 22. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al. The effect of methotrexate on
19 cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature
20 review. *Rheumatology* 2010; 49: 295-307.
- 21 23. Roubille C, Richer V, Starnino T et al. The effects of tumour necrosis factor
22 inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on
23 cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a
24 systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases* 2015; 74:
25 4809.
- 26 24. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-
27 inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish
28 nationwide cohort. *Journal of the European Academy of Dermatology and*
29 *Venereology: JEADV* 2015; 29: 1128-34.
- 30 25. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Tercedor-Sanchez J, Arias-
31 Santiago S. Studying the effect of systemic and biological drugs on intima-media
32 thickness in patients suffering from moderate and severe psoriasis. *Journal of the*
33 *European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2018; 32: 1492-8.
- 34 26. Imam F, Al-Harbi NO, Al-Harbi MM et al. Apremilast prevent doxorubicin-induced
35 apoptosis and inflammation in heart through inhibition of oxidative stress mediated
36 activation of NF-kappaB signaling pathways. *Pharmacological reports : PR* 2018; 70
37 993-1000.
- 38 27. Wu JJ, Strober BE, Hansen PR et al. Effects of tofacitinib on cardiovascular risk
39 factors and cardiovascular outcomes based on phase III and long-term extension
40 data in patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 897-905.
- 41 28. Gladman DD, Charles-Schoeman C, McInnes IB et al. Changes in Lipid Levels and
42 Incidence of Cardiovascular Events Following Tofacitinib Treatment in Patients With
43 Psoriatic Arthritis: A Pooled Analysis Across Phase III and Long-Term Extension
44 Studies. *Arthritis care & research* 2019; 71: 1387-95.
- 45 29. Peters MJL, Watt P, Cherry L et al. Lack of effect of TNFalpha blockade therapy on
46 circulating adiponectin levels in patients with autoimmune disease: results from two
47 independent prospective studies. *Annals of the rheumatic diseases* 2010; 69: 1687-
48 90.
- 49 30. Strober B, Teller C, Yamauchi P et al. Effects of etanercept on C-reactive protein
50 levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *The British journal of dermatology* 2008; 159:
51 322-30.

- 1 31. Gisondi P, Lora V, Bonauguri C, Russo A, Lippi G, Girolomoni G. Serum chemerin is
2 increased in patients with chronic plaque psoriasis and normalizes following treatment
3 with infliximab. *The British journal of dermatology* 2013; 168: 749-55.
- 4 32. Eder L, Joshi AA, Dey AK et al. Association of Tumor Necrosis Factor Inhibitor
5 Treatment With Reduced Indices of Subclinical Atherosclerosis in Patients With
6 Psoriatic Disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2018; 70: 408-16.
- 7 33. Gelfand JM, Shin DB, Alavi A et al. A Phase IV, Randomized, Double-Blind, Placebo-
8 Controlled Crossover Study of the Effects of Ustekinumab on Vascular Inflammation
9 in Psoriasis (the VIP-U Trial). *The Journal of investigative dermatology* 2020; 140: 85-
10 93.e2.
- 11 34. Bilsborough W, Keen H, Taylor A, O'Driscoll GJ, Arnolda L, Green DJ. Anti-tumour
12 necrosis factor-alpha therapy over conventional therapy improves endothelial
13 function in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2006; 26: 1125-31.
- 14 35. Tam LS, Li EK, Shang Q et al. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated
15 with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active
16 psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Annals of the rheumatic diseases* 2011; 70:
17 705-6.
- 18 36. Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy
19 improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe
20 psoriasis: A 6-month prospective study. *The Journal of dermatology* 2016; 43:1267-
21 72.
- 22 37. von Stebut E, Reich K, Thaci D et al. Impact of Secukinumab on Endothelial
23 Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over
24 52 Weeks. *The Journal of investigative dermatology* 2019; 139: 1054-62.
- 25 38. Abuabara K, Lee H, Kimball AB. The effect of systemic psoriasis therapies on the
26 incidence of myocardial infarction: a cohort study. *The British journal of dermatology*
27 2011; 165: 1066-73.
- 28 39. Leisner MZ, Lindorff Riis J, Gniadecki R, Iversen L, Olsen M. Psoriasis and risk of
29 myocardial infarction before and during an era with biological therapy: a
30 populationbased follow-up study. *Journal of the European Academy of Dermatology*
31 *and Venereology : JEADV* 2018; 32: 2185-90.
- 32 40. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG et al. Association between biologic therapies for
33 chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized
34 controlled trials. *JAMA* 2011; 306: 864-71.
- 35 41. Wu JJ, Poon K-YT, Channual JC, Shen AY-J. Association between tumor necrosis
36 factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis.
37 *Archives of dermatology* 2012; 148: 1244-50.
- 38 42. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G et al. Cardiovascular disease event rates in patients
39 with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-
40 world cohort study. *J Intern Med* 2013; 273: 197-204.
- 41 43. Wu JJ, Guerin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event
42 risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-alpha
43 inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 81-90.
- 44 44. Reich K, Langley RG, Lebwohl M et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in
45 patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from
46 phase II and III clinical studies. *The British journal of dermatology* 2011; 164: 862-72.
- 47 45. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K et al. Long-term safety of ustekinumab in patients
48 with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *The British*
49 *journal of dermatology* 2013; 168: 844-54.
- 50 46. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of
51 biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with

- 1 psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. The
2 British journal of dermatology 2017; 176: 890-901.
- 3 47. Champs B, Degboe Y, Barnetche T, Cantagrel A, Ruysse-Witrand A, Constantin A.
4 Short-term risk of major adverse cardiovascular events or congestive heart failure in
5 patients with psoriatic arthritis or psoriasis initiating a biological therapy: a meta
6 analysis of randomised controlled trials. RMD open 2019; 5: e000763.
- 7 48. Rungapiromnan W, Mason KJ, Lunt M et al. Risk of major cardiovascular events in
8 patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study.
9 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2019.
- 10 49. Lee MP, Desai RJ, Jin Y, Brill G, Ogdie A, Kim SC. Association of Ustekinumab vs
11 TNF Inhibitor Therapy With Risk of Atrial Fibrillation and Cardiovascular Events in
12 Patients With Psoriasis or Psoriatic Arthritis. JAMA dermatology 2019; 155: 700-7.
- 13 50. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and
14 treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599-3726
- 15 51. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis
16 for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult
17 mammalian heart. The Journal of clinical investigation 1993; 92: 2303-12.
- 18 52. Torre-Amione G, Bozkurt B, Deswal A, Mann DL. An overview of tumor necrosis
19 factor alpha and the failing human heart. Current opinion in cardiology 1999; 14: 206-
20 10.
- 21 53. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor
22 necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure.
23 Circulation 1999; 99: 3224-6.
- 24 54. Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JG. Clinical trials update: RENEWAL
25 (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. European journal of heart failure
26 2002; 4:559-61.
- 27 55. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti TNFTACHFI.
28 Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric
29 monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-
30 severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure
31 (ATTACH) trial. Circulation 2003; 107: 3133-40.
- 32 56. Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Adverse effects of biologicals: a network
33 metaanalysis and Cochrane overview. The Cochrane database of systematic reviews
34 2011:CD008794.
- 35 57. Schmieder A, Poppe M, Hametner C et al. Impact of fumaric acid esters on
36 cardiovascular risk factors and depression in psoriasis: a prospective pilot study.
37 Archives of dermatological research 2015; 307: 413-24.
- 38

3.7. Verminderde nierfunctie

Uitgangsvraag

Wat zijn aandachtspunten van de systemische behandeling van psoriasispatiënten met een verminderde nierfunctie?

Inleiding

In deze module wordt ingegaan op aandachtspunten bij systemische behandeling van psoriasispatiënten met een verminderde nierfunctie. Een op de Britse bevolking gebaseerde studie beschreef dat het risico op het ontwikkelen van een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min) verhoogd was bij mensen met matige tot ernstige psoriasis, onafhankelijk van klassieke risicofactoren zoals diabetes mellitus, hypertensie en hart- en vaatziekten.³ Dit relatieve risico is vooral bij jongere patiënten sterker verhoogd. Het absolute risico neemt toe met de leeftijd conform de hogere a priori incidentie van verminderde nierfunctie bij oudere patiënten.

Als een verminderde nierfunctie meer dan 3 maanden bestaat wordt voldaan aan de criteria voor chronische nierschade. Binnen deze richtlijn wordt, conform de richtlijn Chronische Nierschade van de NIV, gesproken over een mild tot matige verminderde nierfunctie bij een eGFR 45-60 ml/min, een matig tot ernstig verminderde nierfunctie bij een eGFR van 30-45 ml/min en een ernstig verminderde nierfunctie bij een eGFR <30ml/min. Naast een verminderde nierfunctie kan ook de aanwezigheid van een (ernstig) verhoogde hoeveelheid albumine een aanwijzing zijn voor chronische nierschade. Een ernstig verhoogde albuminurie wordt gedefinieerd als een albumine/kreatinine ratio van >30 mg/mmol.

Acute situaties, waarbij de nierfunctie over enkele dagen tot 1-2 weken (meer dan) halveert, vereisen direct behandeling door een expert op gebied van nierziekten (internist of internist-nefroloog) en vallen buiten het bestek van deze richtlijn.

Een matig of ernstig verminderde nierfunctie kan gevolgen hebben voor de behandeling. Bepaalde systemische therapie bij psoriasis kan de nierfunctie verder doen verslechteren, met een verhoogd risico op nierfalen tot gevolg.

Daarnaast kan de farmacokinetiek en farmacodynamiek veranderen bij ernstig verminderde nierfunctie, met als gevolg meer toxiciteit. De ervaring met systemische therapie (welke vorm dan ook) bij patiënten met ernstig gestoorde nierfunctie is zeer beperkt.

Aanbevelingen

- Bepaal de nierfunctie en onderzoek de urine (albuminurie) van psoriasispatiënten voordat er gestart wordt met systemische therapie.
- Vervolg de nierfunctie en urineonderzoek (albuminurie) gedurende de behandeling, in een noodzaak en frequentie passend bij het specifieke middel.
- Werk samen met of consulteer een internist(-nefroloog) in de volgende situaties:
 - Bij een mild tot matig (of ernstiger) verminderde nierfunctie (eGFR <45 ml/min) voor of tijdens behandeling met systemische therapie.
 - Bij een afname van de nierfunctie (eGFR >15 ml/min afgenomen) tijdens systemische therapie.
 - Bij ernstig verhoogde albuminurie (albumine/kreatinine ratio (>30 mg/mmol) voor of tijdens behandeling met systemische therapie.

- Overweeg preferentieel behandeling met biologics bij psoriasispatiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR <60 ml/min) of ernstig verhoogde albuminurie (albumine/kreatinine ratio >30 mg/mmol).
- Vermijd of stop het gebruik van CsA en dimethylfumaraat bij psoriasispatiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (eGFR <45 ml/min), omdat het gebruik tot nierfalen kan leiden. Informeer de patiënt over een risico op chronische nefrotoxiciteit.
- Vermijd of stop het gebruik van MTX bij psoriasispatiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR <30 ml/min), omdat het gebruik het risico op toxiciteit sterk verhoogt. Verminder de dosering bij een licht tot matig gestoorde nierfunctie (eGFR 30-60 ml/min). *Overleg met een internist(-nefroloog) indien er geen alternatief voor MTX is.*
- Hanteer een lagere dosering van apremilast bij een verminderde nierfunctie (eGFR <30 ml/min) (*zie overwegingen*).

1

2 **Methode**

3 Er werd door de EDF-werkgroep een narratieve review van de bestaande literatuur
4 uitgevoerd. Details hiervan zijn te vinden in het bijlagendocument (bijlage 4: evidence
5 synthese).

6 **Overwegingen**

7

8 *Acitretine*

9 Nationale richtlijnen in het VK⁴, de VS² en Spanje¹ adviseren allemaal acitretine te vermijden
10 bij matige tot ernstig gestoorde nierfunctie, hoewel er geen bewijs wordt aangehaald dat
11 deze aanbeveling ondersteunt. Er zijn geen onderzoeken verricht die specifiek betrekking
12 hebben op het gebruik van acitretine voor psoriasis in de context van chronische nierschade.
13 Acitretine wordt veel gebruikt als huidkanker profylaxe in de niertransplantatiepopulatie waar
14 een matig tot ernstig verminderde nierfunctie vaak voorkomt. Een recente systematische
15 review toonde geen toename in bijwerkingen in vergelijking met placebo binnen deze groep.⁵
16 Beperkte data uit RCT's tonen niet aan dat acitretine nefrotoxisch is. Acitretine wordt in de
17 lever gemetaboliseerd tot 13-cis acitretine en etretinaat, en verandert vervolgens via
18 glucuronidering tot een inactieve, in water oplosbare vorm. Bij gezonde patiënten wordt
19 acitretine volledig uitgescheiden in de vorm van deze inactieve metabolieten, in ongeveer
20 gelijke delen via de nieren en de gal. Samenvattend lijkt acitretine niet nefrotoxisch en hoeft
21 de dosering niet aangepast te worden bij verminderde nierfunctie.

22 *Apremilast*

23 Apremilast staat niet bekend als nefrotoxisch. In de grote klinische trials werden geen tijdens
24 de behandeling optredende bijwerkingen gerelateerd aan de nierfunctie gevonden.^{6,18} Bij
25 patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR 30-60 ml/min) is geen dosisaanpassing
26 noodzakelijk. In het geval van een ernstige verminderde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min) dient
27 bij het starten van de behandeling alleen de ochtenddosering als totale dagelijkse dosis te
28 worden gegeven en is de dosistitratie als volgt: dag 1 t/m 3: 's ochtends 10 mg, dag 4 en 5: 's
29 ochtends 20 mg en dag 6: 's ochtends 30 mg. Daarna 30 mg eenmaal daags (aanbevelingen
30 volgens de SmPC).

1 Dimethylfumaraat

2 Dimethylfumaraat is potentieel nefrotoxisch en kunnen in zeldzame gevallen bij langdurig
3 gebruik een onomkeerbare nierschade geven. Recente studies ⁷ van dimethylfumaraat (bij
4 patienten met MS) bevestigen dat proteïnurie en verlaging van eGFR vaker voorkomen dan
5 bij placebo. Proteïnurie verdwijnt meestal na dosisverlaging of staken van de behandeling.
6 Bij gezonde mensen wordt dimethylfumaraat uitgebreid gemetaboliseerd door esterasen, en
7 een verminderde nierfunctie zou daarom naar verwachting geen significante invloed hebben
8 op de klaring van het geneesmiddel.^{8,9} Volgens de SmPC is er geen dosisaanpassing nodig
9 bij patiënten met een milde tot matig gestoorde nierfunctie (eGFR >30 ml/min). Overweeg
10 echter in verband met het risico op nefrotoxiciteit dimethylfumaraat te vermijden of stoppen
11 bij psoriasispatiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (eGFR <45 ml/min).
12 Dimethylfumaraat werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis
13 (eGFR <30 ml/min) en is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten.

14 Ciclosporine

15 CsA is berucht nefrotoxisch, zowel bij acuut als chronisch gebruik. Acute nefrotoxiciteit kan
16 binnen enkele weken optreden na de start van de behandeling, en is omkeerbaar. De acute
17 toxiciteit betreft zowel ernstige glomerulaire vasoconstrictie, als direct tubulus- en
18 endotheelschade, zich uitend in hypomagnesiemie, hyperkaliemie, metabole acidose en
19 anemie met trombocytopenie.¹¹

20 Chronische nefrotoxiciteit ¹⁰⁻¹¹ is grotendeels onomkeerbaar en wordt gekenmerkt door
21 progressieve arteriolaire hyalinose, interstitiële fibrose, tubulaire atrofie en glomerulaire
22 sclerose. Chronische nefrotoxiciteit komt vaker voor bij hogere dagelijkse doses, grotere
23 cumulatieve doses en langdurige therapie (meer dan 1-2 jaar). In een lange termijn
24 onderzoek hadden psoriasispatiënten met een kreatinine > 100 µmol/l vóór de behandeling
25 een grotere kans op staken van de behandeling.

26 Het wordt aanbevolen om CsA voorzichtig te gebruiken bij mensen met een verminderde
27 nierfunctie en te vermijden bij een eGFR <45 ml/min. Indien de nierfunctie onder behandeling
28 verslechtert, is de eerste stap een significante reductie van de dosering. Indien dit niet leidt
29 tot nierfunctieherstel of de nierfunctie verder verslechterd (zeker indien eGFR <30 ml/min
30 wordt) dient de behandeling te worden gestaakt. Als herstel na 2-4 weken uitblijft, moet een
31 internist-nefroloog worden geraadpleegd.

32 Methotrexaat

33 MTX wordt over het algemeen niet als nefrotoxisch beschouwd bij gebruik in lage doses voor
34 inflammatoire aandoeningen, hoewel verminderde nierfunctie is gerapporteerd in een studie
35 met reumatoïde artritis patiënten ¹³, en derhalve mogelijk een miskende bijwerking is. MTX
36 wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden, via glomerulaire filtratie en actief transport.
37 De klaring van MTX is daardoor verminderd (en daarmee het risico op toxiciteit/bijwerkingen
38 verhoogd) in geval van chronische nierschade. In een cohort van 77 patiënten met
39 reumatoïde artritis en verschillende stadia van chronische nierschade was de
40 eliminatiehalfwaardetijd van een enkele dosis intramusculaire MTX (7,5-15 mg) direct
41 gerelateerd aan de nierfunctie, met een afname in MTX-klaring van 44,7% in de categorie
42 patiënten met de slechtste nierfunctie (eGFR <45 ml/min).¹⁴ Gepoolde gegevens van RCT's
43 van MTX voor reumatoïde artritis laten ook zien dat de aanwezigheid van
44 nierfunctiestoornissen (in deze studie al gedefinieerd als een eGFR <80 ml/min) de OR voor
45 ernstige MTX-gerelateerde toxiciteit en pulmonale toxiciteit verhoogt met factor vier
46 vergeleken met de referentiegroep (eGFR > 100 ml/min).¹⁵ Er zijn geen studies ter evaluatie
47 van het gebruik van MTX bij psoriasispatiënten met verminderde nierfunctie. In Amerikaanse
48 richtlijnen² wordt een verminderde nierfunctie beschouwd als een relatieve contra-indicatie

1 voor MTX, en alle recente RCT's met een MTX-arm sluiten patiënten uit met 'significante'
2 verminderde nierfunctie. Conform richtlijnen in de reumatologie, grotendeels gebaseerd op
3 de twee studies waarnaar hierboven wordt verwezen, wordt het aangeraden aan om MTX te
4 vermijden bij mensen met een eGFR <20 ml/min, en de dosis te halveren bij een eGFR
5 tussen 20 en 50 ml/min.¹⁷ Deze richtlijn houdt voor de uniformiteit de grenzen van <30 en 30-
6 60 ml/min aan. Bij oudere patiënten of bij patiënten met comorbiditeiten kan tevens een
7 lagere startdosis van 7,5-10 mg MTX per week worden gegeven.

8 Biologics

9 Tot op heden is nefrotoxiciteit niet gemeld als bijwerking bij alle groepen biologics (TNF-alfa-
10 blokkers, IL-17-, IL-12 / 23-, en IL-23p19-blokkers. De klaring van biologics is onafhankelijk
11 van de nierfunctie.

1 Referenties

- 2 1. Carretero G, Ribera M, Belinchon I et al. Guidelines for the use of acitretin in
3 psoriasis. Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology.
4 *Actas dermo-sifiliograficas* 2013; 104: 598-616.
- 5 2. Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of
6 psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and
7 treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:
8 451-85.170. European Medicines Agency. Otezla SmPC and Patient Leaflet. In: The
9 electronic medicines compendium. Last updated 10 Sep 2019.
- 10 3. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to
11 advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study.
12 *Bmj* 2013; 347: f5961.
- 13 4. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ, Unit BADCS. British Association of
14 Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *The*
15 *British journal of dermatology* 2010; 162: 952-63.
- 16 5. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster A, Delitt J, Perkins W.
17 Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *The*
18 *Cochrane database of systematic reviews* 2007; 4: CD005414.266. Chimenti MS,
19 Gramiccia T, Saraceno R et al. Apremilast for the treatment of psoriasis. *Expert*
20 *opinion on pharmacotherapy* 2015; 16: 2083-94.
- 21 6. Chimenti MS, Gramiccia T, Saraceno R et al. Apremilast for the treatment of
22 psoriasis. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2015; 16: 2083-94.
- 23 7. Cada DJ, Levien TL, Baker DE. Dimethyl fumarate. *Hospital pharmacy* 2013; 48: 668
24 79.
- 25 8. Rostami-Yazdi M, Clement B, Mrowietz U. Pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric
26 acid esters in psoriasis patients. *Archives of dermatological research* 2010; 302: 531-
27 8.
- 28 9. Rostami-Yazdi M, Clement B, Schmidt TJ, Schinor D, Mrowietz U. Detection of
29 metabolites of fumaric acid esters in human urine: implications for their mode of
30 action. *The Journal of investigative dermatology* 2009; 129: 231-4.
- 31 10. Maza A, Montaudie H, Sbidian E et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic
32 review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-
33 plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and*
34 *Venereology: JEADV* 2011; 25 Suppl 2: 19-27.
- 35 11. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and
36 perspective of the evidence. *American journal of nephrology* 2013; 37: 602-12.
- 37 12. Chadban SJ, Barraclough KA, Campbell SB et al. KHA-CARI guideline: KHA-CARI
38 adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant
39 Recipients. *Nephrology* 2012; 17: 204-14.
- 40 13. Kremer JM, Petrillo GF, Hamilton RA. Pharmacokinetics and renal function in patients
41 with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate:
42 association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of
43 the drug after 6 months of therapy. *J Rheumatol* 1995; 22: 38-40.
- 44 14. Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, Sany J, Combe B. Effects of moderate
45 renalinsufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis
46 patients. *Annals of the rheumatic diseases* 1998; 57: 110-3.
- 47 15. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. The effect of age and renal function
48 on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;
49 22: 218-23.

- 1 16. Willner N, Storch S, Tadmor T, Schiff E. Almost a tragedy: severe methotrexate
2 toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *European journal of*
3 *clinical pharmacology* 2014; 70: 261-3.
 - 4 17. Le Boedec M, Marhadour T, Devauchelle-Pensec V et al. Baseline laboratory test
5 abnormalities are common in early arthritis but rarely contraindicate methotrexate:
6 study of three cohorts (ESPOIR, VErA, and Brittany). *Seminars in arthritis and*
7 *rheumatism* 2013; 42: 474-81.
 - 8 18. European Medicines Agency. Otezla SmPC and Patient Leaflet. In: *The electronic*
9 *medicines compendium*. Last updated 10 Sep 2019.
- 10
- 11
- 12

3.8. Neurologische aandoeningen

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

Uitgangsvraag

Welke systemische behandelingen zijn geschikt voor psoriasispatiënten met neurologische aandoeningen?

Inleiding

Deze module gaat over het ontstaan, verergeren of gunstig beïnvloeden van neurologische aandoeningen tijdens systemische psoriasisbehandelingen. Met speciale aandacht voor neurologische symptomen/aandoeningen worden overwegingen en aanbevelingen ten aanzien van de behandeling besproken.

Aanbevelingen

- Overweeg dimethylfumaraat te gebruiken bij psoriasispatiënten met multiple sclerose (MS).
- Gebruik geen TNF-alfa-blokkers bij psoriasispatiënten met MS of een andere demyeliniserende ziekte.
- Bij psoriasispatiënten met een eerstegraads familielid met MS of een andere demyeliniserende ziekte, wordt het gebruik van TNF-alfa-blokkers afgeraden indien er een andere geschikte behandeloptie is.

Methode

Er werd door de EDF-werkgroep een narratieve review van de bestaande literatuur uitgevoerd. Details hiervan zijn te vinden in het bijlagendocument (bijlage 4: evidence synthese).

1 **Overwegingen**

2

3 Conventionele systemische therapie

4 *Ciclosporine*

5 Neurotoxiciteit is een bekende complicatie van CsA, hoewel hier in de literatuur tot nu toe
6 betrekkelijk weinig aandacht aan is besteed. In een uitgebreid review,¹ waarin werd gekeken
7 naar gegevens verkregen uit (voornamelijk) de transplantatiepopulatie, werd geschat dat bij
8 10 - 28% van de patiënten die calcineurineremmers kregen, neurotoxische bijwerkingen
9 optraden. Deze bijwerkingen varieerden van milde paresthesie en perifere neuropathie tot
10 centraal gemedieerde complicaties, zoals veranderde cognitie, visuele stoornissen en
11 insulten. Tremoren en paresthesieën zijn de meest voorkomende bijwerkingen; in
12 psoriasisonderzoeken werd dit gerapporteerd bij 25%-40% van de deelnemers die CsA in
13 een dosis van 5 mg/kg kregen.²

14 Calcineurine is een belangrijke component van neurale weefsel en is cruciaal voor de
15 regulatie van de zenuwcel functie en neurotransmissie.³⁻⁴ Toxiciteit is dosisafhankelijk en
16 grotendeels omkeerbaar. CsA passeert niet eenvoudig de bloed-hersenbarrière. Wanneer
17 deze barrière echter wordt verstoord, zoals bij neurodegeneratieve ziekten, systemische
18 infecties of hypertensie, kunnen patiënten vatbaarder worden voor de neurotoxische effecten
19 van CsA.³ Bijkomende factoren, zoals CsA-gerelateerde hypomagnesiëmie,⁵ kunnen daar
20 ook toe bijdragen.

21 Er zijn geen specifieke onderzoeken gevonden met gegevens over patiënten met een pre-
22 existente neurologische aandoening, die vervolgens met CsA werden behandeld vanwege
23 psoriasis.

24 Volgens bestaande richtlijnen en de SmPC zijn neurologische aandoeningen geen contra-
25 indicatie voor behandeling met CsA.

26 *Dimethylfumaraat*

27 Dimethylfumaraat (DMF) is goedgekeurd en ontwikkeld voor gebruik bij psoriasis, en is
28 tevens een goedgekeurde behandeling voor MS in een dosis van 2 dd. 240 mg.⁶ Bij
29 psoriasispatiënten met MS kan dimethylfumaraat worden overwogen als therapie van eerste
30 keuze. Er zijn in totaal negen meldingen geweest van bevestigde progressieve multifocale
31 leuko-encefalopathie (PML) bij patiënten met psoriasis die werden behandeld met
32 dimethylfumaraat zes bij gebruik van Fumaderm®, twee bij Psorinovo® (een slow release
33 DMF-formulering) en één bij gebruik van samengestelde fumaarzuuresters.⁷⁻¹⁵ In alle
34 gevallen wordt aangenomen dat een zekere mate van lymfopenie en / of andere bijdragende
35 factoren voor PML hierbij een rol hebben gespeeld.

36 *Methotrexaat*

37 Neurotoxiciteit is een bekende bijwerking van MTX in hoge doseringen, met name wanneer
38 dit intrathecaal wordt toegediend. Bij lagere doseringen, oraal dan wel subcutaan
39 toegediend, is het ontstaan van een reversibele neurotoxiciteit zelden gerapporteerd.¹⁶⁻¹⁷ In
40 de SmPC wordt over de volgende bijwerkingen vermeldt dat zij af en toe optreden bij een
41 lage dosis MTX; hoofdpijn, slaperigheid, ataxie, wazige visus, voorbijgaande subtiele
42 cognitieve stoornissen, stemmingswisselingen en veranderingen in de smaakzin
43 (metaalsmaak).

44 Er zijn geen onderzoeken gevonden die specifiek rapporteren over uitkomsten bij patiënten
45 met een reeds bestaande neurologische aandoening, die tevens worden behandeld met
46 MTX voor psoriasis.

1 In de bestaande richtlijnen en de SmPC wordt een neurologische aandoening niet genoemd
2 als een contra-indicatie voor behandeling met MTX.

3 Biologics

4

5 *TNF-alfa-blokkers*

6 In vitro gegevens (van zowel experimenteel murine als ook humaan onderzoek) suggereren
7 dat TNF-alfa een belangrijke rol speelt bij de pathogenese van inflammatoire
8 demyeliniserende ziekten.¹⁸ Echter, een melding over verhoogde activiteit van MS laesies bij
9 twee patiënten die met infliximab werden behandeld¹⁹, en het staken van de behandeling met
10 Lenercept (een oplosbare TNF-p55-receptor, ontwikkeld voor de behandeling van MS)
11 vanwege toenemende ernst en duur van symptomen bij proefpersonen in klinische
12 onderzoeken, heeft geleid tot een groter bewustzijn van het mogelijke risico van TNF-alfa-
13 blokkers in de context van MS. Het enkel-nucleotidepolymorfisme (SNP) rs1800693 in het
14 TNFRSF1A-gen is geassocieerd met MS, maar niet met psoriasis (of andere auto-
15 immuunziekten). Recentelijk²⁰ is ontdekt dat dit polymorfisme de expressie van een nieuwe,
16 oplosbare vorm van TNFR1 tot uiting kan brengen, welke in staat is om TNF te blokkeren. Dit
17 maakt, biologisch gezien, een causaal verband tussen TNF-antagonisme en demyelinisatie
18 meer plausibel.

19 TNF-alfa-blokkers (adalimumab, etanercept en infliximab) zijn in verband gebracht met
20 verergering van MS en / of centrale demyelinisatie in 2 reviews.^{21,22} Over TNF-alfa-blokkers
21 golimumab^{23,24} en certolizumab²⁵ en het ontstaan van demyeliniserende ziekten zijn
22 verschillende case-reports geschreven. Van de 84 gemelde gevallen van centrale
23 demyelinisatie bij patiënten met psoriasis, trad dit bij de meerderheid op in het eerste jaar
24 van therapie. Na staken van de TNF-alfa-blokkers, en eventuele toediening van adjuvante
25 therapie, bereikte 33% (25/76) volledig herstel. In 72% (55/76) van de gevallen werd geen
26 volledig herstel bereikt na stopzetting van de behandeling met TNF-alfa-blokkers. Er waren
27 veertien gevallen van verslechtering van de neurologische ziekte ondanks stopzetting van
28 TNF-alfa-blokkers. Tevens waren er verschillende meldingen van nieuwe, subklinische MS-
29 gerelateerde laesies, die bij follow-up-beeldvorming werden gedetecteerd.^{21,24-35}

30 Een case-control-studie onder patiënten met RA vertoonde bij 891 patiënten zonder
31 risicofactoren (voor demyelinisatie), een trend in de richting van een verhoogd aantal
32 gevallen van demyelinisatie. De auteurs suggereerden dat behandeling met TNF-alfa-
33 blokkers het risico op een demyeliniserende ziekte kan verhogen met circa 30%, hoewel dit
34 resultaat niet statistisch significant was (gecorrigeerde rate ratio 1,31 [95% CI 0,68 tot
35 2,50]).³⁶

36 Tot op heden is uit geen enkele gerandomiseerde trial of farmacovigilantie database een
37 verhoogd risico op demyeliniserende ziekten gebleken, hoewel dit ook verband zou kunnen
38 houden met een lage algehele incidentie, evenals met uitsluiting van patiënten met een
39 intrinsiek verhoogd risico.

40 Ten opzichte van centrale demyeliniserende ziekten is er over de relatie tussen TNF-alfa-
41 blokkers en perifere demyeliniserende ziekten minder gepubliceerd, al zijn er voor alle
42 vormen van demyeliniserende neuropathieën (inclusief Guillain-Barré-syndroom, Miller-
43 Fisher-syndroom, multifocale motorische neuropathie met geleidingsblokkades, Lewis-
44 Sumner-syndroom en chronische polyradiculoneuritis) associaties met TNF-alfa-blokkers
45 gerapporteerd.^{22, 37,38} Een case series waarin vijf patiënten gedurende een periode van 3 tot 4
46 jaar werden opgevolgd liet zien dat, eenmaal geactiveerd, chronische demyeliniserende
47 neuropathie kan aanhouden of terugkeren, ongeacht of de TNF-alfa-blokker wordt

1 stopgezet.³⁸ Er zijn ook geïsoleerde gevallen van axonale neuropathie en vasculitis-
2 neuropathie gerapporteerd.²²

3 Amerikaanse, Britse en Duitse psoriasisrichtlijnen adviseren allemaal om TNF-alfa-blokkers
4 te vermijden, of voorzichtig te zijn bij patiënten met (een verhoogd risico op) demyelinisatie.

5 *IL 12/23-blokkers*

6 De IL12 p40-subunit (van zowel IL-12 en IL-23) is sterk betrokken bij de pathogenese van
7 zowel MS als experimentele auto-immuun encefalomyelitis (een diermodel dat veel klinische
8 en histologische kenmerken van MS nabootst). Dit heeft geleid tot een fase II-studie⁵¹ naar
9 de rol van ustekinumab bij patiënten met relapsing-remitting MS. Patiënten werden
10 willekeurig 1:1:1:1 toegewezen aan placebo of 27 mg, 90 mg of 180 mg ustekinumab elke
11 vier weken, of 90 mg ustekinumab elke acht weken tot week 23. In totaal ontvingen 200
12 patiënten ten minste één dosis ustekinumab. Hoewel er geen bewijs werd gevonden voor
13 een gunstig effect op de ziekte, was er ook geen bewijs voor een verergering van
14 neurologische ziekte, of toename van bijwerkingen in vergelijking met placebo. Tot op heden
15 is er één casus gepubliceerd van een patiënte die met ustekinumab werd behandeld voor
16 refractaire ziekte van Crohn, waarbij primaire progressieve MS is opgetreden. De eerste
17 neurologische symptomen traden ongeveer een jaar na aanvang van de therapie op.
18 Voorafgaand aan ustekinumab, was patiënte met verschillende TNF-alfa-blokkers
19 behandeld.³⁹ Ten aanzien van perifere demyelinisatieziekten, is er één casus gerapporteerd
20 over een 23-jarige man die met ustekinumab werd behandeld voor refractaire ziekte van
21 Crohn, en die na één jaar het Guillain Barré syndroom ontwikkelde. In het verleden was hij
22 behandeld met adalimumab⁴⁰.

23 In een observationele, retrospectieve, 5-jarige follow-up-studie van ustekinumab bij psoriasis
24 werd nog een andere casus van perifere neuropathie gerapporteerd. Bij deze patiënt traden
25 de klachten op na 3 giften ustekinumab. Etiologie werd niet gespecificeerd.⁴¹

26 Verder is nog een casus van reversibele posterior leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS)
27 beschreven bij een 65-jarige vrouw die vanwege psoriasis gedurende meer dan 2,5 jaar met
28 ustekinumab werd behandeld. Ze presenteerde zich met milde hypertensie, verwardheid,
29 hoofdpijn, misselijkheid, braken, en meerdere insulten. CT- en MRI cerebrum toonden
30 bevindingen die karakteristiek waren voor RPLS. Conform het natuurlijk beloop van RPLS,
31 trad volledig klinisch herstel op met remissie van de radiologische bevindingen.⁴²

32 Over de nieuwere IL-23p19-blokkers zijn geen gegevens bekend inzake neurologische
33 bijwerkingen.

34 *IL 17-blokkers*

35 De immunologische IL-17A/F-route is betrokken bij zowel psoriasis als multiple sclerose; bij
36 beide ziekten zijn verhoogde niveaus van IL-17A- en IL-17F-niveaus gedetecteerd.⁴³ Een
37 gerandomiseerde fase II studie naar het effect van secukinumab op het aantal actieve en
38 nieuwe hersenlaesies gedetecteerd d.m.v. MRI liet bemoedigende resultaten zien; bij
39 patiënten met relapsing-remitting MS waren het aantal actieve en nieuwe MRI-hersenlaesies
40 verminderd met respectievelijk 49% en 67% ten opzichte van placebo. Deze, niet
41 significante, resultaten moeten nog worden bevestigd in toekomstige studies.⁴⁴

42 Er zijn vijf gevallen in de literatuur beschreven van patiënten die bekend waren met MS, en
43 tevens secukinumab kregen voor immuungemedieerde ontstekingsziekten. Vier van de vijf
44 (80%) patiënten met MS bleven stabiel zonder progressie van de ziekte, en bereikten
45 remissie van psoriasis / PsA / spondylitis ankylopoetica. Eén patiënt (20%) had een terugval
46 van MS, en moest worden behandeld met rituximab.⁴⁵⁻⁴⁸ Er zijn geen de novo gevallen van
47 centrale demyelinisatie onder secukinumab gemeld, maar lange-termijn-veiligheidsgegevens

1 ontbreken nog. Over de andere IL17-blokkers (ixekizumab, brodalumab) in relatie tot
2 demyeliniserende ziekten werden geen gegevens gevonden.

3 Samenvatting

4 Met uitzondering van TNF-alfa-blokkers kan elk van de conventionele systemische
5 behandelingen of behandeling met biologics worden gebruikt bij patiënten met een
6 neurologische aandoening. Hoewel neurotoxiciteit wordt gerapporteerd bij CsA, en (zelden)
7 bij MTX, is er geen bewijs dat patiënten met een reeds bestaande neurologische aandoening
8 een verhoogd risico lopen. Het verband tussen TNF-alfa-blokkers en demyelinisatie moet
9 nog worden bewezen, echter op basis van de reeds verzamelde anekdotische rapporten,
10 biologische verklaarbaarheid en expert consensus is het advies om deze klasse
11 geneesmiddelen te vermijden bij patiënten met een sterke verdenking op centrale
12 demyelinisatie. Gezien het feit dat er een genetische basis is voor MS⁴⁹, en dat
13 asymptomatische eerstegraads-familieleden morfologisch wel veranderingen kunnen hebben
14 die wijzen op subklinische ziekte en / of oligoklonale banden⁵⁰, is het verstandig om
15 terughoudend te zijn met TNF-alfa-blokkers bij patiënten met een positieve (eerstegraads)
16 familieanamnese voor MS of een andere demyeliniserende ziekte. Dimethylfumaraat is een
17 geregistreerde behandeling voor MS, en zou daarom kunnen dienen als therapie van eerste
18 keuze. Bewaking van het aantal leukocyten wordt hierbij echter sterk aanbevolen, om het
19 risico op PML te monitoren. Alternatieve behandelopties zijn ustekinumab en IL-17-blokkers.

1 Referenties

- 2 1. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical
3 management. *Transplant international : official journal of the European Society for*
4 *Organ Transplantation* 2000; 13: 313-26.
- 5 2. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis.
6 Results of a multidose, double-blind trial. *The New England journal of medicine* 1991;
7 324: 277-84.
- 8 3. Tan TC, Robinson PJ. Mechanisms of calcineurin inhibitor-induced neurotoxicity.
9 *Transplantation Reviews* 2006; 20: 49-60.
- 10 4. Arnold R, Pussell BA, Pianta TJ, Lin CS, Kiernan MC, Krishnan AV. Association
11 between calcineurin inhibitor treatment and peripheral nerve dysfunction in renal
12 transplantrecipients. *American journal of transplantation : official journal of the*
13 *American Society of Transplantation and the American Society of Transplant*
14 *Surgeons* 2013; 13: 2426- 32.
- 15 5. Thompson CB, Sullivan KM, June CH, Thomas ED. Association between Cyclosporin
16 Neurotoxicity and Hypomagnesemia. *Lancet* 1984; 2: 1116-20.
- 17 6. Venci JV, Gandhi MA. Dimethyl fumarate (Tecfidera): a new oral agent for multiple
18 sclerosis. *The Annals of pharmacotherapy* 2013; 47: 1697-702.
- 19 7. van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP. PML in a patient
20 treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *The New*
21 *Englandjournal of medicine* 2013; 368: 1658-9.
- 22 8. Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *The New*
23 *England journal of medicine* 2013; 368: 1657-8.
- 24 9. Stoppe M, Thoma E, Liebert UG et al. Cerebellar manifestation of PML under
25 fumarate and after efalizumab treatment of psoriasis. *Journal of neurology* 2014; 261:
26 1021-4.
- 27 10. Sweetser MT, Dawson KT, Bozic C. Manufacturer's response to case reports of PML.
28 *The New England journal of medicine* 2013; 368: 1659-61.
- 29 11. Buttmann M, Stoll G. Case reports of PML in patients treated for psoriasis. *The New*
30 *England journal of medicine* 2013; 369: 1081.
- 31 12. Bartsch T, Rempe T, Wrede A et al. Progressive neurologic dysfunction in a psoriasis
32 patient treated with dimethyl fumarate. *Ann Neurol* 2015; 78: 501-14.
- 33 13. Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW et al. PML in a patient without severe
34 lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *The New England journal of medicine*
35 2015; 372: 1474-6.
- 36 14. Dammeier N, Schubert V, Hauser TK, Bornemann A, Bischof F. Case report of a
37 patient with progressive multifocal leukoencephalopathy under treatment with
38 dimethyl fumarate. *BMC Neurol* 2015; 15: 108.
- 39 15. Hoepner R, Faissner S, Klasing A et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy
40 during fumarate monotherapy of psoriasis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*
41 2015; 2: e85.
- 42 16. Paudyal B, Viets R, Skliut M. A case of low-dose oral methotrexate-induced reversible
43 neurotoxicity. *AJNR. American journal of neuroradiology* 2010; 31: E77.
- 44 17. Sommer WH, Ganiere V, Gachoud D et al. Neurological and pulmonary adverse
45 effects of subcutaneous methotrexate therapy. *Scandinavian journal of rheumatology*
46 2008; 37: 306-9.
- 47 18. Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other
48 neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmunity reviews* 2014; 13:
49 54-8.
- 50 19. van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L et al. Increased MRI activity and immune
51 activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor

- 1 necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996; 47: 1531-4.
- 2 20. Gregory AP, Dendrou CA, Attfield KE et al. TNF receptor 1 genetic risk mirrors
3 outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis. *Nature* 2012; 488: 508-11.
- 4 21. Mahil SK, Andrews TC, Brierley C, Barker JN, Smith CH. Demyelination during
5 tumour necrosis factor antagonist therapy for psoriasis: a case report and review of
6 the literature. *The Journal of dermatological treatment* 2013; 24: 38-49.
- 7 22. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M, Group BS. Monoclonal antibody therapy-
8 associated neurological disorders. *Nature reviews. Neurology* 2011; 7: 165-72.
- 9 23. Kay J, Fleischmann R, Keystone E et al. Golimumab 3-year safety update: an
10 analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind,
11 placebocontrolled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic
12 arthritis or ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2015; 74: 538-46.
- 13 24. Maillart E, Papeix C, Mellerio C, Bertrand A, Lubetzki C, Louapre C. Extensive and
14 severe CNS demyelination associated with golimumab therapy. *Journal of neurology*
15 2016; 263: 1869-71.
- 16 25. Barreras P, Mealy MA, Pardo CA. TNF-alpha inhibitor associated myelopathies: A
17 neurological complication in patients with rheumatologic disorders. *J Neurol Sci*
18 2017;373: 303-6.
- 19 26. Hare NC, Hunt DP, Venugopal K et al. Multiple sclerosis in the context of TNF
20 blockade and inflammatory bowel disease. *Qjm* 2014; 107: 51-5.
- 21 27. Lommers E, Depierreux F, Hansen I, Dive D, Maquet P. NMOSD with anti-MOG
22 antibodies following anti-TNFalpha therapy: A case report. *Mult Scler Relat Disord*
23 2018; 26: 37-9.
- 24 28. Boggs JME, Barnes L. Demyelination during anti-tumour necrosis factor therapy for
25 psoriasis. *Clinical and experimental dermatology* 2018; 43: 577-8.
- 26 29. 306. Honda Y, Otsuka A, Egawa G et al. Multiple neurological abnormalities,
27 including pontine hemorrhage, multiple sclerosis and aseptic meningitis, during anti-
28 TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Eur J Dermatol* 2015; 25: 487-8.
- 29 30. Motuzova Y, Di Sapio A, Capobianco M et al. Peculiar Cytological Cerebrospinal
30 Fluid Pattern in a Case of Encephalomyelitis During Anti-Tumor Necrosis Factor-
31 alpha Therapy. *Neurol Ther* 2015; 4: 53-60.
- 32 31. Theibich A, Dreyer L, Magyari M, Loch H. Demyelinizing neurological disease after
33 treatment with tumor necrosis factor alpha-inhibiting agents in a rheumatological
34 outpatient clinic: description of six cases. *Clinical rheumatology* 2014; 33: 719-23.
- 35 32. Escalas J, Knopfel N, Martin-Santiago A, Calles C. Acute transverse myelitis during
36 treatment with etanercept for severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70;
37 e17-8.
- 38 33. Sarathchandran P, Alboudi A, AlSuwaidi R, Almadani AA. Iatrogenic transverse
39 myelitis in a patient with rheumatoid arthritis. *BMJ Case Reports* 2019; 12: e227584.
- 40 34. Baumer FM, Ouahed J, Verhave M, Rivkin MJ. Fatal Central Nervous System
41 Disease Following First Infliximab Infusion in a Child With Inflammatory Bowel
42 Disease. *PediatrNeurol* 2016; 57: 91-4.
- 43 35. Signore SC, Brauns B, Schutze G et al. Infliximab-Associated Chronic Inflammatory
44 Central Nervous System Disease and Peroneal Nerve Injury in a Psoriatic Patient
45 Refractory to Treatment: Case Report with 10-Year Follow-Up. *Case Rep Neurol*
46 2018; 10: 12-7.
- 47 36. Bernatsky S, Renoux C, Suissa S. Demyelinating events in rheumatoid arthritis after
48 drug exposures. *Annals of the rheumatic diseases* 2010; 69: 1691-3.
- 49 37. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL et al. Safety of synthetic and biological
50 DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR

- 1 recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic*
2 *diseases* 2014; 73: 529-35.
- 3 38. Lozeron P, Denier C, Lacroix C, Adams D. Long-term course of demyelinating
4 neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy. *Archives*
5 *of neurology* 2009; 66: 490-7.
- 6 39. Badat Y, Meissner WG, Laharie D. Demyelination in a patient receiving ustekinumab
7 for refractory Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2014; 8: 1138-9.
- 8 40. Fukushima T, Nakajima K, Nozawa H et al. [A case of Crohn's disease complicated
9 by Guillain-Barre syndrome during ustekinumab therapy]. *Nihon Shokakibyō Gakkai*
10 *Zasshi* 2019; 116: 324-9.
- 11 41. Acer E, Iğrek A, Erdogan HK, Saracoglu ZN. Ustekinumab in psoriasis: Five-year real
12 life experience from a single tertiary centre. *Dermatologic therapy* 2020: e13224.
- 13 42. Gratton D, Szapary P, Goyal K, Fakhrazadeh S, Germain V, Saltiel P. Reversible
14 posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient treated with ustekinumab: case
15 report and review of the literature. *Archives of dermatology* 2011; 147: 1197-202.
- 16 43. Kolbinger F, Huppertz C, Mir A, Padova FD. IL-17A and Multiple Sclerosis: Signaling
17 Pathways, Producing Cells and Target Cells in the Central Nervous System. *Curr*
18 *Drug Targets* 2016; 17: 1882-93.
- 19 44. Havrdova E, Belova A, Goloborodko A et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A
20 antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept
21 study. *Journal of neurology* 2016; 263: 1287-95.
- 22 45. Diebold M, Muller S, Derfuss T, Decard BF. A case of concomitant psoriasis and
23 multiple sclerosis: Secukinumab and rituximab exert dichotomous effects in two
24 autoimmune conditions. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 31: 38-40.
- 25 46. Assefa GT, Kaneko S, Oguro H, Morita E. Treatment of psoriasis and psoriatic
26 arthritis with secukinumab after unsatisfactory response to ustekinumab in multiple
27 sclerosis patient. *The Journal of dermatology* 2019; 46: e112-e3.
- 28 47. Venturini M, Zanca A, Venturuzzo A et al. Secukinumab for patients with plaque
29 psoriasis affected by multiple sclerosis: a mini-review with a representative case
30 report. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*
31 2019.
- 32 48. Cortese A, Lucchetti R, Altobelli A et al. Secukinumab may be a valid treatment
33 option in patients with CNS demyelination and concurrent ankylosing spondylitis:
34 Report of two clinical cases. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 35: 193-5.
- 35 49. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD et al. A population-based study of multiple
36 sclerosis in twins. *The New England journal of medicine* 1986; 315: 1638-42.
- 37 50. Siva A. Asymptomatic MS. *Clinical neurology and neurosurgery* 2013; 115 Suppl 1:
38 S1- 5.
- 39 51. Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH;
40 Ustekinumab MS Investigators. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40
41 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple
42 sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging
43 study. *Lancet Neurol.* 2008 Sep;7(9):796-804.

44

3.9. Virale hepatitis

Uitgangsvraag

Wanneer en hoe moeten psoriasispatiënten worden gescreend op virale hepatitis en hoe moet worden omgegaan met patiënten die positief testen?

Inleiding

Veel personen met een (chronische) virale leveraandoening hebben geen klachten. Overweeg daarom het risico van een leveraandoening, indien:

- De patiënt risicocontacten heeft (gehad) voor (chronische) hepatitis B of C.
- De patiënt behoort tot een risicogroep voor (chronische) hepatitis B of C (zie tabel 1 en 2).
- Er sprake is van problematisch alcoholgebruik of drugsgebruik.
- Bij het lichamelijk onderzoek een vergrote lever wordt aangetroffen (die niet kan worden toegeschreven aan hartfalen).
- De transaminasewaarden verhoogd zijn (2x boven de normaalwaarden).

Aanbevelingen

- Routinematige screening op **hepatitis A** wordt afgeraden voor de start van een systemische behandeling.
- Screen patiënten standaard op **hepatitis B** (HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBcAg) voor de start van behandeling met CsA, MTX of biologics.
 - Indien negatief: test regelmatig op HBsAg/HBV-DNA tijdens systemische behandeling, de termijn is afhankelijk van risico en type systemische behandeling.
 - Gebruik het algoritme, zie figuur 1, voor de interpretatie van de hepatitis B-testresultaten. *Overweeg een vaccinatie bij specifieke risicogroepen voor hepatitis B (volgens algoritme).*
- Overleg met een MDL-arts inzake het volgende:
 - Voorafgaand aan de behandeling, bij patiënten met positieve testresultaten voor HBsAg of positief HBV-DNA.
 - Bij de keuze van een systemische behandeling van patiënten met een positieve anti-HBc en een neg. HBsAg/HBV-DNA-test.
- Behandel bovengenoemde patiëntengroep (hepatitis B) bij voorkeur niet met TNF-alfa-blokkers.
- Screen patiënten standaard op **hepatitis C** (anti-HCV) voor de start van een behandeling met MTX of biologics.
 - Verwijs de patiënt naar een MDL-arts bij positieve bevindingen voor hepatitis C.

1 Tabel 3. Risicocontacten voor acute virushepatitis (Bron: NHG-standaard Virushepatitis en andere
 2 leveraandoeningen)¹

Risicocontacten*	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C
Besmet voedsel en drinkwater	Ja	Nee	Nee
Ontlasting en urine	Ja	Nee	Nee
Bloed; alle lichaamsvloeistoffen met bloedbimenging	Nee	Ja	Ja
Prik-, snij-, spat- en bijtaccidenten	Nee	Ja	Ja
Niet-steriel uitgevoerde medische ingreep in endemisch gebied	Nee	Ja	Ja
Tatoeage, piercing of acupunctuur (uitgevoerd in endemisch gebied)	Nee	Ja	Ja
Geboorte kind van een moeder die virusdrager is	Nee	Ja	Ja
Ejaculaat en vaginaal vocht	Nee	Ja**	Nee
Speeksel	Nee	Nee***	Nee

* Zie Details in de NHG-standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen.
 ** Met name bij onbeschermd seksueel contact met een persoon met hepatitis B of een grote kans hierop (afkomstig uit een endemisch land, MSM of sekswerkers met risicocontacten in de afgelopen 6 maanden).
 *** Zie [Etiologie en pathofysiologie: Hepatitis B](#)

3

4

1 Tabel 2. Risicogroepen voor chronische virushepatitis (Bron: NHG-standaard Virushepatitis en andere
2 leveraandoeningen)

Risicogroepen*	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C
Personen met een beroepsrisico	Ja ^a	Ja ^b	Ja ^b
Reizigers naar endemische gebieden	Ja, vooral kinderen	Ja ^c	Nee ^c
(Gezins)contacten met besmette personen	Ja	Ja	Nee ^d
Mensen met wisselende seksuele contacten^e	Ja (bij oro-anaal contact)	Ja	Nee ^f
Verstandelijk gehandicapten	Ja	Ja	Nee
Kinderen in kinderopvangcentra en groep 1 en 2	Ja	Nee	Nee
Personen afkomstig uit endemisch gebied	Nee	Ja ^c	Ja ^c
Personen met een positieve familieanamnese voor chronische hepatitis, levercelcarcinoom	Nee	Ja	Ja
(Ex-)druggebruikers (intraveneus)	Nee	Ja	Ja
Ontvangers van bloed of bloedproducten^g	Nee	Niet in Nederland ^g	Niet in Nederland ^g

* Zie Details in de NHG-standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen

a) Personen die in aanraking komen met feces, zoals werkers in de zorg, leidsters in kindercentra, werkers in riool- en afvalwaterzuivering, enzovoort.

b) Personen werkzaam in de zorg met een hoog risico op contact met bloed, en acupuncturisten, tatoeëerders en piercers.

c) Zie Achtergronden: Hepatitis C voor een landenoverzicht van hepatitis B en C. Zie ook LCR-richtlijnen voor reizigersadvies. Het risico op besmetting met hepatitis B hangt samen met risicogedrag in een endemisch land.

d) Binnen een gezin wordt het delen van tandenborstels en scheergerei afgeraden.

e) Drie of meer wisselende seksuele contacten in de 6 maanden voorafgaand aan het consult. Prostituees of prostituanten met een risicocontact 6 maanden voorafgaand aan het consult.

f) Behalve bij MSM. Overdracht vindt plaats via bloed-bloedcontact. Het risico op overdracht van hepatitis C via seksueel contact is klein, behalve bij seksuele handelingen waarbij slijmvliesbeschadiging en bloedverlies voorkomen, zoals is beschreven bij MSM, vooral in geval van co-infectie met rectaal lymphogranuloma venereum of hiv. Zie ook (zie Hepatitis C: Besmetting en incubatietijd).

g) Sinds 1975 is er donorscreening op HBV, sinds 1992 op HCV (zie tabel 3). Besmetting via bloedproducten, dialyse of endoscopie in Nederland gebeurt zeer zelden, in het buitenland vaker. Bij patiënten die dialyseren of behandeling voor hemofilie ontvangen, is door herhaald testen meestal al bekend of zij besmet zijn met HBV/ HCV.

1 Methode

2 Er werd door de EDF-werkgroep een systematische review uitgevoerd. Details hiervan zijn te
3 vinden in het bijlagendocument (bijlage 4: evidence synthese).

4 Overwegingen

5 De beschikbare gepubliceerde gegevens zijn onvoldoende om sterke aanbevelingen te
6 geven voor of tegen het gebruik van de beschikbare behandelingen bij patiënten met matige
7 tot ernstige psoriasis en een tevens bestaande hepatitis B-infectie. Tabel 3 geeft een
8 overzicht van gemelde gevallen van reactivering.

9 *Tabel 3. Risico op reactivatie van hepatitis B tijdens behandeling voor psoriasis*

Systemische medicatie		Case-reports van reactivatie van hepatitis B tijdens behandeling voor psoriasis in literatuursearch
Conventionele systemische immunosuppressiva	Acitretine	Geen
	Ciclosporine	Geen
	Dimethylfumaraat	Geen
	Methotrexaat	Geen
Small-molecule inhibitor	Apremilast	Geen*
TNF-alfa-blokkers	Etanercept	Ja (zie bijlagendocument voor details)
	Infliximab	Ja (zie bijlagendocument voor details)
	Adalimumab	Ja (zie bijlagendocument voor details)
	Certolizumab	Onbekend
Anti-IL 12/23	Ustekinumab	Ja (zie bijlagendocument voor details)
Anti-IL 17	Secukinumab	Ja (zie bijlagendocument voor details)
	Ixekizumab	Nee*
	Brodalumab	Nee*
Anti-IL 23	Guselkumab	Nee*
	Tildrakizumab	Nee*
	Risankizumab	Nee*

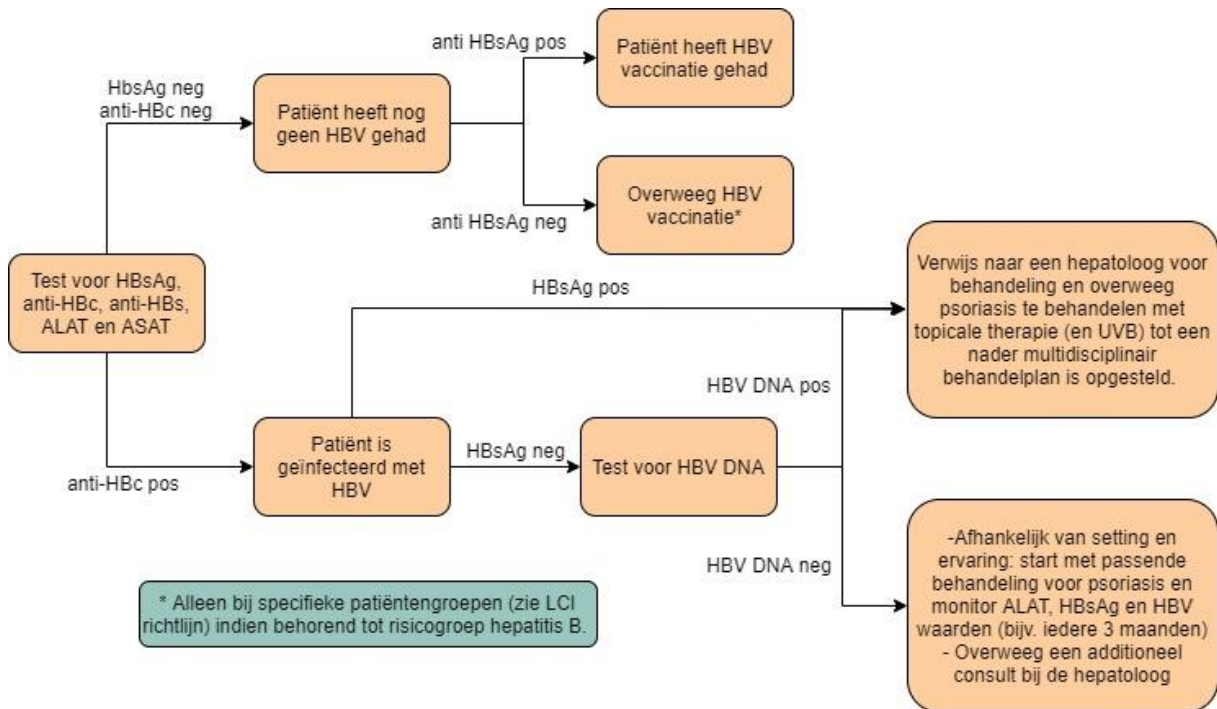
*Case-reports moeten in ogenschouw worden genomen in relatie met goedkeuringsdata, speciaal met betrekking tot het aantal jaren dat deze psoriasispatiënten met hepatitis aan het geneesmiddel waren blootgesteld. Voor meer gedetailleerde informatie zie methoden paragraaf.

10

11 Voor sommige behandelingen wordt hepatitis als contra-indicatie gemeld in de SmPC
12 ofschoon de klinische praktijk, de beschikbare case-reports of registratiegegevens kunnen
13 wijzen op een veiligheidsprofiel van behandelingen waarbij dit niet als contra-indicatie wordt
14 vermeld. Dit geldt in het bijzonder voor MTX, waarbij onderzoeksgegevens op zijn minst
15 geen toename van leverfibrose aangeven.²

16 De Nederlandse Richtsnoer HBV³ (samenwerking met de leden van de Nederlandse
17 Internisten Vereniging (NIV), Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverziekten
18 (NVMDL), Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH) en Nederlandse Vereniging voor
19 Ziekenhuis Apothekers (NVZA) hebben een speciale module voor HBV bij
20 immunosuppressie geschreven. Patiënten met psoriasis zullen medicatie ontvangen die een

1 'moderate' of 'low' risico hebben. De situatie voor HBsAg positiviteit of HBV-PCR positiviteit
 2 is helder in de bestaande aanbevelingen.



3

4 *Figuur 1. Algoritme voor de interpretatie van hepatitis B resultaten*

5 *Tabel 4. Hepatitis B vaccinaties voor risicogroepen (Bron: LCI-richtlijn "vaccinatie bij chronisch inflammatoire*
 6 *aandoeningen")⁴*

Vaccinaties	Wie en wat	Opmerkingen
Hepatitis B*	Voor risicogroepen geboren voor 2011 (buitenlandse reizen, seksueel risicogedrag, geboren in niet-westers land)	<ul style="list-style-type: none"> Indicatie voor risicogroepen vanwege het risico op ernstiger beloop of reactivatie tijdens hoge doses en gebruik biologics Post-HBV-vaccinatie titercontrole anti-HBs
*Betreft geïnactiveerd vaccin; bij voorkeur minimaal 2 weken vóór start van immunosuppressieve therapie toedienen.		

7

1 **Referenties**

- 2 1. Numans ME et al. NHG-standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen.
3 Versie 4.0, maart 2016
- 4 2. Tang KT, Chen YM, Chang SN, Lin CH, Chen DY. Psoriatic patients with chronic viral
5 hepatitis do not have an increased risk of liver cirrhosis despite long-term
6 methotrexate use: Real-world data from a nationwide cohort study in Taiwan. J Am
7 Acad Dermatol 2018; 79: 652-8.
- 8 3. Hepatitis B Richtsnoer. [https://www.hbvrichtsnoer.nl/immuunsuppressie-
9 chemotherapie](https://www.hbvrichtsnoer.nl/immuunsuppressie-chemotherapie). Geraadpleegd op 03-02-2022.
- 10 4. Vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen, LCI (Landelijke Coördinatie
11 Infectieziektebestrijding). [https://lci.rivm.nl/richtlijnen/vaccinatie-bij-chronisch-
12 inflammatoire-aandoeningen](https://lci.rivm.nl/richtlijnen/vaccinatie-bij-chronisch-inflammatoire-aandoeningen). Geraadpleegd op 13-05-2022.
- 13
- 14

3.10. Tuberculose

Uitgangsvragen

Hoe verloopt de screening op tuberculose vóór en tijdens behandeling met biologics?

Inleiding

Gebruik van TNF-alfa-blokkers en andere immunosuppressieve medicatie (m.n. corticosteroïden) kunnen het risico op (reactivatie van latente) tuberculose verhogen. Reactivatie van een latente tuberculose-infectie (LTBI) door dit soort medicatie kan leiden tot ernstige (gedissemineerde) en levensbedreigende vormen van actieve tuberculose. Dit kan voorkomen worden door preventieve behandeling van LTBI, welke in Nederland tot meer dan 95% vermindering van het risico op tuberculose leidt¹, met vermindering van ziektelast voor het individu en verdere terugdringing van tuberculose in Nederland.

De eerste richtlijn van de NVR inzake de screening voorafgaand aan de start van TNF-alfa-blokkers dateert van bijna 20 jaar geleden en de aanvullende statement 'Tuberculose en TNF-alfa-blokkers', waarin onder andere nieuwe diagnostiek (interferon gamma release assays; IGRA's) een plek kreeg (NVALT, 2014)⁶ is gereviseerd. Deze multidisciplinaire richtlijn "Tuberculosescreening voorafgaand aan immunosuppressieve medicatie" gaat over patiënten bij wie wordt overwogen immunosuppressieve medicatie voor te schrijven. Het beschrijft het screeningsbeleid bij immunosuppressieve medicatie waarvan is aangetoond, of waarvan op grond van het werkingsmechanisme aannemelijk lijkt dat het risico op (reactivatie van latente) tuberculose verhoogd is.

In de huidige richtlijn wordt een nieuwe werkwijze met de volgende stappen voorgesteld³:

1. X-thorax (< 6 maanden oud);
2. risico-inschatting op LTBI middels vragenlijsten;
3. diagnostische testen voor LTBI voor diegenen met een mogelijk verhoogd risico volgens de vragenlijst.

Een belangrijke aanpassing t.o.v. de vorige Nederlandse psoriasis richtlijn is dat er nu geadviseerd wordt eerst een risico-stratificatie op LTBI te doen (middels "vragenlijst 1" (zie tabel 1), en zo nodig aanvullend middels de verdiepende "vragenlijst 2" door een tuberculose deskundige). Patiënten met een zeer laag risico krijgen dan geen verdere diagnostiek middels Tuberculine skin test (TST) of IGRA, omdat de vooraf kans op een LTBI en de positief voorspellende waarde van TST of IGRA bij hen dermate laag zijn dat dit tot fout-positieve uitslagen en onnodige behandeling zou leiden. Patiënten met een hoog risico op LTBI ondergaan ook geen diagnostiek met TST of IGRA, omdat er zonder positieve test bij hen al een indicatie bestaat voor LTBI-behandeling. Van de groep die overblijft zal middels diagnostische testen (TST en IGRA) bepaald worden of zij in aanmerking komen voor een behandeling voor LTBI.

1 Aanbevelingen

- Voer alvorens de start van systemische immunosuppressieve therapie inzake psoriasis een risico-inventarisatie en screening uit volgens de "[FMS richtlijn "Tuberculosescreening voorafgaand aan immunosuppressieve medicatie"](#) (2019)⁴
 - Begin met de volgende stappen:
 1. X-thorax (< 6 maanden oud);
 2. risico-inschatting op LTBI middels vragenlijsten;
 3. diagnostische testen voor LTBI voor diegenen met een mogelijk verhoogd risico volgens de [vragenlijst](#).
- Zorg voor afstemming binnen uw ziekenhuis of de GGD t.a.v. de verantwoordelijkheden en logistiek voor de risicostratificatie, de eventuele screening volgende de NVALT-richtlijn, de uiteindelijke indicatiestelling, en de keuze en monitoring van preventieve behandeling.

2

3 Methode

4 Deze module is gebaseerd op de FMS richtlijn "[Tuberculosescreening voorafgaand aan immunosuppressieve medicatie](#)" (2019).⁴

6 Overwegingen

7 Achtergrond voor deze voorgestelde beleidswijziging is het feit dat tuberculose steeds
8 zeldzamer is; Nederland kende in 2020 nog 710 gevallen (4.1/100.000), met in 2019 acht
9 gevallen (1.1%) als gevolg van TNF-alfa-blokkers, en 11 (1.4%) door andere
10 immunosuppressiva. Dit, in combinatie met mogelijke beperkingen van de gebruikte
11 screenings-testen en mogelijke bijwerkingen of toxiciteit van preventieve behandeling, waren
12 aanleiding voor een advies voor screening o.b.v. een risicostratificatie. Screening op LTBI bij
13 patiënten die immunosuppressiva gebruiken lijkt alleen zinvol als er een reëel risico op
14 ontstaan van tuberculose bestaat (geschatte kans op LTBI * verhoogd relatief risico bij het
15 specifieke middel), en winst van profylactische behandeling opweegt tegen eventuele
16 bijwerkingen en toxiciteit. Om screening positief te kunnen adviseren moet dit alles
17 resulteren in een goede balans tussen de 'number needed to test/treat (NNT)' en de 'number
18 needed to harm'. Voor een meer uitgebreide achtergrond, en specifieke adviezen van het
19 screeningsbeleid verwijzen we daarom naar de multidisciplinaire richtlijn
20 "[Tuberculosescreening voorafgaand aan immunosuppressieve medicatie](#)" (2019)⁴ die ook
21 door de NVDV is geaccordeerd.

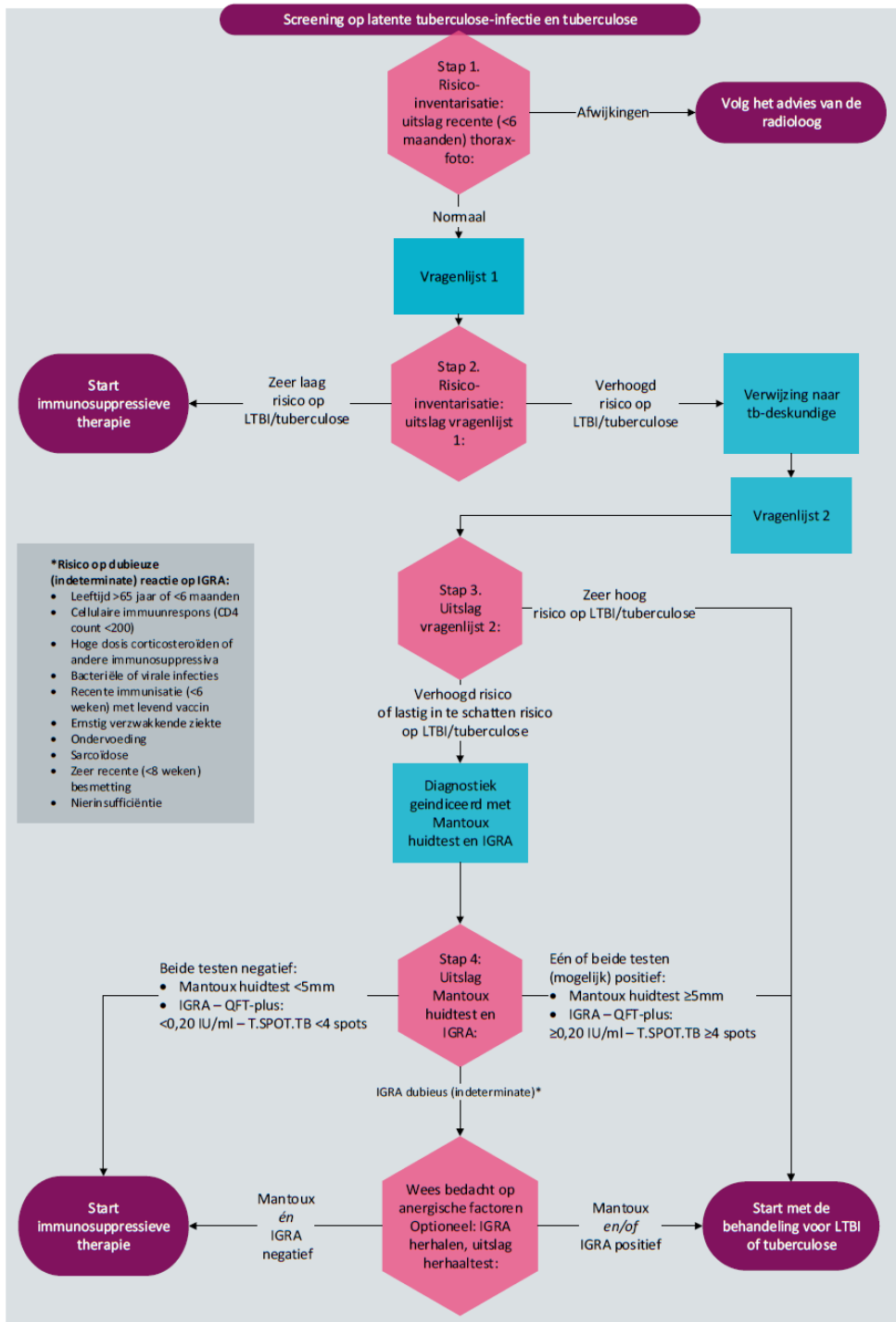
22 Bovengenoemde richtlijn geeft niet expliciet aan op welke middelen de voorgestelde
23 screeningsprocedure betrekking heeft. Voor TNF-alfa-blokkers is een zeer sterke
24 aanbeveling om te screenen; voor IL-17-, IL-12p40, en IL-23-blokkers lijken de risico's niet
25 verhoogd.¹⁰ Bij gebrek aan voldoende wetenschappelijk onderbouwing vooralsnog kan
26 genoemde risicostratificatie worden overwogen, overeenkomstig de huidige SMPC teksten
27 van de IL-17-, en IL-23-blokkers. De X-thorax dient ook ongeacht keuzemiddel gedaan te
28 worden vooraf aan start biologics, omdat deze het doel heeft om naast tuberculose ook
29 andere ziekten uit te sluiten.

30 Nieuwe risicostratificatie en eventuele screening tijdens behandeling met
31 immunosuppressiva dient in de volgende gevallen te worden overwogen: (1) bij switch van
32 immunosuppressieve medicatie in het geval dat het eerdere middel geen aanleiding gaf tot
33 screening, of (2) indien er een hernieuwd risico op besmetting is (bijv. een mogelijke
34 blootstelling).

- 1 De werkgroep adviseert om de interpretatie van positieve uitslagen en verdere besluiten
2 omtrent behandeling door een infectioloog, longarts of GGD (afhankelijk van lokale
3 afspraken) te laten plaatsvinden.
- 4 De richtlijn gaat niet in op laboratoriumtesten om een LTBI of actieve tuberculose aan te
5 tonen. Voor deze en andere onderwerpen over tuberculose wordt verwezen naar de
6 vigerende richtlijnen:
- 7 • diagnostiek (latente) tuberculose-infectie (CPT/KNCV, in concept);³
 - 8 • behandeling LTBI (CPT/KNCV, 2015, herziening 2021);²
 - 9 • mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek (NVMM, 2015);⁵
 - 10 • medicamenteuze behandeling van tuberculose ([NVALT, 2014](#));⁶
 - 11 • tuberculose-HIV (2020);⁷
 - 12 • goed en verantwoord gebruik van Biologics (NVR, 2010);⁸
 - 13 • reizigers naar tuberculose-endemische gebieden (CPT, 2013).⁹
- 14

Het meest actuele schema is opgenomen in de NVALT-richtlijn "Tuberculosescreening voorafgaand aan immunosuppressieve medicatie te vinden." ⁴

Figuur 1. Stroomschema: Screeningsprocedure bij volwassenen



Inte samenwerkende vereniging

NB1: Dit stroomdiagram hoort bij De richtlijn "Tuberculosescreening voorafgaand aan immunosuppressieve medicatie. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.

NB2: Betrek de patiënt bij de besluitvorming.



Ontwikkeld Lsm, het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, ©2019 Versie 2 (24-01-2019)

1
2
3

Tabel 1. Vragenlijst bij risico-inventarisatie op tuberculose en latente tuberculose-infectie (LTBI) voorafgaande aan (of bij) gebruik van immunosuppressieve medicatie – volwassenen

Is er bij u de laatste 6 maanden een thoraxfoto gemaakt?	Ja ↓	Nee/onbekend ↓
	Uitslag opvragen	Thoraxfoto maken
1. Bent u geboren in Nederland?	Ja	Nee/onbekend
2. Bent u geboren voor 1960?	Nee	Ja/onbekend
3. Heeft u ooit TBC of een latente TB infectie gehad (LTBI)?	Nee	Ja/onbekend
4. Heeft u ooit gedocumenteerd contact gehad met mensen met (open) TBC?	Nee	Ja/onbekend
5. Werkt u in de gezondheidszorg of heeft u in de gezondheidszorg gewerkt?	Nee	Ja/onbekend
6. Werkt u (direct en intensief) met risicogroepen voor TBC (immigranten, asielzoekers, illegalen, dak- en thuislozen, alcohol- en drugsverslaafden, verblijf in buitenlandse gevangenis) of heeft u in het verleden met deze risicogroepen gewerkt?	Nee	Ja/onbekend
7. Behoort of behoorde u zelf tot een risicogroep voor TBC (dak- en thuisloos, alcohol- en drugsverslaafd, verblijf in buitenlandse gevangenis)?	Nee	Ja/onbekend
8. Heeft u langer dan 3 maanden gereisd of gewoond in landen waar meer 50/100.000 TBC patiënten voorkomen (zie algemene landenlijst)?	Nee	Ja/onbekend
	Indien alle vragen 'groen' zijn beantwoord: Er is een zeer laag risico op TBC of LTBI. Er kan gestart worden met immunosuppressieve medicatie zonder Mantoux en/of IGRA test of consult bij TBC-deskundige.	Indien minstens 1 vraag met 'geel' beantwoord: Mogelijk risico op TBC of LTBI: verwijst de patiënt door naar een TBC deskundige (meestal longarts, internist-infectioloog of TBC-arts GGD) ter verdere beoordeling. Er kan nog niet gestart worden met immunosuppressieve medicatie.

4

1 Referenties

- 2 1. The use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States.
3 Recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. MMWR
4 Recomm Rep. 1990 May 18;39(RR-8):9-12.
- 5 2. Behandeling LTBI (CPT/KNCV, 2015, herziening 2021);
6 <https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/infectieziekten/Infectieziekten/KNCV%20Richtlijnen%20Behandeling%20latente%20tuberculose-infectie%202015.pdf> Geraadpleegd
7 op 03-02-2022.
- 8 3. Diagnostiek (latente) tuberculose-infectie (CPT/KNCV, in concept);
9 <https://www.kncvtbc.org/uploaded/2019/01/4.2.-Richtlijn-LTBI-diagnostiek.pdf>
10 Geraadpleegd op 03-02-2022.
- 11 4. TBC-screening immuunsuppressiva (NVALT, 2019);
12 [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/tbc-](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/tbc-screening-immuunsuppressiva/startpagina.html)
13 [screening-immuunsuppressiva/startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/tbc-screening-immuunsuppressiva/startpagina.html). Geraadpleegd op 03-02-2022.
- 14 5. Mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek (NVMM, 2015);
15 https://www.nvmm.nl/media/1050/2015_mycobacteriele_laboratoriumdiagnostiek.pdf
16 Geraadpleegd op 03-02-2022.
- 17 6. Medicamenteuze behandeling van tuberculose (NVALT, 2014);
18 [https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/infectieziekten/Infectieziekten/Richtlijn-](https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/infectieziekten/Infectieziekten/Richtlijn-medicamenteuze-behandeling-van-TBC%20Oktober%202014.pdf)
19 [medicamenteuze-behandeling-van-TBC%20Oktober%202014.pdf](https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/infectieziekten/Infectieziekten/Richtlijn-medicamenteuze-behandeling-van-TBC%20Oktober%202014.pdf) Geraadpleegd op
20 03-02-2022.
- 21 7. Tuberculose-HIV (KNCV/CPT, 2020);
22 [https://richtlijndatabase.nl/index.php/richtlijn/tuberculose_en_hiv/behandeling_van](https://richtlijndatabase.nl/index.php/richtlijn/tuberculose_en_hiv/behandeling_van_gecombineerd_tuberculose_en_hiv/behandeling_tuberculose_bij_gecombineerd_tbc_en_hiv.html)
23 [gecombineerd_tuberculose_en_hiv/behandeling_tuberculose_bij_gecombineerd_tbc](https://richtlijndatabase.nl/index.php/richtlijn/tuberculose_en_hiv/behandeling_van_gecombineerd_tuberculose_en_hiv/behandeling_tuberculose_bij_gecombineerd_tbc_en_hiv.html)
24 [en_hiv.html](https://richtlijndatabase.nl/index.php/richtlijn/tuberculose_en_hiv/behandeling_van_gecombineerd_tuberculose_en_hiv.html) Geraadpleegd op 03-02-2022.
- 25 8. Goed en verantwoord gebruik van Biologics (NVR, 2010);
26 [https://richtlijndatabase.nl/index.php/richtlijn/biologics/biologics_](https://richtlijndatabase.nl/index.php/richtlijn/biologics/biologics_startpagina.html)
27 [startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/index.php/richtlijn/biologics/biologics_startpagina.html) Geraadpleegd op 03-02-2022.
- 28 9. Reizigers naar tuberculose-endemische gebieden (CPT, 2013).
29 [https://www.kncvtbc.org/uploaded/2021/03/Richtlijn-Risicogroepen-Reiziger110321-](https://www.kncvtbc.org/uploaded/2021/03/Richtlijn-Risicogroepen-Reiziger110321-1.pdf)
30 [1.pdf](https://www.kncvtbc.org/uploaded/2021/03/Richtlijn-Risicogroepen-Reiziger110321-1.pdf) Geraadpleegd op 03-02-2022.
- 31 10. Cho SI, Kang S, Kim YE, Lee JY, Jo SJ. Ustekinumab does not increase tuberculosis
32 risk: Results from a national database in South Korea. J Am Acad Dermatol. 2020
33 May;82(5):1243-1245.
- 34 11. Richtlijn diagnostiek LTBI (commissie praktische tuberculosebestrijding CPT 2021)
35 <https://www.rivm.nl/cpt/richtlijnen-diagnostiek/diagnostiek-LTBI/richtlijn> .
36 Geraadpleegd op 07-02-2022.
- 37

38

39

3.11. Kinderwens en zwangerschap

Uitgangsvraag

Hoe moeten psoriasispatiënten met een zwangerschapswens in de nabije toekomst of met een actuele zwangerschap worden behandeld?

Inleiding

Een systemische medicamenteuze behandeling tijdens de zwangerschap kan noodzakelijk zijn om psoriasis onder controle te houden. In geval van een zwangerschapswens in de nabije toekomst is de belangrijkste overweging om de risico's te minimaliseren. Zowel de arts als de patiënt moet gezamenlijk het risico op exacerbatie van psoriasis afwegen tegen de risico's van het starten of voortzetten van systemische immunosuppressiva op het zwanger worden, de zwangerschap en het ongeboren kind (Samen Beslissen). Deze module bevat aanbevelingen en overwegingen ten aanzien van het gebruik van conventionele systemische immunosuppressiva, small molecule inhibitor en biologics voor, tijdens of na de zwangerschap.

Aanbevelingen

Aanbevelingen conventionele systemische therapie voor vrouwen

- Overleg met een gynaecoloog bij gebruik van conventionele systemische therapie gedurende de zwangerschap (en preconceptioneel).
- Overweeg om bij het geven van advies over het gebruik van systemische therapieën bij vrouwen die een conceptie plannen of die zwanger zijn recente informatie van de [Moeders van Morgen kennisbank](#) (onderdeel van Lareb) te raadplegen, naast deze aanbevelingen. Zij zijn eventueel ook telefonisch te benaderen.
- Continueer de behandeling met methotrexaat (MTX) bij een kindwens in de niet nabije toekomst. MTX dient, wegens de teratogeniciteit, minimaal 3 maanden vóór conceptie gestaakt te worden (echter wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt) en adviseer en verifieer sluitende anticonceptie in die maanden.
- Overweeg ciclosporine (CsA) te gebruiken als eerste keuze conventioneel systemisch middel bij vrouwen met een actuele kindwens en wanneer het klinisch noodzakelijk is om conventionele systemische therapie te starten tijdens of voor de zwangerschap.
- Gebruik geen acitretine in de reproductieve levensfase van vrouwen. Indien toch noodzakelijk moet er twee vormen van anticonceptie worden gebruikt. Acitretine is teratogeen en is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden, zwangerschap plannen, borstvoeding geven of geen anticonceptie kunnen gebruiken tot drie jaar na stopzetting van de therapie. Acitretine valt onder het [zwangerschapspreventieprogramma](#)¹² (zie voor specificatie [SmPC](#)).
- Gebruik geen dimethylfumaraat en apremilast tijdens de zwangerschap. Er is onvoldoende informatie over dimethylfumaraat en apremilast om deze als veilig te beschouwen tijdens de zwangerschap. Adviseer en verifieer sluitende anticonceptie.

- Attendeer patiënten op deelname aan het nationale zwangerschapsregister van '[Moeders van Morgen](#)' om de kennis over geneesmiddelgebruik rondom de zwangerschap te vergroten.

1

2 Aanbevelingen biologics voor vrouwen

- Overleg met een gynaecoloog bij gebruik van biologics gedurende de zwangerschap (en preconceptioneel).
- Overweeg certolizumab pegol als eerste keuze behandeling wanneer een biologic essentieel wordt geacht tijdens de zwangerschap (en preconceptioneel). Dit middel passeert de placenta niet of nauwelijks.
- Overweeg de behandeling met biologics te stoppen in het tweede en derde trimester (behalve certolizumab pegol) om foetale blootstelling en het mogelijk kans op immunosuppressie bij de pasgeborene te minimaliseren.
- Gebruik geen levende of levend verzwakte vaccins bij zuigelingen (tot 12 maanden oud) van wie de moeders biologics kregen na 16 weken zwangerschap, tenzij het voordeel van de vaccinatie duidelijk zwaarder weegt dan het theoretische risico van toediening (zie ook module [vaccinaties](#)).
- Volg op normale wijze het Rijksvaccinatieprogramma. Het Rijksvaccinatieprogramma bevat geen levende vaccins tot de leeftijd van 14 maanden.
- Attendeer patiënten op deelname aan het nationale zwangerschapsregister van '[Moeders van Morgen](#)' om de kennis over geneesmiddelgebruik rondom de zwangerschap te vergroten..

3

4

5 Aanbevelingen omtrent mannelijke vruchtbaarheid en zwangerschapsresultaten

- Overweeg om bij mannen 3* maanden voor de poging tot conceptie te stoppen met MTX. Maak een afweging op individueel niveau, waarbij het ook een mogelijkheid is om de behandeling met methotrexaat te continueren, indien dit nodig wordt geacht om de ziekteactiviteit onder controle te krijgen/ houden.
**EMA adviseert 6 maanden uit voorzorg.*
- Adviseer mannen die acitretine gebruiken, om barrièremiddelen te gebruiken na de conceptie om blootstelling via direct contact met sperma te beperken tijdens de zwangerschap.
- Continueer CsA en/of TNF-alfa-blokkers preconceptioneel bij de man: zij lijken niet van invloed te zijn op de kwaliteit van het semen, en daarmee op fertiliteit.
- Voor informatie over geneesmiddelgebruik rondom de zwangerschap zie de [Moeders van Morgen kennisbank](#) (onderdeel van Lareb).¹

6

7 Methode

8 Deze module is gebaseerd op de vorige EDF-richtlijn(en).^{2,3} De EDF-werkgroep heeft in de
9 laatste herziening een systematische search uitgevoerd. Details hiervan zijn te vinden in het
10 bijlagendocument (bijlage 4: evidence synthese).

11

1 Overwegingen

2 Psoriasis is een chronische aandoening, die vaak op jongvolwassen leeftijd begint. Daarom
3 is aandacht voor actuele zwangerschapswens (of kinderwens) en zwangerschap cruciaal,
4 evenals inzicht in de risico's van therapie tijdens conceptie en zwangerschap. Er zijn geen
5 aanwijzingen dat psoriasis een significante invloed heeft op de vruchtbaarheid van mannen
6 of vrouwen. Hoewel zwangerschap een onvoorspelbaar effect heeft op psoriasis, suggereert
7 (beperkt) bewijs dat psoriasis meestal verbetert. Bij ongeveer 55% van de vrouwen met
8 psoriasis verbetert de aandoening tijdens de zwangerschap, 25% meldt geen verandering en
9 25% verslechtert.^{5,6} Omgekeerd ziet men bij psoriasis in de postpartumperiode een grote
10 kans op opvlamming; ongeveer 65% verslechtert, 25% laat geen verandering zien en 10%
11 verbetert.

12 De uitkomsten op de gezondheid van moeder en foetus zijn essentieel bij het bepalen van de
13 optimale behandeling voor mensen met psoriasis die conceptie plannen of zwanger zijn.
14 Hoewel gegevens beperkt zijn en niet altijd consistent, kan onbehandelde ernstige psoriasis
15 bij de moeder schadelijk zijn voor het welzijn van het foetus; en associatie met
16 vroeggeboorte en baby's met een laag geboortegewicht is beschreven.^{8,9} Het risico van
17 onbehandelde psoriasis van de moeder tijdens de zwangerschap moet daarom worden
18 afgewogen tegen alle potentiële schade van het foetus door blootstelling aan
19 geneesmiddelen. Andere factoren die de zwangerschapsresultaten kunnen beïnvloeden,
20 omvatten alcoholgebruik, roken en comorbiditeiten zoals obesitas en depressie (die komen
21 vaker voor bij patiënten met grotere ziekteactiviteit).¹⁰ Ondanks het snel toenemende aantal
22 beschikbare geneesmiddelen is de kennis over hun veiligheid tijdens de zwangerschap
23 beperkt. Voor de meest actuele informatie kunt u de Moeders van Morgen kennisbank van
24 bijwerkingencentrum Lareb raadplegen, www.lareb.nl/mvm-kennis, of contact met hen
25 opnemen. Moeders van Morgen is een onderdeel van bijwerkingencentrum Lareb of contact
26 met hen opnemen. Moeders van Morgen is een onderdeel van bijwerkingen centrum Lareb.

27

28 Conventionele systemische therapie

29 *Acitretine*

30 Acitretine is teratogeen en is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden,
31 zwangerschap plannen, borstvoeding geven of geen anticonceptie kunnen gebruiken tot drie
32 jaar na stopzetting van de therapie.¹¹ Vrouwen in de reproductieve levensfase moeten na het
33 stoppen van de behandeling iedere 1-3 maanden gedurende 3 jaar een zwangerschapstest
34 uitvoeren. Acitretine wordt omgezet in etretinaat, wat stapelt in vetweefsel. Indien er toch een
35 zwangerschap tot stand komt tijdens gebruik van acitretine, verwijs dan z.s.m. naar een
36 centrum voor prenatale diagnostiek. Acitretine valt onder het
37 [zwangerschapspreventieprogramma](#)¹² (zie voor specificatie [SmPC](#)). Bij gebruik van dit
38 middel zijn twee anticonceptiemethoden essentieel.

39 *Ciclosporine*

40 CsA passeert de placenta, maar er is geen bewijs voor teratogeniciteit.¹⁶ Ervaring met
41 patiënten met orgaantransplantaties geven aan dat CsA de kans op specifieke complicaties
42 zoals pre-eclampsie en laag geboortegewicht vergroot, maar het is niet duidelijk of dit komt
43 door de medicatie of door de onderliggende ziekte of door eventuele comediatie. Bij
44 zwangere vrouwen met psoriasis vulgaris die CsA krijgen, moeten de voor- en nadelen van
45 het continueren van ciclosporine worden overwogen. CsA mag alleen tijdens de
46 zwangerschap worden gebruikt als de potentiële voordelen voor de moeder het potentiële
47 risico voor het foetus rechtvaardigen.¹⁶ Met de ethanolcomponent van Sandimmun Neoral
48 moet bij zwangere vrouwen ook rekening worden gehouden. Indien nodig kan de

1 ciclosporinebehandeling worden voortgezet met nauwgezette follow-up, samen met een
2 gynaecoloog.^{4,16} CsA gaat in geringe hoeveelheden over in de moedermelk. Tot nu toe zijn
3 er geen nadelige effecten bij de zuigeling gemeld, en evenmin (lange termijn-) effecten op
4 het immuunsysteem of het bloedbeeld van de zuigeling. Er zijn beperkte gegevens over het
5 effect van CsA op de vruchtbaarheid.

6 *Dimethylfumaraat*

7 Dimethylfumaraat is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen
8 gebruik maken passende anticonceptie.¹⁷ Dimethylfumaraat mag niet worden ingenomen
9 door vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of een actuele zwangerschapswens (of
10 kinderswens) hebben. Er zijn bij Lareb ruim 400 zwangerschappen gedocumenteerd waarbij
11 de vrouwen DMF gebruikten.¹ Daarbij werd geen verhoogd risico op nadelige effecten
12 gezien. Het betrof vooral kortdurend gebruik in het eerste trimester; veel vrouwen stopten
13 namelijk met de behandeling bij het vaststellen van de zwangerschap. De aantallen zijn te
14 klein om een goede inschatting van het risico te maken. Er zijn geen gegevens beschikbaar
15 over de effecten van DMF op de vruchtbaarheid van vrouwen.¹⁷ Bij patiënten met diarree
16 tijdens behandeling met DMF kan het effect van orale anticonceptiva verminderd zijn. Extra
17 gebruik van anticonceptiemethoden worden daarom aanbevolen. De Moeders van Morgen
18 kennisbank (onderdeel van Lareb) meldt: 'overgang naar de moedermelk is laag en er
19 worden geen nadelige effecten voor het kind verwacht.'¹ De actieve metaboliet
20 monomethylfumaraat is een klein molecuul, overgang naar de melk is waarschijnlijk. De
21 actieve metaboliet heeft een korte halfwaardetijd van 1 uur, wachten met de borstvoeding tot
22 4-5 uur na inname minimaliseert blootstelling van de zuigeling.

23 *Methotrexaat*

24 MTX is een foliumzuurantagonist waarvan bekend is dat deze teratogeen is bij mensen. In
25 een recente review zijn statistisch significant hogere percentages gevonden van
26 microcefalie, craniosynostose, tetralogie van Fallot, pulmonale klepatresie,
27 ledemaatreductiedefecten en syndactylie bij pasgeborenen na het gebruik van MTX door de
28 moeder tijdens de zwangerschap.¹⁹ Spontane abortussen werden vaker waargenomen bij
29 zwangere vrouwen die werden behandeld met MTX (minder dan 30 mg / week) vergeleken
30 met vrouwen met vergelijkbare ziekten die met andere geneesmiddelen werden behandeld
31 (42,5% versus 22,5%). Daarom moeten vrouwen, waar relevant, worden voorgelicht over
32 zwangerschap en borstvoeding, en mogen zij niet zwanger worden tijdens het gebruik van
33 MTX.²⁰ Recente EMA-richtlijnen adviseren 6 maanden voor de beoogde conceptie te
34 stoppen met MTX, wat een verandering is ten opzichte van eerdere aanbevelingen van 3
35 maanden.²¹ De praktijk van de richtlijn groep wijkt hiervan af ten gunste van een kortere
36 termijn van stopzetting (3 maanden). Voor de wijziging van de aanbeveling wat betreft de
37 standaarddosering van MTX (5-30 mg / week) is geen bewijs gevonden. Het wordt aanbevolen
38 dat seksueel actieve vrouwen een zwangerschapstest ondergaan voordat ze met de therapie
39 beginnen en twee anticonceptiemethoden gebruiken gedurende de periode van MTX
40 behandeling. Bij zwangerschap tijdens methotrexaattherapie is onmiddellijke verwijzing naar
41 een gynaecoloog vereist.²³ MTX beïnvloedt de oögenese en kan mogelijk de vruchtbaarheid
42 verminderen, vooral in hogere doseringen. Bij de meeste patiënten is dit omkeerbaar na het
43 stoppen met MTX.²⁰ De EMA adviseert in het geval van behandeling met MTX voor
44 oncologische indicaties bij vrouwen met een kinderswens, genetische consultatie te adviseren
45 (zie [SmPC](#)). MTX wordt uitgescheiden in de moedermelk en mag daarom niet worden
46 gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

47

1 Small-moleculen inhibitors

2 *Apremilast*

3 Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van apremilast tijdens de zwangerschap. Eerdere
4 dierstudies lieten geen toename van misvormingen zien met apremilast, maar hebben wel
5 een dosis gerelateerde foetale sterfte en verminderd geboortegewicht laten zien. Apremilast
6 is daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.¹³ Vrouwen die zwanger kunnen
7 worden, dienen hiervoor effectieve anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te
8 voorkomen en hiermee door te gaan tot ten minste vier weken na het stoppen met
9 apremilast.¹³ Apremilast werd gedetecteerd in de melk van zogende muizen in concentraties
10 van ongeveer 1,5x die van bloedplasmamonsters.^{14,15} Het is niet bekend of apremilast of zijn
11 metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk bij mensen, daarom dient apremilast
12 niet te worden gebruikt tijdens de borstvoeding.^{13,15} Er zijn geen gegevens beschikbaar over
13 de invloed van apremilast op de vruchtbaarheid bij mensen.¹³

14 Biologics

15
16 Gegevens uit onderzoeken die zwangerschapsresultaten rapporteren bij vrouwen die zijn
17 blootgesteld aan behandeling met biologics tijdens de conceptie en / of zwangerschap
18 werden onlangs uitvoerig beoordeeld als onderdeel van de 'British Association of
19 Dermatologists guidelines for biologics use in psoriasis'.²³ Alle biologics die momenteel zijn
20 goedgekeurd voor psoriasis, behalve certolizumab pegol, bevatten een humaan IgG1, 2 of 4
21 Fc-gebied en worden actief door de placenta getransporteerd via neonatale Fc-
22 receptoren.^{24,25} Aangenomen wordt dat actieve overdracht via de placenta erg laag is tijdens
23 het eerste trimester wanneer organogenese vindt plaats, dus het theoretische risico van
24 teratogeniteit van biologics is laag. Actieve overdracht kan echter plaatsvinden rond de 13
25 weken zwangerschap en neemt aanzienlijk toe na 20 weken zwangerschap. Deze
26 toenemende blootstelling aan biologics tijdens het tweede en derde trimester leidt tot een
27 mogelijk risico op neonatale immunosuppressie en groter risico op neonatale infecties.²⁶ De
28 biologics verdwijnen uit het serum van een baby binnen de eerste zes levensmaanden.

29 Certolizumab pegol is het enige gePEGyleerde gehumaniseerde antigeenbindende fragment
30 van een TNF-blokker en het mist een Fc-domein.²⁷ Certolizumab pegol bindt zich daarom
31 niet aan de menselijke neonatale Fc-receptor en wordt niet actief door de placenta
32 overgedragen. Dit wordt onderstreept door een analyse van 31 zwangerschappen die zijn
33 blootgesteld aan infliximab, adalimumab en certolizumab pegol (voor IBD), waarbij de
34 mediane niveaus van infliximab, adalimumab en certolizumab pegol in het navelstrengbloed
35 van zuigelingen in vergelijking met dat van moeder respectievelijk 160%, 153% en 3,9%
36 waren.²⁸ Infliximab en adalimumab konden gedurende 6 maanden worden gedetecteerd in
37 de zuigelingen. Postmarketing prospectief farmacokinetisch onderzoek heeft bevestigd dat er
38 geen of minimale overdracht is van certolizumab pegol via de placenta (CRIB-studie, n = 16
39 ²⁹) en in de moedermelk (CRADLE-onderzoek, n = 19³⁰).

40 Populatie-gebaseerde cohortstudies die zwangerschapsresultaten rapporteren bij vrouwen
41 die zijn blootgesteld aan biologics tijdens conceptie en/of zwangerschap zijn beperkt, en
42 betreffen voornamelijk blootstelling aan TNF-alfa-blokkers.³¹⁻⁴³ Er is eveneens beperkt bewijs
43 gevonden voor het gebruik van ustekinumab. Over het algemeen identificeerden de
44 beschikbare onderzoeken geen duidelijk bewijs van specifieke schade aan het foetus na
45 blootstelling aan TNF-alfa-blokkers met betrekking tot aangeboren misvormingen,
46 levendgeborenen, vroeggeboorten of neonatale infecties.³¹⁻⁴³ Studies vanuit de dermatologie
47 en reumatologie laten geen verhoogde kans op miskramen of aangeboren afwijkingen zien
48 bij het gebruik van ustekinumab tijdens de zwangerschap.⁴⁴ In een groot cohort waarbij TNF-
49 alfa-blokkers of ustekinumab werd gebruikt voor psoriasispatiënten, werd gevonden dat de

1 uitkomsten van zwangerschappen en geboortes vergelijkbaar waren met die van de normale
2 bevolking.⁴⁵ Er is geen goed bewijs voor een effect van blootstelling aan IL-17-, of IL- 23p19 -
3 blokker op zwangerschap of ongeboren kind.

4 Het gebruik van TNF-alfa-blokkers door IBD patiënten tijdens de zwangerschap is niet
5 geassocieerd met een negatieve zwangerschapsuitkomst. TNF-alfa-blokkers zijn
6 monoclonale antilichamen, welke actief getransporteerd worden door de placenta met behulp
7 van specifieke receptor gemediteerde mechanismen. Tijdens het 1e trimester komt deze
8 specifieke Fc receptor nog niet tot expressie. Daarom passeert TNF-alfa-blokkers de
9 placenta niet tijdens de 1e trimester, maar pas in het 2e en met name in het 3e trimester
10 zodra de Fc receptor tot expressie komt in de placenta. Tachtig procent van de transfer van
11 anti-TNF medicatie vindt plaats in het derde trimester. Dit geldt met name voor infliximab en
12 adalimumab. Certolizumab mist het Fc deel, waardoor transport van certolizumab door de
13 placenta bijna niet plaatsvindt.⁴⁶⁻⁴⁷ Volgens de Toronto consensus, gepubliceerd in 2016 is
14 het advies om de anti-TNF therapie te continueren tijdens de zwangerschap, zeker bij
15 patiënten met een hoog risico op relapses en gecompliceerde IBD. Echter bij een selecte
16 groep IBD patiënten kan overwogen worden om de anti-TNF medicatie in de 2e trimester te
17 staken.⁴⁸ De laatste groep betreft IBD patiënten met een laag risico op een relapse, zoals
18 patiënten met tenminste 12 maanden klinische, biochemische en endoscopische remissie
19 voor conceptie, patiënten die niet eerder loss of response dan wel dosis escalatie nodig
20 hebben gehad, patiënten zonder intestinale chirurgie, en patiënten die de 3 jaar voor de
21 conceptie niet opgenomen zijn geweest in een ziekenhuis".

22 Er is geen consensus over hoe lang de tijdsperiode moet zijn tussen het stoppen met een
23 biologic en conceptie. Voor behandelingen met een goed veiligheidsprofiel tijdens de
24 zwangerschap, is voortzetting van anticonceptie onmiddellijk na stopzetting van de
25 behandeling mogelijk niet zo relevant als bij behandelingen met een onbekend of minder
26 gunstig veiligheidsprofiel. Actieve placentaoverdracht van biologics begint rond de 13 weken
27 zwangerschap en neemt significant toe na 20 weken zwangerschap. De specifieke
28 halfwaardetijden van de respectievelijke geneesmiddelen hebben invloed op het resterende
29 geneesmiddelniveau op deze momenten van de zwangerschap. Bij de middelen waarvan
30 niet voldoende duidelijke is dat deze veilig gebruikt kunnen worden, wordt geadviseerd
31 rekening te houden met de halfwaardetijd en de placenta overdracht vanaf ongeveer 13
32 weken amenorroeduur om te bepalen wanneer het middel gestopt dient te worden in relatie
33 tot stop anticonceptie en conceptie.

34 Mannelijke vruchtbaarheid

35 Bij mannen die een conceptie plannen, zijn de effecten van systemische medicatie op zowel
36 vruchtbaarheid als foetale ontwikkeling belangrijke overwegingen. Er zijn echter zeer
37 beperkte gegevens over de impact van vaderlijke blootstelling aan systemische medicatie, in
38 het bijzonder met betrekking tot teratogeniciteit en gevolgen op langere termijn.

39 *Acitretine*

40 Acitretine heeft geen bekend effect op de mannelijke vruchtbaarheid.⁵⁰ Sporen van acitretine
41 zijn gerapporteerd in het sperma van mannen, maar er zijn geen aanwijzingen dat
42 teratogeniciteit bij de conceptie een groot risico vormt als de conceptie 4-6 weken na staking
43 van acitretine gebruik plaats vindt.⁵¹ Hoewel voortdurende blootstelling via direct contact met
44 sperma tijdens onbeschermd geslachtsgemeenschap na de conceptie een laag risico heeft,
45 kan een barrièremethode in dit geval toch worden overwogen.¹⁴

46 *Apremilast*

47 Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van vaderlijke blootstelling aan
48 apremilast op de vruchtbaarheid van de man of zwangerschapsuitkomsten. In dierstudies bij

1 muizen werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannen bij
2 een drievoudige klinische blootstelling.³

3 *Ciclosporine*

4 Er zijn geen aanwijzingen dat het gebruik van CsA door de vader de mannelijke
5 vruchtbaarheid beïnvloedt, maar er zijn hierover maar weinig studies voorhanden.^{14, 52,53}
6 Recente systematische reviews van cohortstudiegegevens toonden geen impact op
7 zwangerschapsresultaten.^{14,52} Dit omvat gegevens van een Deens registeronderzoek van
8 247 kinderen verwekt tijdens vaderlijk gebruik van CsA, waarin geen verband werd
9 gevonden tussen vaderlijke blootstelling aan CsA en verhoogd risico op aangeboren
10 afwijkingen.⁵⁴

11 *Dimethylfumaraat*

12 In een recente Europese consensusbijeenkomst concludeerde men dat anticonceptie voor
13 mannen die dimethylfumaraat gebruiken, niet vereist is, hoewel er een gebrek aan bewijs
14 is.¹⁸

15 *Methotrexaat*

16 *Vruchtbaarheid*

17 Een recente systematische review beschreef 48 mannen die werden blootgesteld aan
18 MTX⁴⁹. Bij twee mannen trad oligospermie op (één omkeerbaar en één onomkeerbaar)^{55,56}
19 Nog eens vijf publicaties omvatten 46 blootstellingen. Zij concludeerden dat er geen impact
20 is van MTX op mannelijke vruchtbaarheid.⁵² Een serie case-reports van 26 mannen die MTX
21 kregen en die hun sperma lieten onderzoeken met behulp van radioactieve fosfor voor
22 testiculaire histologie en spermatogene functie vertoonde geen negatieve invloed van MTX
23 op de vruchtbaarheid.⁵⁷ In een andere studie werden spermaparameters van tien mannen
24 die werden behandeld met MTX voor ernstige psoriasis vergeleken met die van tien mannen
25 die lokale steroïden gebruikten. Degenen die MTX gebruikten hadden significant meer kans
26 op normale spermaparameters.⁵⁸

27 Het effect van MTX op de semen kwaliteit is onzeker. Er is een theoretisch risico bij het
28 gebruik van MTX, maar in de praktijk is dit effect minder duidelijk. Er zijn weinig data
29 beschikbaar. Het gebruik van MTX kan overwogen worden om de ziekteactiviteit onder
30 controle te krijgen bij een man met een actieve kinderwens.

31 In deze module is het effect van medicatie beschreven op fertiliteit. Echter, paternaal gebruik
32 kan een geneesmiddel ook een teratogeen effect hebben. Uit een recente systematische
33 review is gebleken dat er op dit moment niet met zekerheid van bepaalde middelen gezegd
34 kan worden dat ze teratogeen zijn.⁴⁵ Kanttekening hierbij is dat er weinig data beschikbaar
35 zijn, en dat er zodoende geen harde conclusies getrokken kunnen worden. Voor paternaal
36 MTX-gebruik is overigens niet aangetoond dat het teratogeniciteit van de ongeboren vrucht
37 of nadelige zwangerschapsuitkomsten veroorzaakt. Een recente systematische review die
38 1511 vaders includeerde die waren blootgesteld aan MTX rond de conceptie concludeerde
39 dat er geen verband was tussen vaderlijke blootstelling aan MTX en nadelige
40 zwangerschapsuitkomsten of aangeboren misvormingen.⁵²

41 *Zwangerschapsresultaten*

42 De grootste cohortstudies, bestaande uit nationale registratiegegevens^{54,59,60} en resultaten op
43 langere termijn⁶¹, toonden geen verhoogd risico van MTX gebruik bij de vader op de uitkomst
44 van de zwangerschap. Hoewel de bovenstaande gegevens de noodzaak van een wash-out
45 periode voor MTX niet ondersteunen, is meer bewijs vereist voordat dit kan worden
46 aanbevolen. Recente EMA-richtlijnen raden aan om MTX gedurende zes maanden te
47 stoppen voorafgaand aan geplande conceptie, dat wil zeggen een wijziging ten opzichte van

1 de eerdere aanbevelingen van drie maanden.²¹ De praktijk van de richtlijn­groep wijkt hiervan
2 af ten gunste van een kortere stopzetting (3 maanden). Tevens kan overwogen worden is om
3 de behandeling met methotrexaat te continueren, indien nodig om de ziekteactiviteit onder
4 controle te krijgen/ houden. Er is daarnaast geen bewijs gevonden die de aanbeveling om de
5 standaarddosis MTX (5-30 mg/week) voor ontstekingsziekten te wijzigen, ondersteunt.

6 *Biologics*

7 Hoewel er beperkte beschikbare gegevens zijn, vonden cohortonderzoeken met TNF-alfa-
8 blokkers geen bewijs voor verminderde vruchtbaarheid tijdens paternaal gebruik.^{14,53} Een
9 systematische review benadrukte dat spermamotiliteit en vitaliteit zelfs kunnen verbeteren
10 onder behandeling met TNF-alfa-blokkers, mogelijk als gevolg van een afname in
11 ziekteactiviteit.⁶¹ Cohortonderzoeken (in totaal 60 blootstellingen met gedocumenteerde
12 uitkomstgebeurtenissen in 28 gevallen) waarbij een reeks TNF-alfa-blokkers vonden ook
13 geen bewijs voor een verband tussen een verminderde zwangerschap­suitkomsten en
14 paternaal gebruik van TNF-alfa-blokkers op het moment van conceptie.^{14,52,61} Er zijn geen
15 onderzoeken die de mogelijke impact van paternale blootstelling aan andere biologics
16 waaronder IL-12 / IL-23p40-, IL-17, of IL-23p19-blokker hebben beoordeeld op mannelijke
17 vruchtbaarheid of zwangerschap­resultaten.

18 *Wensen en voorkeuren patiënten*

19 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
20 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

21 Omdat er over sommige nieuwe systemische medicatie beperkte informatie is over de
22 effecten op vruchtbaarheid, zwangerschap en kinderwens, is de opname van
23 ervaringen/resultaten in de 'Moeders van Morgen'-database belangrijk om toekomstige
24 patiënten beter te kunnen informeren over de risico's. Bespreek regelmatig met patiënten in
25 de vruchtbare leeftijd of er sprake is van een kinderwens en bespreek het eventueel
26 betrekken van een gynaecoloog.

27 Doordat de ziekteactiviteit van psoriasis tijdens en direct na de zwangerschap kan
28 verergeren, is het belangrijk dat vrouwen hier tijdig over worden geïnformeerd en op de
29 hoogte zijn van de (nog wel) beschikbare behandelingen.

30

1 Referenties

- 2 1. Moeders van Morgen. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>, Geraadpleegd op 07-02-
3 2022; Geraadpleegd op 12-01-2023.
- 4 2. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic
5 treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with
6 EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology :
7 JEADV 2015; 29: 2277-94.
- 8 3. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G et al. European S3-Guideline on the systemic
9 treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in
10 cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology
11 and Venereology: JEADV 2017; 31: 1951-63.
- 12 4. van der Kraaij GE, Balak DMW, Busard CI et al. Highlights of the updated Dutch
13 evidence- and consensus-based guideline on psoriasis 2017. The British journal of
14 dermatology 2019; 180: 31-42.
- 15 5. Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, Menter MA. Psoriasis and pregnancy: hormone and
16 immune system interaction. International journal of dermatology 1996; 35: 169-72.
- 17 6. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on
18 psoriasis in pregnancy and post partum. Archives of dermatology 2005; 141: 601-6.
- 19 7. Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K, Lynde C, Fleming P. Psoriasis and adverse
20 pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. The British journal
21 of dermatology 2016; 175: 464-72.
- 22 8. Yang Y-W, Chen C-S, Chen Y-H, Lin H-C. Psoriasis and pregnancy outcomes: a
23 nationwide population-based study. J Am Acad Dermatol 2011; 64: 71-7.
- 24 9. Lima XT, Janakiraman V, Hughes MD, Kimball AB. The impact of psoriasis on
25 pregnancy outcomes. The Journal of investigative dermatology 2012; 132: 85-91.
- 26 10. Bandoli G, Johnson DL, Jones KL et al. Potentially modifiable risk factors for adverse
27 pregnancy outcomes in women with psoriasis. The British journal of dermatology
28 2010; 163: 334-9.
- 29 11. European Medicines Agency. Acitretin 25mg Capsules - Summary of Product
30 Characteristics (SmPC) - (emc). In.
- 31 12. Zwangerschapspreventieprogramma. [Informatie voor zorgverleners: Medicijnen met
34 een zwangerschapspreventieprogramma | Zwangerschap en medicijnen | College ter
35 Beoordeling van Geneesmiddelen \(cbg-meb.nl\)](https://www.cbg-meb.nl/informatie-voor-zorgverleners/medicijnen-met-
32 een-zwangerschapspreventieprogramma-zwangerschap-en-medicijnen-college-ter-
33 Beoordeling-van-Geneesmiddelen-cbg-meb.nl) Geraadpleegd op 16-02-2023.
- 36 13. European Medicines Agency. Otezla 30 mg Film-Coated Tablets - Summary of
37 Product Characteristics (SmPC) - (emc). In.
- 38 14. Rademaker M, Agnew K, Andrews M et al. Psoriasis in those planning a family,
39 pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. Australas. J.
40 Dermatol. 2018; 59: 86-100.
- 41 15. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB. The use of biologicals and small
42 molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. Expert Rev Clin Pharmacol
43 2018; 11: 987-98.
- 44 16. European Medicines Agency. Neoral Soft Gelatin Capsules - Summary of Product
45 Characteristics (SmPC) - (emc). In.
- 46 17. European Medicines Agency. Skilarence 30 mg Gastro-resistant Tablets - Summary
47 of Product Characteristics (SmPC) - (emc). In.
- 48 18. Mrowietz U, Barker J, Boehncke WH et al. Clinical use of dimethyl fumarate in
49 moderate-to-severe plaque-type psoriasis: a European expert consensus. Journal of
50 the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV 2018; 32 Suppl 3:
3- 14.
19. Verberne EA, de Haan E, van Tintelen JP, Lindhout D, van Haelst MM. Fetal

- 1 methotrexate syndrome: A systematic review of case reports. *Reprod. Toxicol.*
2 2019;87: 125-39.
- 3 20. European Medicines Agency. Methotrexate 2.5mg Tablets - Summary of Product
4 Characteristics (SmPC) - (emc). In.
- 5 21. European Medicines Agency. Nordimet - EPAR. In. 2016.
- 6 22. Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH et al. British Association of Dermatologists'
7 guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease
8 2016. *The British journal of dermatology* 2016; 175: 23-44.
- 9 23. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ et al. British Association of Dermatologists
10 guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *The British journal of dermatology*
11 2017; 177: 628-36.
- 12 24. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for
13 gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women
14 during conception and pregnancy. *The American journal of gastroenterology* 2009;
15 104: 228-33.
- 16 25. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternofetal
17 transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*
18 1996; 36: 248-55.
- 19 26. Pottinger E, Woolf RT, Exton LS, Burden AD, Nelson-Piercy C, Smith CH. Exposure
20 to biological therapies during conception and pregnancy: a systematic review. *The*
21 *British journal of dermatology* 2018; 178: 95-102.
- 22 27. Ferrante M, Vermeire S, Rutgeerts PJ. Drug safety evaluation of certolizumab pegol.
23 *Expert opinion on drug safety* 2014; 13: 255-66.
- 24 28. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis
25 factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin.*
26 *Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 286-92; quiz e24.
- 27 29. Mariette X, Förger F, Abraham B et al. Lack of placental transfer of certolizumab
28 pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing,
29 pharmacokinetic study. *Annals of the rheumatic diseases* 2018; 77: 228-33.
- 30 30. Clowse ME, Förger F, Hwang C et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol
31 into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre,
32 pharmacokinetic study. *Annals of the rheumatic diseases* 2017; 76: 1890-6.
- 33 31. Carman WJ, Accortt NA, Anthony MS, Iles J, Enger C. Pregnancy and infant
34 outcomes including major congenital malformations among women with chronic
35 inflammatory arthritis or psoriasis, with and without etanercept use.
36 *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 1109-18.
- 37 32. Burmester GR, Landewé R, Genovese MC et al. Adalimumab long-term safety:
38 infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid
39 arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2017; 76: 414-7.
- 40 33. Bröms G, Granath F, Stephansson O, Kieler H. Preterm birth in women with
41 inflammatory bowel disease - the association with disease activity and drug
42 treatment. *Scand. J. Gastroenterol.* 2016; 51: 1462-9.
- 43 34. Bröms G, Granath F, Ekborn A et al. Low Risk of Birth Defects for Infants Whose
44 Mothers Are Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor Agents During Pregnancy.
45 *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14: 234-41.e1-5.
- 46 35. Luu M, Benzenine E, Doret M et al. Continuous Anti-TNF α Use Throughout
47 Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A
48 Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION).
49 *The American journal of gastroenterology* 2018; 113: 1669-77.

- 1 36. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- α
2 drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *The American*
3 *journal of gastroenterology* 2013; 108: 433-40.
- 4 37. Cooper WO, Cheetham TC, Li D-K et al. Brief report: Risk of adverse fetal outcomes
5 associated with immunosuppressive medications for chronic immune-mediated
6 diseases in pregnancy. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2014; 66: 444-50.
- 7 38. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E et al. Pregnancy outcome after
8 TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort
9 study. *British journal of clinical pharmacology* 2015; 80: 727-39.
- 10 39. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy
11 outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective,
12 comparative,observational study. *Reprod. Toxicol.* 2014; 43: 78-84.
- 13 40. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M et al. Outcome of pregnancy in women with
14 inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy.
15 *Inflammatory bowel diseases* 2011; 17: 1846-54.
- 16 41. Seirafi M, de Vroey B, Amiot A et al. Factors associated with pregnancy outcome in
17 anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol.*
18 *Ther.*2014; 40: 363-73.
- 19 42. Verstappen SMM, King Y, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, Bsrbr Control
20 Centre Consortium BSRBR. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130
21 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologicals Register. *Annals of*
22 *the rheumatic diseases* 2011; 70: 823-6.
- 23 43. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C et al. Pregnancy Outcomes After Exposure
24 to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database.
25 *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2018; 70: 1399-407.
- 26 44. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of New Biologics (Vedolizumab and Ustekinumab)
27 and Small Molecules (Tofacitinib) During Pregnancy: A Review. *Drugs.* 2020
28 Jul;80(11):1085-1100. Kimball AB, Guenther L, Kalia S, de Jong EMGJ, Lafferty KP,
29 Chen DY, Langholf W, Shear NH. Pregnancy Outcomes in Women With Moderate-
30 to-Severe Psoriasis From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry
31 (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2021 Mar 1;157(3):301-306.
- 32 45. Perez-Garcia LF, Dolhain R, Te Winkel B, Carrizales JP, Bramer WM, Vorstenbosch
33 S, van Puijenbroek E, Hazes M, van Doorn MBA. Male Sexual Health and
34 Reproduction in Cutaneous Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review. *Sex*
35 *Med Rev.* 2021 Jul;9(3):423-433.
- 36 46. Gisbert, J. P., & Chaparro, M. (2013). Safety of anti-TNF agents during pregnancy
37 and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *American Journal of*
38 *Gastroenterology*, 108(9), 1426-1438.
- 39 47. Mahadevan, U., Martin, C., Kane, S. V. et al (2016). 437 Do infant serum levels of
40 biologic agents at birth correlate with risk of adverse outcomes? Results from the
41 PIANO registry. *Gastroenterology*, 150(4), S91-S92.
- 42 48. Nguyen, G. C., Seow, C. H., Maxwell, C. et al (2016). The Toronto consensus
43 statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy.
44 *Gastroenterology*, 150(3), 734-757.
- 45 49. Parsch EM, Ruzicka T, Przybilla B, Schill WB. Andrological investigations in men
46 treated with acitretin (Ro 10-1670). *Andrologia* 1990; 22: 479-82.
- 47 50. Geiger JM, Walker M. Is there a reproductive safety risk in male patients treated with
48 acitretin (neotigason/soriatane? *Dermatology (Basel)* 2002; 205: 105-7.
- 49 51. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive:
50 A systematic review and analysis of published evidence. *Seminars in arthritis and*
51 *rheumatism* 2019; 48: 911-20.

- 1 52. Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J et al. The impact of drugs on male fertility: a
2 review. *Andrology* 2017; 5: 640-63.
- 3 53. Egeberg A, Gislason GH, Nast A. Birth Outcomes in Children Fathered by Men
4 Treated with Immunosuppressant Drugs before Conception-A Danish Population-
5 Based Cohort Study. *The Journal of investigative dermatology* 2017; 137: 1790-2.
- 6 54. Pandhi D, Gupta R, Singal A. Gynaecomastia with oligospermia: an unusual
7 complication of low-dose methotrexate for pustular psoriasis. *Clinical and*
8 *experimental dermatology* 2006; 31: 138-40.
- 9 55. Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Archives of*
10 *dermatology* 1980; 116: 215-7.
- 11 56. El-Beheiry A, El-Mansy E, Kamel N, Salama N. Methotrexate and fertility in men.
12 *Arch.Androl.* 1979; 3: 177-9.
- 13 57. Grunnet E, Nyfors A, Hansen KB. Studies of human semen in topical
14 corticosteroidtreated and in methotrexate-treated psoriatics. *Dermatologica* 1977;
15 154: 78-84.
- 16 58. Eck LK, Jensen TB, Mastrogiannis D et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcome After
17 Paternal Exposure to Methotrexate Within 90 Days Before Pregnancy. *Obstet*
18 *Gynecol* 2017; 129: 707-14.
- 19 59. Winter RW, Larsen MD, Magnussen B, Friedman S, Kammerlander H, Nørgård BM.
20 Birth outcomes after preconception paternal exposure to methotrexate: A nationwide
21 cohort study. *Reprod. Toxicol.* 2017; 74: 219-23.
- 22 60. Friedman S, Larsen MD, Magnussen B, Jølving LR, de Silva P, Nørgård BM. Paternal
23 use of azathioprine/6-mercaptopurine or methotrexate within 3 months before
24 conception and long-term health outcomes in the offspring-A nationwide cohort study.
25 *Reprod. Toxicol.* 2017; 73: 196-200.
- 26 61. Puchner R, Danninger K, Puchner A, Pieringer H. Impact of TNF-blocking agents o
27 male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to
28 TNFblocking agents at time of conception. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2012; 30: 765-7.
29
30
31
32
33
34
35

3.12. Vaccinaties

Uitgangsvraag

Hoe moet worden omgegaan met vaccinaties bij psoriasispatiënten met systemische therapie?

Inleiding

Systemische behandelingen worden veelvuldig gebruikt om psoriasis te behandelen en sommige van deze behandelingen hebben immunosuppressieve effecten. Hierdoor kan er sprake zijn van een hoger risico op specifieke infecties en/of een gecompliceerder beloop daarvan. Daarom worden bepaalde vaccinaties aangeraden aan patiënten met psoriasis op systemische therapie. Helaas kan het gebruik van deze systemische middelen ook gepaard gaan met een verminderde vaccinatie respons, maar ondanks de mogelijke afgenomen vaccineffectiviteit valt er nog steeds gezondheidswinst te behalen. Met bepaalde factoren dient tevens rekening gehouden te worden om een effectieve en veilige toediening van vaccinaties bij patiënten met psoriasis, die systemische medicatie gebruiken, te waarborgen. In het algemeen geldt dat binnen deze setting toediening van levend verzwakte vaccins kunnen leiden tot systemische complicaties waardoor levend verzwakte vaccins* meestal gecontra-indiceerd zijn. Daarnaast dient rekening gehouden te worden met een verminderde effectiviteit van vaccins (door een minder goede immuunrespons). Soms kan het nodig zijn om de immuunrespons na vaccinatie serologisch te controleren.

**De reis-gerelateerde verzwakt levende vaccins binnen Nederland zijn: gele koorts vaccin, oraal buiktyfus vaccin, oraal poliovirusvaccin en het BCG-vaccin. Overige verzwakt levende vaccins zijn: intranasale influenza vaccin, Bof-Mazelen-Rubella vaccin (vooral van belang voor cohort 1965-1975), sommige varicellazostervaccins (Provarivax en Zostavax) en rotavirusvaccin (Rotarix).*

Aanbevelingen¹⁻⁶

- Bespreek het belang van een adequate [vaccinatiestatus](#) alvorens het starten van systemische immunosuppressieve medicatie inzake psoriasis. Verwijs zo nodig naar een gespecialiseerd centrum.
- Adviseer een pneumokokkenvaccinatie en een jaarlijkse influenzavaccinatie voor patiënten die immunosuppressiva gebruiken.
- Overweeg een reeks met geïnactiveerd** varicellazostervaccin te adviseren voor patiënten die immunosuppressiva gebruiken. [Let op: wordt momenteel niet vergoed.](#)
- Onderbreek het immunosuppressivum enige tijd vóór toediening van een levend vaccin. Voor de duur van deze onderbrekingsperiode dient de halfwaardetijd van het medicijn en het werkingsmechanisme in ogenschouw te worden genomen (zie tabel 1 voor advies omtrent duur onderbreking).
- Wacht minstens 4 weken na toediening van een levend vaccin alvorens het immunosuppressivum te herstarten.
- Overweeg om bij patiënten met systemische psoriasismedicatie levende vaccins bij voorkeur in een gespecialiseerd centrum toe te laten dienen.
- Gebruik geen levende of levend verzwakte vaccins bij zuigelingen (tot 12 maanden oud) van wie de moeder een biologic kreeg na 16 weken zwangerschap.
- Overweeg een vaccinatie bij specifieke risicogroepen voor hepatitis B (volgens algoritme, zie module [virale hepatitis](#)).

**Shingrix

1 **Methode**

2 De EDF-werkgroep heeft in november 2019 een literatuuronderzoek (narrative review)
3 uitgevoerd. Details hiervan zijn te vinden in het bijlagendocument (bijlage 4: evidence
4 synthese). De werkgroep heeft aanvullend informatie uit de meest recente SmPC-teksten en
5 de LCI-richtlijn '[Vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen | LCI richtlijnen \(rivm.nl\)](#)'
6 gebruikt.

7 **Overwegingen**

8 Bij psoriasispatiënten kan vaccinatie met dode en levende vaccins op elk moment worden
9 uitgevoerd, *tenzij* een systemische behandeling wordt gegeven die een andere strategie
10 vereist. Psoriasis is op zichzelf geen reden om af te wijken van de standaard
11 vaccinatieadviezen. Voordat een systemische behandeling wordt gestart, moet de
12 vaccinatiestatus worden gecontroleerd en indien mogelijk worden voltooid. Kijk daarbij ook
13 naar eventuele reis-gerelateerde vaccins (zie kader in inleiding) om toekomstige reizen
14 mogelijk te maken. Jaarlijkse griepvaccinatie en vaccinatie tegen pneumokokken en een
15 geïnactiveerd varicellazostervaccin wordt geadviseerd bij patiënten met systemische
16 behandelingen. Als psoriasispatiënten enige vorm van systemische therapie krijgen, kunnen
17 dode vaccins in het algemeen zonder problemen worden gegeven; de respons op
18 vaccinaties kan echter verminderd zijn. Daarom wordt het aanbevolen om geïnactiveerde
19 vaccins bij voorkeur 2 weken voorafgaand aan de start van systemische therapie te geven.
20 Als patiënten reeds systemische immunosuppressieve therapie krijgen zou een
21 geïnactiveerd vaccin moeten worden gegeven zonder onderbreking van de behandeling.³

22 Er zijn geen data over de veiligheid van verzwakt levende vaccins (zoals bof-mazelen-
23 rubella, sommige varicellazostervaccins*) bij patiënten die worden behandeld met
24 apremilast, en dimethylfumaraat, zodat voorzichtigheid geboden is en desnoods
25 onderbreking van de behandeling overwogen moet worden. Acitretine lijkt niet
26 immunosuppressief en onderbreken lijkt derhalve niet noodzakelijk (zie voor meer informatie
27 tabel 1). Verzwakt levende vaccins zijn bij gebrek aan veiligheidsdata voor methotrexaat
28 gecontra-indiceerd. Een uitzondering vormen de 2e BMR, varicella- of zoster-vaccin bij
29 methotrexaat **in een dosering lager dan 0.4mg/kg/week**.⁷ In een kleine prospectieve multi-
30 centre observationele studie bleek dat toediening van gele koorts vaccinatie bij 15 patiënten
31 behandeld met lage dosis MTX (<= 20 mg per week), waaronder 5 patiënten met een
32 huidaandoening, veilig was en immunogeen.⁸ Meer data zijn echter nodig alvorens dit als
33 beleid kan worden geadviseerd.

34 Levende vaccins zijn gecontra-indiceerd bij psoriasispatiënten die worden behandeld met
35 CsA of biologics. Sommige levende vaccins kunnen wel toegediend worden na onderbreking
36 van deze geneesmiddelen (zie tabel 1). Sommige levende vaccins mogen echter nooit
37 toegediend worden, zoals het BCG-vaccin, omdat dit lange tijd actief blijft.

38 Overweeg om bij patiënten met systemische psoriasis medicatie levende vaccins in een
39 gespecialiseerd centrum toe te laten dienen. Bij sommige (inactieve) vaccins kan serologisch
40 onderzoek naar de respons op het vaccin zinvol zijn.

41
42 **Specifieke opmerking over COVID-19 vaccinatie**

43 Voor actuele data en adviezen omtrent het vaccineren van patiënten met systemische
44 psoriasis medicatie verwijzen we u naar de volgende richtlijn: "[handleiding covid-19
45 vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten](#)". Er is een aparte sectie met specifieke
46 adviezen voor dermatologische patiënten.

1 Wensen en voorkeuren patiënten

2 *Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen*
3 *door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).*

4 Door voorafgaand aan de start van behandeling met systemische medicatie het belang en de
5 wensen rondom vaccinaties en reisvaccinaties te bespreken, kan een eventuele
6 onderbreking worden voorkomen. Veel patiënten ervaren rondom vaccinatie een verandering
7 in de ziekteactiviteit. Het is belangrijk dat de patiënt over deze mogelijkheid wordt
8 geïnformeerd en dat eventuele vervolgstappen worden gesproken.

Tabel 1. Groepen van immunosuppressiva en hun werking op het immuunsysteem* (geadapteerd van LCI richtlijn: [Tabel 5b](#))

Geneesmiddelen-groep	Geneesmiddel	Aangrijpingspunt	Effect op humorale respons	Effect op cellulaire respons	Farmacologische eliminatie-periode (5 x t _{1/2})	Tijd tussen stoppen immunosuppressivum en toediening levend vaccin
Antimetabolieten	Methotrexaat	Foliumzuur-antagonist	++	++	15-75 uur	1 maand (tot 3 maanden)
Calcineurine-remmers	Ciclosporine	T-lymfocyten	+/-	++	55 uur	1-3 maanden
Cytokineremmers	Ustekinumab	IL-12/23	N.B.	+	75-160 dagen	Minstens 15 weken ^{#/***}
	Secukinumab	IL17A	N.B.	+	135 dagen	Minstens 3 maanden [#]
	Ixekizumab	IL17A	N.B.	++	65 dagen	Minstens 3 maanden [#]
	Brodalumab	IL17RA	-	+	55 dagen	Minstens 3 maanden [#]
	Bimekizumab	IL17A/F	+	+	115 dagen	4 maanden ^{#/EO}
	Guselkumab	IL-23	+	+	80 dagen	Minstens 3 maanden ^{#/***}
	Tildrakizumab	IL-23	+	+	115 dagen	17 weken ^{#/***}
	Risankizumab	IL-23	+	+	145 dagen	21 weken ^{#/***}
T-lymfocytenremmers	Dimethylfumaraat	Nrf2-afhankelijke antioxiderende genen (opwaarts regulering)	-	++	5 uur	Minstens 3 maanden ^{**}
TNF-alfa-blokkers	Adalimumab / golimumab	TNF-alfa	+	+	10 weken	3 maanden [#]
	Certolizumab	TNF-alfa	+	+	70 dagen	3 maanden [#]
	Etanercept	TNF-alfa	+	+	350 uur	1 maand [#]
	Infliximab	TNF-alfa	+	+	Minstens 3 maanden	3 maanden [#]
Fosfodiësterase-4-remmers	Apremilast	Fosfodiësterase-4 (PDE4)	N.B.	N.B.	45 uur	EDF: geen wash-out nodig; Expert opinie: zekerheidshalve 2-4 weken staken ^{**}
Retinoïden	Acitretine	Retinoïnezuur analoog	-	-	250 uur	EDF: geen wash-out nodig ^{**}

Let op: wacht bij alle bovenstaande middelen (behalve acitretine) minstens 4 weken¹⁰⁻¹² na de toediening van het levend vaccin met de herstart van het immunosuppressivum.

[#]Met uitzondering van baby's van moeders die tijdens zwangerschap biologics toegediend kregen, zij mogen in het eerste levensjaar geen levende vaccins toegediend krijgen.

^{*}Data zijn afkomstig uit de KNMP-kennisbank, geraadpleegd in april 2017 (voor risankizumab, bimekizumab, acitretine en apremilast: geraadpleegd in januari 2023), tenzij anders aangegeven.

^{**}Er zijn onvoldoende/geen data om een gewogen advies voor fumaarzuur, apremilast en acitretine te geven. De EDF-richtlijn geeft aan dat deze middelen niet onderbroken hoeven te worden rondom de toediening van levende vaccins. Apremilast: bij gebrek aan data zou een korte onderbreking van apremilast (2-4 weken) overwogen kunnen worden alvorens een levend vaccin toe te dienen. Fumaarzuur: De LCI-richtlijn adviseert voor fumaarzuur 3 maanden onderbreking vooraf aan het toedienen van een levend vaccin. Acitretine: acitretine lijkt niet immunosuppressief en onderbreken lijkt derhalve niet noodzakelijk.

^{***}Data zijn afkomstig uit SmPC teksten van guselkumab, ustekinumab, tildrakizumab en risankizumab, geraadpleegd in februari 2023.

^{EO}naast data afkomstig uit de KNMP-kennisbank is gebruik gemaakt van expert opinie (n=1) om een advies te kunnen geven.

Legenda

+ een effect is aangetoond of aannemelijk

- een effect is afwezig of onwaarschijnlijk

+/- weinig tot geen effect (of zowel geen als enig effect gerapporteerd)

N.B. niet bekend

1 Referenties

- 2 1. European Medicines Agency. Skyrizi - EMEA/H/C/004759 - IA/0006. In. 2019.
- 3 2. European Medicines Agency. Ilumetri™ (Tildrakizumab) Summary of product
4 characteristics. In. 2019.
- 5 3. Wagner N, Assmus F, Arendt G et al. Impfen bei Immundefizienz :
6 Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommision empfohlenen
7 Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunkrankheiten, bei anderen chronischentzündlichen
8 Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. Bundesgesundheitsblatt,
9 Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2019; 62: 494-515
- 10 4. Papp KA, Haraoui B, Kumar D et al. Vaccination Guidelines for Patients With Immune-
11 Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies. Journal of cutaneous medicine
12 and surgery 2019; 23: 50-74.
- 13 5. European Medicines Agency. Tremfya [Tremfya: EPAR - Product Information]. In. 2017.
- 14 6. European Medicines Agency. Stelara [INN-Ustekinumab: EPAR - Product
15 Information].In. 2009.
- 16 7. Vaccinatie bij chronische inflammatoire aandoeningen (RIVM)
17 <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/vaccinatie-bij-chronisch-inflammatoire-aandoeningen>.
18 Geraadpleegd op 07-02-2022
- 19 8. Buhler S, Jaeger VK, Eperon G, et al. Safety and immunogenicity of a primary yellow
20 fever vaccination under low-dose methotrexate therapy – a prospective multi-centre
21 pilot study. J Travel Med 2020;27(6):1-6.
- 22 9. Covid-19 vaccinatie van immuungecompromiteerde patiënten (RIVM)
23 [https://lci.rivm.nl/handleiding-covid-19-vaccinatie-van-immuungecompromiteerde-](https://lci.rivm.nl/handleiding-covid-19-vaccinatie-van-immuungecompromiteerde-patienten#algemene-principes)
24 [patienten#algemene-principes](https://lci.rivm.nl/handleiding-covid-19-vaccinatie-van-immuungecompromiteerde-patienten#algemene-principes). Geraadpleegd op 07-02-2022
- 25 10. Lorry G, Rubin, Myron J, Levin, Per Ljungman, E. Graham Davies, Robin Avery, Marcie
26 Tomblyn, Athos Bousvaros, Shireesha Dhanireddy, Lillian Sung, Harry Keyserling,
27 Insoo Kang, 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the
28 Immunocompromised Host, Clinical Infectious Diseases, Volume 58, Issue 3, 1
29 February 2014, Pages e44–e100, <https://doi-org.proxy.library.uu.nl/10.1093/cid/cit684>
- 30 11. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ
31 transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of
32 transplantation infectious diseases community of practice. Clin Transplant. 2019
33 Sep;33(9):e13563. doi: 10.1111/ctr.13563. Epub 2019 Jun 5. Erratum in: Clin
34 Transplant. 2020 Mar;34(3):e13806. PMID: 31002409.
- 35 12. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC,
36 D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, Landewé RB,
37 Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM,
38 Elkayam O. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients
39 with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2020
40 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14. PMID:
41 31413005.

3.13. Immunogeniciteit van biologics bij psoriasis

Uitgangsvraag

Hoe moet worden omgegaan met de invloed van immunogeniciteit van biologics (targeted therapy) bij individuele patiënten in de praktijk?

Inleiding

Vrijwel sinds de biologics voor behandeling van psoriasis op de markt kwamen, is er onderzoek gedaan naar de invloed van immunogeniciteit van deze middelen op de effectiviteit van de behandeling alsmede op het ontstaan van bijwerkingen. Van sommige middelen is de vorming van antistoffen en of deze antistoffen van klinische relevantie zijn beter aangetoond dan van andere. De vraag is of deze antistofvorming tegen biologics uiteindelijk ook invloed heeft op de klinische beslissingen die worden genomen bij een individuele patiënt.

Aanbevelingen

- Er werden geen aanbevelingen geformuleerd voor deze module.

Methode

Er werd door de EDF-werkgroep een narratieve review van de bestaande literatuur uitgevoerd. Details hiervan zijn te vinden in het bijlagendocument (bijlage 4: evidence synthese).

Overwegingen

In de loop van de ontwikkeling van deze richtlijn bleek dat er weinig informatie beschikbaar is in de literatuur over de vorming van antistoffen tegen biologics bij psoriasispatiënten. De werkgroep erkent dat er aanwijzingen zijn voor een gunstig effect van de combinatie van MTX met adalimumab bij psoriasispatiënten maar ook voor MTX met infliximab bij reumatoïde artritis of patiënten met Morbus Crohn om de vorming van anti-drug-antistoffen te verminderen. De richtlijnwerkgroep moedigt aan om verder onderzoek te doen op het gebied van antistoffen tegen deze categorie geneesmiddelen en om gegevens te genereren die een vergelijking tussen verschillende geneesmiddelen mogelijk maken en die kunnen leiden tot klinisch relevante aanbevelingen. De auteurs moedigen verdere opiniestukken, narratieve of bij voorkeur systematische reviews aan om de discussie over immunogeniciteit verder vooruit te helpen.¹⁻³

Wensen en voorkeuren patiënten

Onderstaande tekst is geschreven door Psoriasispatiënten Nederland en wordt gedragen door de werkgroep. Dit is een aanvulling, zie ook het [algemene patiëntenperspectief](#).

Het is belangrijk dat, voorafgaand de start van de behandeling, de mogelijkheid van immunogeniciteit bij gebruik van biologics en de gevolgen hiervan voor de patiënt worden besproken.

1 **Referenties**

- 2 1. Goss SL, Klein CE, Jin Z et al. Methotrexate Dose in Patients With Early Rheumatoid
3 Arthritis Impacts Methotrexate Polyglutamate Pharmacokinetics, Adalimumab
4 Pharmacokinetics, and Efficacy: Pharmacokinetic and Exposure-response Analysis of the
5 CONCERTO Trial. Clin Ther 2018; 40: 309-19.
- 6 2. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, Mathot R, Lowenberg M, D'Haens GR.
7 Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an
8 immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther
9 2017; 45: 1128-34.
- 10 3. van der Kraaij GE, Busard CI, van den Reek J, Menting SP, Musters AH, Hutten BA, de
11 Rie MA, Ouwerkerk W, van Bezooijen JS, Prens E, Rispens T, de Vries A, de Jong
12 EMGJ, de Kort W, Lambert J, van Doorn MBA, Spuls PI. Adalimumab with methotrexate
13 versus adalimumab monotherapy in psoriasis: First-year results of a single-blind
14 randomized controlled trial. J Invest Dermatol. 2022 Mar 8
- 15

1 Bijlagedocument

2

3 De bijlagen bij deze richtlijn zijn in een apart document opgenomen en in te zien via de
4 website www.nvdv.nl.

5

6 Bijlage 1: Verantwoording

7 Bijlage 2: Overzicht werkgroepen en betrokken partijen

8 Bijlage 3: Belangenverklaringen

9 Bijlage 4: Evidence synthese

10 Bijlage 5: Overzicht kennislacunes

11 Bijlage 6: Implementatieplan

12 Bijlage 7: Wkkgz & Kwalitatieve raming van mogelijke substantiële financiële gevolgen

13 Bijlage 8: Doseringsadviezen (2022)

14 Bijlage 9: Budget impact analyse

15