

# RICHTLIJN

5

## PSORIASIS 2011

10

15

20

25

30 Colofon  
Richtlijn Psoriasis

35 © 2011, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)  
Postbus 8552, 3503 RN Utrecht  
Telefoon: 030-2823180  
E-mail: secretariaat@nvdv.nl

40 *Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.*

*Deze richtlijn is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.*

45 *De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.*

## WERKGROEP

Dr. Ph.I.Spuls, dermatoloog, voorzitter werkgroep  
L. van den Boogaart, patiëntvertegenwoordiger  
Drs. M. de Groot, dermatoloog i.o.  
Drs. C.L.M. van Hees, dermatoloog  
Dhr. H. Hulshuizen, patiëntvertegenwoordiger  
Dr. E.M.G.J. de Jong, dermatoloog  
Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof, dermatoloog  
Dr. M.B.G. Koek, arts-epidemioloog  
Drs. W.J.A. de Kort, dermatoloog  
Dr. J. de Korte, dermatopsycholoog  
Dr. L.L.A. Lecluse, dermatoloog i.o.  
Dr. T.E.C. Nijsten, dermatoloog  
Dr. M.C. Pasch, dermatoloog  
Dr. P.A. Poblete Gutiérrez, dermatoloog  
Prof. dr. E.P. Prens, dermatoloog  
Dr. M.M.B. Seyger, dermatoloog  
Dr. H.B. Thio, dermatoloog  
Drs. A.Q. de Vries, arts-promovenda dermatologie  
Drs. J. de Bes, ondersteuner werkgroep  
Drs. R.J. Borgonjen, ondersteuner werkgroep  
Dr. J.J.E. van Everdingen, directeur NVDV

## AFKORTINGENLIJST

5	BCC	Basaalcel carcinoom
	BSA	Body Surface Area
	CIN	Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie
	DISH	Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis
	DLQI	Dermatology Life Quality Index
10	DMF	Dimethylfumaraat
	HRQoL	Health Related Quality of Life
	KIN	Keratinocytic Intraepidermal Neoplasia
	LTBI	Latente Tuberculose Infectie
	MED	Minimale Erytheem Dosis
15	MEF	Mono-ethyl Fumaraat
	MMF	Mono-methyl Fumaraat
	MPD	Minimal Phototoxic Dosis
	MRA	Minimal Residual Activity
	NYHA	New York Heart Association
20	PASI	Psoriasis Area and Severity Index
	PGA	Physician Global Assessment
	PUVA	Psoraleen UVA
	RCT	Randomized Controlled Trial
	SAPASI	Self-Administered Psoriasis Area and Severity Index
25	SmPC	Summary of Product Characteristics
	SWMD	Standard Weighted Mean Difference

30

## HOOFDSTUKINDELING

	<i>WERKGROEP</i> .....	2
	<i>HOOFDSTUKINDELING</i> .....	3
5	<i>ALGEMENE INTRODUCTIE</i> .....	5
	Updaten van de richtlijn .....	5
	Doelstelling .....	5
	Doelgroep .....	5
	Samenstelling van de werkgroep.....	5
10	Werkwijze en wetenschappelijke bewijsvoering.....	5
	Totstandkoming van de aanbevelingen .....	7
	Implementatie en evaluatie.....	7
	Juridische betekenis van richtlijnen .....	7
	Autorisatie .....	7
15	Herziening .....	7
	<i>PSORIASIS</i> .....	8
	<i>INLEIDING</i> .....	8
	<i>PATHOFYSIOLOGIE EN THERAPEUTISCHE AANGRIJPINGSPUNTEN</i> .....	9
	<i>THERAPIE</i> .....	12
20	<i>LOKALE THERAPIE</i> .....	12
	<i>Calcineurineremmers</i> .....	12
	<i>Ditranol</i> .....	15
	<i>Corticosteroiden</i> .....	19
	<i>Koolteer</i> .....	25
25	<i>Tazaroteen</i> .....	27
	<i>Vitamine D3 analogen</i> .....	28
	<i>LICHTTHERAPIE</i> .....	39
	<i>SYSTEMISCHE THERAPIEEN</i> .....	55
	<i>Methotrexaat</i> .....	55
30	<i>Ciclosporine</i> .....	66
	<i>Retinoiden</i> .....	80
	<i>Fumaraten</i> .....	87
	<i>BIOLOGICS</i> .....	93
	<i>Antistofvorming</i> .....	96
35	<i>Tuberculose screening</i> .....	99
	<i>Adalimumab</i> .....	104
	<i>Etanercept</i> .....	111
	<i>Infliximab</i> .....	118
	<i>Ustekinumab</i> .....	127
40	<i>OVERWEGINGEN IN DE KEUZE VAN BIOLOGICS</i> .....	133

	<i>PSORIASIS INVERSA (PSORIASIS FLEXURALIS EN/OF PSORIASIS GENITALIS) EN PSORIASIS IN HET GELAAT</i> .....	136
	<i>PSORIASIS BIJ KINDEREN</i> .....	151
	<i>Lokale corticosteroiden</i> .....	152
5	<i>Vitamine D3 en analogen</i> .....	153
	<i>Calcineurine-remmers</i> .....	154
	<i>Ditranol</i> .....	154
	<i>Lichttherapie</i> .....	155
	<i>Antibiotica</i> .....	156
10	<i>Retinoïden</i> .....	158
	<i>Ciclosporine</i> .....	159
	<i>Methotrexaat</i> .....	160
	<i>Biologics</i> .....	160
	<i>Andere lokale en sytemische therapieen</i> .....	162
15	<i>HET PATIENTENPERSPECTIEF</i> .....	168
	<i>SAMENVATTING EN MATRIX THERAPIEKEUZE</i> .....	181
	<i>BIJLAGE 1: UVB THUISBELICHTING: ZOEKSTRATEGIE + AANVULLENDE TEKSTEN</i> .....	185
	<i>BIJLAGE 2: LITERATUUREVALUATIEFORMULIER</i> .....	187
	<i>BIJLAGE 3: EVIDENCETABELLEN</i> .....	190
20	<i>BIJLAGE 4: PROTOCOL DITRANOL</i> .....	225
	<i>BIJLAGE 5: Alternatief schema onafhankelijk van huidtype/ MED</i> .....	228

25

30

35

40

## ALGEMENE INTRODUCTIE

### Updaten van de richtlijn

5 In 2008 werd, op verzoek van de Kwaliteitsraad van de NVDV, aan de werkgroep gevraagd de richtlijn bij te werken en uit te breiden met de lokale therapie van psoriasis, de behandeling met biologics, psoriasis bij kinderen, psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat. Uitgangspunt bij het herzien van deze richtlijn is in veel gevallen de in 2009 verschenen EDF richtlijn (Pitharana,2010).

### Doelstelling

10 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 en schenkt aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting.

15

### Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor leden van de medische en paramedische beroepsgroep, waartoe behoren: dermatologen, huisartsen, huidtherapeuten en huidverpleegkundigen. Voor patiënten is een afgeleide tekst van de richtlijn beschikbaar.

20

### Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordiging van dermatologen en patiënten. 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 werkplekken. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel lid van de werkgroep ontving gunsten met het doel de richtlijnen te beïnvloeden.

25

### Werkwijze en wetenschappelijke bewijsvoering

30 De werkgroep werkte gedurende 2 jaar (8 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst, waarbij de richtlijn is ontwikkeld volgens een evidence-based methode. Dat wil zeggen dat, waar mogelijk, gebruik is gemaakt van bewijs uit wetenschappelijke literatuur. In de voorbereidingsfase werd een knelpuntanalyse uitgevoerd. De werkgroep destilleerde uit de resultaten van de analyse de in de richtlijn vermelde uitgangsvragen. Deze werden onder de werkgroepleden verdeeld. Als basis voor de  
35 verschillende hoofdstukken werd de European Dermatology Forum (EDF) richtlijn genomen. De literatuur werd geupdate en de tekst aangepast aan de Nederlandse situatie (Pitharana, 2010). Relevante artikelen werden gezocht (over het algemeen voor april 2009 tot begin 2010 (UV behandeling)) door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline en Embase. De volledige zoekacties staan daarbij weergegeven in bijlage 1. Verschillen in zoekstrategieën  
40 per onderwerp zijn eveneens weergegeven in bijlage 1. Voor het beoordelen van de resultaten uit de zoekacties werd een literatuurbeoordelingsformulier (bijlage 2) gehanteerd. De werkgroep heeft vervolgens met behulp van de literatuur evaluatieformulieren (LEF) de literatuur geselecteerd naar relevantie. Relevante studies zijn full-tekst opgevraagd en verder beoordeeld op inclusie- en exclusie criteria (tabel 1) en methodologische kwaliteit. De geïncludeerde artikelen zijn met behulp van een  
45 data-extractieformulier toegevoegd aan een evidencetabel. Uiteindelijk bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de indeling is gebruikt zoals te zien is in tabel 2. Naar aanleiding van de evidencetabel schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt en waarbij een conclusie werd geformuleerd (tabel 2). De teksten werden  
50 tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd. De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in mei 2011 aan de leden van de NVDV werd aangeboden. Men werd in staat gesteld om via de website commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Prospectief onderzoek (uitgezonderd psoriasis bij kinderen)	Case-reports (uitgezonderd psoriasis bij kinderen) en abstracts
Systematische literatuuroverzichten en studies betreffende inductie van remissie (behandelingsduur ≤ 16 weken)	Niet-orale toepassing van de systemische behandelingen zoals intralesionaal of lokaal
Monotherapie (uitgezonderd combinatietherapie retinoïden/lichttherapie en lokaal vitamine D/corticosteroiden)	Oude apparatuur
Nederlands-, Engels-, Frans- en Duitstalig onderzoek	Niet in Nederland gebruikte middelen
Studies met als uitkomstparameters: het percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie (≥ 90%), het percentage met partiële remissie (≥ 75%) (en/of remissieduur en/of percentages verbetering uitgedrukt in PASI, PGA, 'global severity', 'body surface area', 'clearance')	Behandeling met lichttherapie op deel van het lichaam
Studies moeten weergeven welke dosering en toepassingswijze zijn gebruikt voor welke duur	Methotrexaat dosis > 25 mg/week
Studies met separate data betreffende volwassen patiënten en kinderen	Acitretine < 0,5 mg/kg/dag
Studies waarin de data voor verschillende typen psoriasis goed separaat worden weergegeven of indien dit niet zo is, moet minimaal 75% van de patiëntengroep een type psoriasis hebben.	Ciclosporine > 5 mg/kg/dag
Studies waarin de data van patiënten met verschillende ernst van de ziekte separaat worden weergegeven of studies waarbij 75% van de patiëntengroep middelmatig tot ernstige psoriasis heeft qua ernst (ongeveer PASI ≥ 8, niet meer te behandelen met lokale therapie)	
*Noot: bij oudere studies is niet altijd te achterhalen of een studie prospectief is uitgevoerd. Bij twijfel hierover zijn de studies geëxcludeerd. De gegevens over het percentage patiënten met ≥ 90% remissie zijn niet geëxtrapoléerd naar het percentage met ≥ 75% remissie, omdat dit een zekere onnauwkeurigheid met zich meebrengt. Bij interpretatie van de resultaten van de literatuuranalyse moet men bedenken dat er nog steeds verschillen zijn in de vergelijkende studies.	

**Tabel 1 In- en exclusiecriteria voor het literatuuronderzoek\***

*Mate van bewijs van artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)*

A1 systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn

A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;

B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

*Niveau van bewijs van de conclusies*

1 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2

2 tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B

3 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C

4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

**Tabel 2: Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht**

### **Totstandkoming van de aanbevelingen**

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden  
5 besproken na de conclusie(s). Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbevelingen zijn het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het  
10 biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

### **Implementatie en evaluatie**

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk  
15 rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd en er zal in specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn.

### **20 Juridische betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in  
25 individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer bewust van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

### **Autorisatie**

30 Deze richtlijn is geautoriseerd door:  
• Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

### **Herziening**

Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van  
35 systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Voor deze richtlijn is afgesproken nieuwe hoofdstukken toe te voegen zodra deze gereed zijn en de searches te 'updaten' om nieuwe ontwikkelingen te volgen. Zo ontstaat een 'levende' richtlijn.

### **40 Literatuur**

- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23 Suppl 2:1-70. Erratum  
in: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(1):117-8.

45

50

## PSORIASIS

### INLEIDING

- 5 Van psoriasis is bekend dat in principe geen genezing mogelijk is en dat patiënten een levenslange  
behandeling nodig kunnen hebben. De keuze voor een bepaalde behandeling is afhankelijk van:
- Psoriasisgebonden factoren (type, ernst, uitgebreidheid, duur, lokalisatie);
  - Behandelingsgebonden factoren (effectiviteit, korte en lange termijn, reversibele en  
irreversibele bijwerkingen, contra-indicaties, beschikbaarheid, remissieduur, voorafgaande  
behandelingen en farmaco-economische factoren);
  - 10 ▪ Patiëntgebonden factoren (leeftijd, geslacht, fysieke en mentale gezondheid, voorkeur van de  
patiënt).

Dermatologen hebben een breed arsenaal aan behandelingsmogelijkheden:

- 15 ▪ Lokale behandelingen
- Lichttherapie
- Diverse systemische therapieën
- Biologics

20 Naast monotherapieën zijn verschillende combinaties van lichttherapieën, lokale en systemische  
therapieën mogelijk. De behandeling kan poliklinisch, klinisch, in dagbehandelingscentra of thuis  
worden gegeven.

#### *Afbakening onderwerp*

De werkgroep Psoriasis heeft de volgende vraag- en doelstellingen geformuleerd:

- 25 ▪ Analyse van de effecten van de behandelingen bij inductie van remissie (de richtlijn doet  
vooralnog bijna geen uitspraken over onderhoudsbehandelingen) op basis van het beste bewijs  
dat voorhanden is:
  - Het percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie ( $\geq 90\%$ ), het percentage met  
partiële remissie ( $\geq 75\%$ ).
  - De remissieduur.
  - 30 ▪ Het uitvalpercentage.
  - Het is niet in alle hoofdstukken gelukt deze criteria voor effectiviteit strikt te volgen,  
aangezien daar internationaal geen overeenstemming over bestaat (percentages  
verbetering, PASI, 'global severity', 'area', etc). Waar dat niet het geval is, wordt dit  
expliciet vermeld.
- 35 ▪ Het in kaart brengen van de dosering, de toepassingswijze, de bijwerkingen, de contra-indicaties  
en de interacties die een rol spelen bij het maken van een keuze voor behandeling van patiënten  
met een middelmatige tot ernstige vorm van psoriasis.
- Analyse van de factoren die de voorkeur van patiënten bij een behandeling bepalen.
- Analyse van de kosten van de verschillende behandelingen.
- 40 ▪ In hoeverre kan een prioritering worden aangebracht in de behandelingen voor vergelijkbare  
patiënten? Ofwel welke behandeling heeft de voorkeur op basis van effectiviteit, veiligheid en  
belasting voor de patiënt bij vergelijkbare patiënten met het ernstige chronische type plaque  
psoriasis ook rekening houdend met de voorkeur van de patiënt en de kosten van de  
behandelingen?
- 45 ▪ Er is bewust gekozen voor een bespreking van monotherapieën. Gezien de omvangrijke  
hoeveelheid literatuur heeft de werkgroep combinatiebehandelingen niet verder geanalyseerd.  
Uitzonderingen daarop zijn de combinatie tussen orale retinoïden/lichttherapie en lokaal vitamine  
D/corticosteroïden.

50

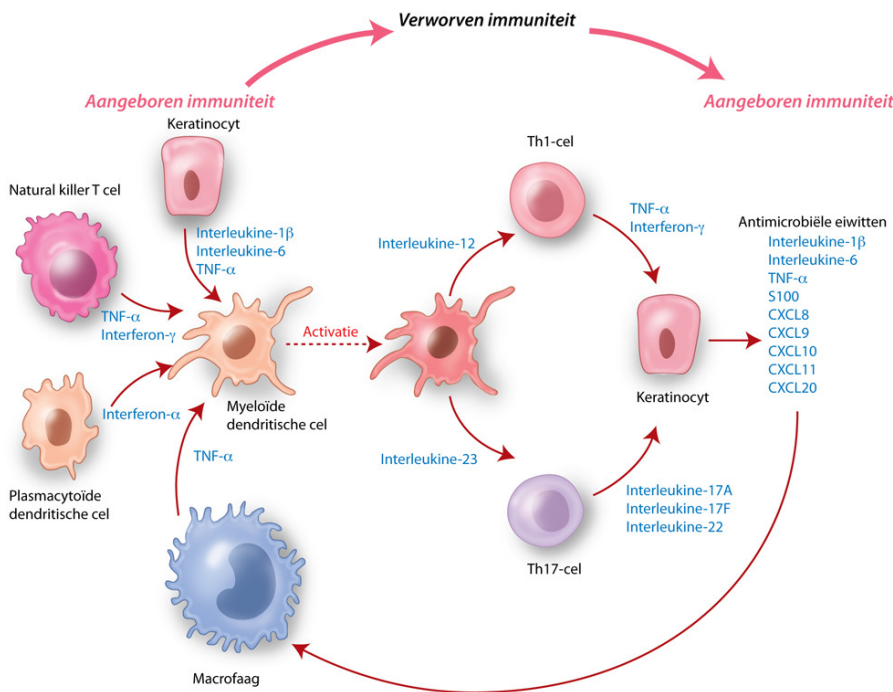


## PATHOFYSIOLOGIE EN THERAPEUTISCHE AANGRIJPINGSPUNTEN

**Drs. L.A. Torque, Prof. dr. E.P. Prens**

- 5 Psoriasis is een chronische inflammatoire huidziekte met een prevalentie van circa 2 tot 3% in de Westerse bevolking (Nestle, 2009; Gelfand, 2005). De meest voorkomende klinische vorm is chronische plaque type psoriasis (90%). Nagelafwijkingen komen bij circa 50-80% van de psoriasis patiënten voor en circa 20-30% lijdt tevens aan psoriasis artritidis. Patiënten met psoriasis hebben een sterk afgenomen kwaliteit van leven, die overeenkomt met de kwaliteit van leven die voorkomt bij
- 10 patiënten met diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, borstkanker en depressie (Rapp, 1999). Psoriasis is een ziekte die verder reikt dan alleen de huid, omdat het belangrijke systemische verschijnselen, zoals het metabool syndroom, gemeen heeft met andere chronische inflammatoire ziekten zoals de ziekte van Crohn, reumatoïde artitis en diabetes mellitus (Love, 2010).
- 15 De typische kenmerken van psoriasis op microscopisch niveau zijn onder andere parakeratose, acanthose van de epidermis met verlengde retelijsten en een ontstekingsinfiltraat met T- cellen, dendritische cellen (DC's) en neutrofielen, soms in pustels (Nestle, 2009). Migratie van T- cellen tot in de epidermis is typerend voor psoriasis. Hoewel de precieze oorzaak van psoriasis nog onbekend is, is in de afgelopen jaren aanzienlijk meer inzicht verkregen in de mechanismen die belangrijk zijn in de pathofysiologie van psoriasis. Het betreft vooral de verschillende genetische-, omgevings- en
- 20 immunologische factoren die betrokken zijn bij het ontstaan van de ziekte (Elder, 2005). Toch blijven vele vragen onbeantwoord zoals: Is het een epitheel- of immunologische stoornis? Is het een autoimmuunziekte? Wat is de bijdrage van lokale cutane- versus systemische factoren? Wat is de rol van genetische- versus milieu invloeden?
- 25 *Genetische factoren*  
Genetisch onderzoek, bijvoorbeeld door genome wide association scans (GWAS), heeft tenminste elf loci op verschillende chromosomen geïdentificeerd die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op psoriasis (Elder, 2005). Het belangrijkste genlocus is HLA-Cw6. Dit gen ligt in de PSOR-1 regio op chromosoom 6 en komt voor bij circa 35-50% van de patiënten met type I psoriasis. Overige genen
- 30 met een duidelijk relevante immunologische functie zijn: IL-23A, IL-23R, IL-4/IL-13, TNFAIP3 en TNIP1. TNFAIP3 en TNIP1 zijn eiwitten die een regulerende rol spelen in de NF-κB pathway en zo de balans tussen een gelimiteerde immuunrespons en een overdreven, ongeremde respons beïnvloeden. IL-12 en IL-23 zijn cytokinen die verhoogd voorkomen in psoriasis plaques en daarom belangrijk zijn in de pathogenese van psoriasis. Patiënten met psoriasis hebben polymorfismen in de
- 35 genen die coderen voor de p40 subunit van IL-12 / IL-23 en die van de IL-23 receptor. Deleties in de "late cornified envelope" genen LCE3B en LCE3C en een verhoogd aantal gen-kopieën voor humaan beta defensine, zijn ook geassocieerd met een verhoogde kans op psoriasis (Nestle, 2009; Elder, 2005; De Cid, 2009).
- 40 *Immunologische mechanismen*  
Een sterk toegenomen aantal geactiveerde T-cellen, dendritische cellen en een verhoogde productie van cytokinen in psoriasislaesies wijzen op een abnormale lokale immuunreactie. CD4+ T- en CD8+ T- cellen worden zowel in de epidermis als de dermis gezien, waarbij het aantal T-cellen in de epidermis positief correleert met de dikte van de psoriasis plaque (Nestle, 2009; Elder, 2009).
- 45 Cytokinen die overgeproduceerd worden in psoriasis laesies zijn TNF-α, type I en type II interferonen, IL-12, IL-22, IL-23, en IL-17A (Nestle, 2009; Di Cesare, 2009). Deze pro-inflammatoire cytokinen leiden tot een abnormale activatie en proliferatie van keratinocyten, die op hun beurt ook vele cytokinen gaan produceren, met uiteindelijk als gevolg een vicieuze cirkel van ontsteking in de huid. De grote vraag is waar de T-cellen in een psoriasis laesie op af komen. T-cellen van psoriasis patiënten
- 50 raken sterk geactiveerd door autologe epidermale cellen van een psoriasislaesie (Prens, 1991). Geactiveerde Langerhanscellen spelen daarbij een belangrijke rol. Tot nu toe is er echter nooit een "psoriasis antigeen" aangetoond. Een optie is een T-cel gemedieerde "molecular mimicry" reactie tegen het M-proteïne van streptokokken (Griffiths, 2007).

Steeds meer onderzoek naar de pathogenese van psoriasis wijst op een gestoorde respons van het aangeboren immuunsysteem (Bos, 2007). Argumenten daarvoor zijn, naast evolutionaire selectie, de betrokkenheid van het evolutionair zeer geconserveerde IL-1 cytokine systeem, epidermale antimicrobiële peptiden, de betrokkenheid van toll-like receptoren (TLR), IFN- $\alpha$  gerelateerde transcriptiefactoren (IRF-1 en IRF-2) en van (NK)T- en cytotoxische T-cellen in de pathogenese van psoriasis (Debets, 1997; Prens, 2008). De type I interferon pathway is belangrijk bij de initiatie van psoriasis via IFN- $\alpha$  producerende plasmacytoïde dendritische cellen (DC) (Lande, 2007). De momenteel leidende hypothese is dat door de genetische aanleg en invloeden van buitenaf keratinocyten getriggerd worden tot het produceren van onder andere cathelicidine, dat complexeert met zelf-DNA en zelf-RNA, waardoor plasmacytoïde dendritische cellen geactiveerd worden tot productie van grote hoeveelheden IFN- $\alpha$  (Lande, 2007). IFN- $\alpha$  versterkt tevens de pro-inflammatoire respons van keratinocyten van psoriasis patiënten en dermaal zet IFN- $\alpha$  de myeloïde DC aan tot productie van grote hoeveelheden TNF- $\alpha$ , IL-12 en IL-23 (Prens, 2008; Lande, 2007). IL-12 stimuleert de Th1 respons en IL-23 activeert en onderhoudt de proliferatie van Th17 cellen en de afgifte van pro-inflammatoire cytokinen zoals IL-17A, IL-17F, IL-20, IL-21 en IL-22 (Nestle, 2009; Di Cesare, 2009). Onderzoek met Interleukine-17, IL-20, IL-21, IL-22 en IL-23 in knock-out muizen heeft aangetoond dat vooral IL-20, IL-21 en IL-22 de epidermale proliferatie en acanthose bij psoriasis veroorzaken (Nestle, 2009). Psoriasis wordt nu beschouwd als een gecombineerde Th1 en Th17 gemedieerde ziekte (Di Cesare, 2009). Beide T- helper cel populaties en bijbehorende cytokinen zijn in overvloed aanwezig in psoriasislaesies (Nestle, 2009; Elder, 2009; Di Cesare, 2009). Zojuist vermelde feiten wijzen op een substantiële dysregulatie in het aangeboren immuunsysteem bij psoriasis.



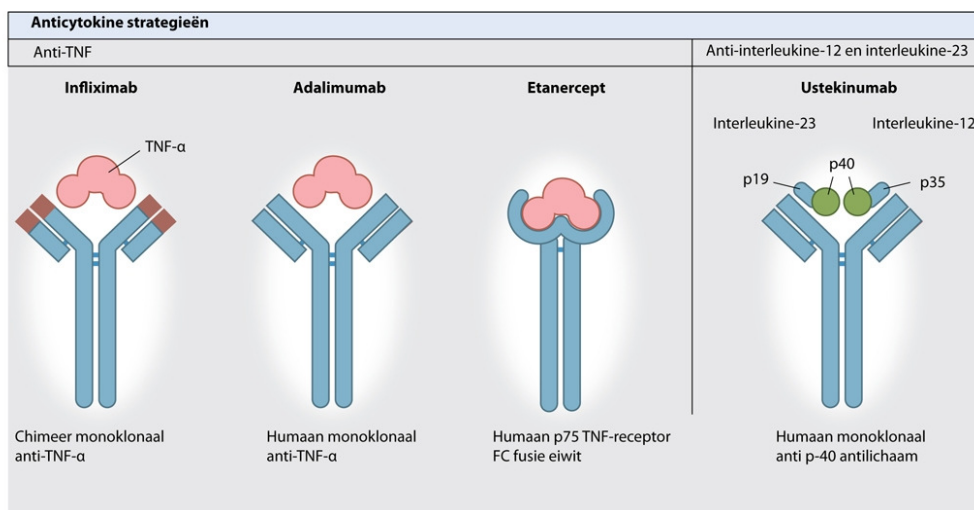
25 *Selectieve behandeling met biologics gericht op cellen en cytokinen van het immuunsysteem*  
 Het gegroeide inzicht in de pathogenese van psoriasis heeft een aantal nieuwe potentiële aangrijpingspunten voor therapie opgeleverd. Tegen die specifieke onderdelen van het immuunsysteem kan men, gebruik makend van recombinant DNA technieken, biologics maken. Deze zijn, gezien de hoge kosten, geïndiceerd voor matige tot ernstige vormen van psoriasis die onvoldoende gereageerd hebben op gangbare systemische medicatie, in ieder geval op UV- therapie, MTX of ciclosporine. Enkele voorbeelden zijn de biologics tegen TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab), de soluble TNF-  $\alpha$  receptor (etanercept) en ustekinumab, een monoclonaal antilichaam gericht tegen het

IL-12/IL-23 p40 eiwit. Met deze biologics wordt direct en specifiek ingegrepen in het immuunsysteem, waardoor de activatie van dendritische cellen en macrofagen en de proliferatie van Th1 en Th17 cellen wordt afgeremd.

Hoewel de lange termijn effecten van het gebruik van biologics nog niet geheel duidelijk zijn, worden

5

vooral nog zeer bevredigende klinische resultaten geboekt.



## 10 Referenties

- Bos JD. Psoriasis, innate immunity, and gene pools. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:468-71
- De Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN, et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet.* 2009;41:211-5
- 15 - Debets R, Hegmans JPJJ, Croughs P, Troost RJJ, Prins J, Benner R, et al. The IL-1 system in psoriatic skin: IL-1 antagonist sphere of influence in lesional psoriatic epidermis. *J Immunol.* 1997;158:2955-63
- Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1339-50
- Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol.* 2009;319:1-14
- 20 - Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Thomas J, Kist J, et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:23-6.
- Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-71
- Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang Y, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007;449:564-9
- 25 - Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Psoriasis: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol.* 2010 Dec 20.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
- 30 - Prens EP, Benne K, van Joost T, Benner R. The autologous mixed epidermal cell-T lymphocyte reaction is elevated in psoriasis: a crucial role for epidermal HLA-DR+/CD1a-antigen-presenting cells. *J Invest Dermatol* 1991;96:880-7
- Prens EP, Kant M, van Dijk G, van der Wel LI, Mourits S, van der Fits L. IFN-α enhances poly-IC responses in human keratinocytes by inducing expression of cytosolic innate RNA receptors: relevance for psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008;128:932-8
- 35 - Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:401-7.

## THERAPIE

### LOKALE THERAPIE

#### 5 Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof, Drs. R.J. Borgonjen

##### Uitgangsvragen

- 10 ▪ Wat is de effectiviteit van lokale therapie (uitgedrukt in percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie ( $\geq 90\%$ ), het percentage met partiële remissie ( $\geq 75\%$ ) (en/of remissieduur en/of percentages verbetering uitgedrukt in PASI, 'global severity', 'body surface area', 'clearance') bij volwassen patiënten met het chronisch plaque type psoriasis?
- Wat zijn de bijwerkingen en wat is de veiligheid van lokale therapie bij volwassen patiënten met het chronisch plaque type psoriasis?

#### 15 Inleiding

Bij de beantwoording van de uitgangsvragen is gebruik gemaakt van de Duitse "evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris" uit 2007 (Nast, 2007). In deze richtlijn is de literatuur tot en met 2005 bestudeerd en ook de systematische review 'Topical treatments for chronic plaque psoriasis' van The Cochrane Collaboration uit 2006 verwerkt. Op basis van de zoekactie in de 20 Duitse richtlijn (zie bijlage 1) is er gezocht naar aanvullende evidence vanaf 2005 tot juni 2010. Daarnaast is gekeken naar de geïncludeerde artikelen in de update van de Cochrane Review (Mason, 2009). Alleen onderzoeken die voldeden aan de criteria beschreven in de algemene inleiding (tabel 1) werden geïncludeerd en samengevat in een evidencetabel (bijlage 3).

#### 25 *Calcineurineremmers*

##### Inleiding

Lokale calcineurineremmers zijn in Nederland goedgekeurd voor de behandeling van constitutioneel eczeem. Lokale calcineurine remmers worden ook toegepast bij psoriasis in flexuren en gelaat, terwijl 30 de toepassing op andere localisaties niet geïndiceerd is.

Calcineurineremmers worden ook wel lokale immuunmodulatoren of macrolactam derivaten genoemd. In Nederland zijn twee soorten calcineurineremmers op de markt: tacrolimus (Protopic®) en pimecrolimus (Elidel®). Tacrolimus is verkrijgbaar als zalf in concentraties van 0,03% en 0,1%; pimecrolimus als een crème in een concentratie van 1%.

35 Weliswaar is aangetoond dat pimecrolimus (Mrowietz, 1998) en tacrolimus (Remitz, 1999) onder occlusie werkzamer zijn dan de basis, maar zonder occlusie bleek tacrolimuszalf in de vehicula en concentraties zoals toegepast bij atopisch eczeem niet effectief te zijn bij chronische plaque type psoriasis (Zonneveld, 1998). In latere studies werd de werkzaamheid van lokale calcineurineremmers 40 zonder occlusie aangetoond bij de behandeling van psoriasisplekken in het gezicht, de lichaamplooien en de regio anogenitalis (Freeman, 2003; Gribetz, 2004; Amichai, 2004) Voor de behandeling van deze lokaties wordt verwezen naar de betreffende hoofdstukken (zie inhoudsopgave).

##### Werkingsmechanisme

45 De calcineurineremmers tacrolimus en pimecrolimus hebben een vergelijkbare werking. Het belangrijkste farmacologische effect is de remming van het enzym calcineurinefosfatase dat in het cytoplasma van elke cel zit. In T-cellen onderdrukt de remming van calcineurinefosfatase de translocatie van NFAT (nucleaire factor van geactiveerde T-cellen). Deze transcriptiefactor is hoofdzakelijk verantwoordelijk voor de verhoogde productie van interleukine 2, de belangrijkste 50 autocriene groeifactor voor T-cellen. Samen met interleukine 2 is ook de productie van andere ontstekingsbevorderende cytokinen zoals tumornecrosefactor  $\alpha$  en interferon  $\gamma$  verlaagd (Grassberger, 1999; O'Keefe, 1992). Ciclosporine werkt op dezelfde manier. De remming van de calcineurine-enzymactiviteit wordt gemedieerd door de binding van tacrolimus en pimecrolimus aan hetzelfde eiwit

macrophiline-12 (FK binding protein-12, FKBP-12) (Liu, 1991). Calcineurineremmers hebben niet alleen effect op T-cellen, maar ze gaan ook de activatie van mestcellen tegen (Sperr, 1996). Bovendien interfereert tacrolimus met antigeenpresentatie, pimecrolimus lijkt hierop echter geen duidelijk effect te hebben (Schuller, 2004; Kalthoof, 2003).

5

### **Dosering en doseringsregime**

Tacrolimus en pimecrolimus worden in het algemeen 1 tot 2 maal per dag aangebracht. In veel gevallen wordt een kortdurende voorbehandeling met lokale corticosteroiden toegepast. De calcineurineremmers worden ook gebruikt als onderhoudsbehandeling of intervaltherapie. In het gezicht begint men met een tacrolimuszalf van 0,03%; indien het goed wordt verdragen kan de dosering worden verhoogd tot 0,1%. Aangezien pimecrolimuscrème slechts in één concentratie beschikbaar is, is een gefaseerde aanpak niet mogelijk. De behandeling met lokale calcineurineremmers moet worden voortgezet totdat de laesies verdwijnen. Vervolgens dient reguliere huidverzorging te worden toegepast.

10

15

### **Effectiviteit**

Twee studies voldoen aan de inclusiecriteria (Carroll, 2005; Ortonne, 2006). Ortonne et al. (2006) vergeleken bij 124 patiënten met milde tot matige plaque psoriasis 0,3% tacrolimus gel tweemaal daags, 0,5% tacrolimus creme 2 maal daags en 0,005% calcipotriol zalf 2 maal daags en vonden na 12 weken behandeling geen statistisch significant verschil. In alle drie de onderzoekarmen was er een duidelijke klinische verbetering ten opzichte van de baseline. In de tacrolimus behandelde arm (gel en crème) werden na 12 weken behandeling significant meer bijwerkingen in de vorm van milde huidverbrandingen waargenomen dan in de calcipotriol behandelde arm. Carroll et al. (2005) vonden in 30 patiënten dat 6% salicylzuur gel 2 maal daags en daarna 0,1% tacrolimus zalf significant beter was dan salicylzuur gel alleen; de klinische relevantie van het gevonden effect is twijfelachtig. In het algemeen werd tacrolimus zalf goed verdragen. Geconcludeerd kan worden dat bij chronische plaque psoriasis concentratie verhoging van calcineurine remmers en toevoegen van penetratiebevorderaars in de praktijk niet hebben geleid tot een therapie met voldoende werkzaamheid.

20

25

30

### **Bijwerkingen/veiligheid**

De meest voorkomende bijwerking is een branderig gevoel direct na het aanbrengen. Deze bijwerking treedt bij de meeste patiënten alleen op bij aanvang van de therapie en verdwijnt bij voortzetting van de behandeling. Slechts bij enkele patiënten moet de therapie vanwege aanhoudende branderigheid worden stopgezet.

35

Aangezien calcineurineremmers het lokale immuunsysteem verstoren door de T-celactiviteit te remmen, komen bacteriële infecties (folliculitis) en virusinfecties (door humaan papilloma virus geïnduceerde ziektes en herpes simplex) meer voor. Aangetoond is dat calcineurineremmers de DNA repair en apoptose in humane keratinocyten doen afnemen na UVB bestraling (Yarosh, 2005).

40

Dat calcineurineremmers in de praktijk carcinogeen zijn, is niet bewezen. Vanwege een "FDA warning" is men terughoudend met toepassing van topische calcineurine remmers in combinatie met UVB of PUVA (Thaci, 2010).

### *Zwangerschap/ teratogeniciteit/ borstvoeding*

Er is geen bewijs dat calcineurineremmers een teratogeen effect hebben. Vanwege een gebrek aan bewijs wordt lokale toepassing van pimecrolimus en tacrolimus tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden.

45

### *Bijwerkingen vermijden/behandelen*

Behandeling moet worden stopgezet als de branderigheid niet wordt verdragen of als zich andere bijwerkingen voordoen. Toediening van corticosteroiden of lokale desinfectantia resulteert op korte termijn in een snelle verbetering van de symptomen.

50

## Conclusie

<b>Niveau 2</b>	<b>Algemene beoordeling</b> Calcineurineremmers geven ten opzichte van placebo een klinische verbetering, indien toegepast onder occlusie, in combinatie met penetratiebevorderaars of bij toepassing in een concentratie die tenminste driemaal zo hoog is als de formulering die geregistreerd is voor constitutioneel eczeem. Opgemerkt moet worden dat het om studies gaat met een kleine patiëntenpopulatie en dat er een aanzienlijke uitval was (circa 18 tot 46 %). In de grotere studie werd geen verschil gevonden tussen tacrolimus gel, tacrolimus crème en calcipotriol zalf.  <i>A2 Ortonne et al., 2006</i> <i>B Carrol et al., 2005</i>
-----------------	---

## Overwegingen

### *Absolute contra-indicaties*

- 5
- Overgevoeligheid voor calcineurineremmers of een van de bestanddelen
  - Aangeboren of verworven immuundeficiënties
  - Maligne of pre-maligne laesies
  - Zwangerschap en borstvoeding
- 10
- ### *Relatieve contra-indicaties*
- Huidinfecties (zoals herpes simplex, folliculitis)
  - Blootstelling aan UV licht
  - Leverafwijkingen
  - Leeftijd < 2 jaar
- 15
- Levende vaccins

### *Interacties van geneesmiddelen*

Er zijn geen interacties bekend.

20

### *Gebruiksaanwijzing*

Tot op heden zijn er geen specifieke instructies voor het gebruik van lokale calcineurineremmers voor chronische plaque type psoriasis.

### Voor behandeling

- Geen

### Tijdens de behandeling en na behandeling

- Geen

### *Dagelijks gebruik (arts/patiënt)*

- 25
- Het gebruik van lokale calcineurineremmers door de patiënt veroorzaakt doorgaans geen problemen. Alleen de branderigheid die mogelijk bij aanvang van de therapie na het aanbrengen optreedt, kan vervelend zijn. De toepassing van tacrolimus in het gezicht is soms cosmetisch minder geslaagd als gevolg van de zalfbasis. De arts moet off-label gebruik zorgvuldig overwegen en de verantwoording hiervoor nauwgezet documenteren.

30

### *Kosten*

Een tube (30 g) Protopic 0,03% zalf of Elidel crème kost € 25,79, Protopic 0,1% zalf kost € 29,04.

## Aanbevelingen

Tacrolimus en pimecrolimus 1 tot 2 maal per dag aangebracht, kan gepast zijn voor behandeling van chronische plaque type psoriasis op speciale lokaties, zoals het gezicht, de lichaamsplooiën en de regio anogenitalis (zie hiervoor de betreffende hoofdstukken), als additivum (bij intervaltherapie) of ter

vervanging van corticosteroïden. Gebruik op andere lokaties van het lichaam wordt niet aanbevolen.

Let op ongewenste bijwerkingen zoals branderigheid en huidirritaties.

Toepassing onder occlusie en combinatie met UV- therapie wordt afgeraden.

## *Ditranol*

5

### **Inleiding**

Na de beschrijving en introductie door Galewski en Unna in 1916, was ditranol (1,8-dihydroxy-9-anthron, synoniemen: anthraline en cignoline) waarschijnlijk het meest gebruikte lokale middel voor chronische plaque type psoriasis in Europa tot 1980. Pas na de introductie van andere lokale middelen (corticosteroïden, vitamine D3-analogen) werd ditranol steeds vaker vervangen vanwege de irriterende en vlekken effecten, vooral bij poliklinische behandeling. Ditranol wordt hoofdzakelijk gebruikt voor de behandeling van patiënten die zijn opgenomen met chronische plaque type psoriasis of patiënten die in dagbehandeling worden behandeld.

### **Werkingsmechanisme**

Ditranol onderdrukt de celproliferatie in vitro en in vivo. Het remt neutrofielen en monocytten, blokkeert de migratie van neutrofielen en verlaagt de proliferatie van lymfocyten (Schroder, 1985; Mrowietz, 1992; Anderson, 1987) en heeft een sterk antiproliferatief effect op keratinocyten (Fischer, 1975). Het antiproliferatieve effect op keratinocyten komt tot stand door downregulatie van de EGF-receptor (epidermal growth factor), blokkering van de EGF-receptor, verlaagde secretie van TGF- $\alpha$  door keratinocyten en remming van de noodzakelijke signaaloverbrengende cascade door PTK (Proteïne Tyrosine Kinase). De inflammatoire cytokinen IL-6 en IL-8 van monocytten (Schroder, 1985) worden ook geblokkeerd, wellicht via directe DNA-remming. Significante concentraties van ditranol kunnen na lokale toepassing niet in het bloed worden gedetecteerd. Het is een lipofiele substantie die zich snel aan de cellen bindt. Het actieve bestanddeel wordt snel omgezet in de auto-oxidatie producten danthron en dianthron en deze worden uitgescheiden via de nieren. Het primaire werkingsmechanisme voor ditranol komt voort uit de oxidatie van anthralin in vrije radicalen, de snelle binding met cellen en de resulterende remming van DNA-synthese, cellulaire enzymen en mitochondriën (Fischer, 1975; Lebwohl, 1999).

30

### **Dosering en doseringsregime**

Ambulante behandeling (thuis of in dagbehandelcentra) wordt uitgevoerd als minuut- of korte contacttherapie; opgenomen patiënten, patiënten in dagbehandeling en poliklinische patiënten die ervaring hebben met ditranol, kunnen behandeld worden op de klassieke wijze met 24-uurs applicaties. De voorgeschiedenis van huidgevoeligheid en eventuele eerdere ervaring met ditranol zijn van belang bij het vaststellen van de eerste dosering.

35

#### *a) Korte-contact therapie*

Ditranol in een zalf of crème wordt bij aanvang 10-30 minuten toegepast in een concentratie van 0,1% op de aangetaste plekken en vervolgens afgespoeld met lauw water, eventueel in combinatie met een zuur detergens. Vervolgens wordt in de loop van de behandeling de concentratie ditranol opgevoerd naar 1, 2 of 3%, waarbij een toepassingstijd van 10-30 minuten wordt aanbevolen. Als er bijwerkingen (huidirritatie) optreden, is het beter om terug te keren naar een lagere concentratie. Bij patiënten die reeds een irritatieve respons hebben op 0,1% kan men ervoor kiezen om naar een concentratie van 0,05% te gaan.

45

#### *b) 'Klassieke' ditranol therapie*

Ook hierbij wordt aanvankelijk de zwakste concentratie (0,1%) toegepast; eenmaal per dag wordt een dunne laag op de plekken aangebracht. Deze zalf mag niet worden afgespoeld! Normaal gesproken wordt de concentratie, afhankelijk van de huidirritatie, elke drie dagen verdubbeld met een

50

concentratie van 1-3% als doel. Indien nodig moet de dosering bij ernstige huidirritatie worden verlaagd.

De behandeling duurt 4-6 weken; na 2-3 weken wordt reeds een waarneembare verbetering verwacht. Er is geen rebound-fenomeen beschreven als gevolg van voortijdige beëindiging van de therapie. De

5 werkgroep geeft de aanbeveling om het protocol te volgen van de afdeling Dermatologie van het UMC St. Radboud dat in bijlage 4 is opgenomen.

### **Effectiviteit**

10 In de literatuur wordt vaak gezegd dat ditranol “een van de oudste en effectiefste lokale middelen voor de behandeling van chronische plaque type psoriasis” is (Lebwohl, 1999; Silverman, 1995; Goodfield, 1994). Er is veel meer klinische ervaring met ditranol dan de documentatie over werkzaamheid van ditranoltherapie in klinische studies. In totaal voldeden 17 studies aan de inclusiecriteria (Agarwal, 2002; Monastirli, 2002; Saraswat, 2007; Gerritsen, 1998; Prins, 2001; Thune, 1992; de Mare, 1988; Prins, 2000; Hutchinson, 2000; Mahrle, 1990; Swinkels, 2002; Van de Kerkhof, 2002; Agrup, 1985; 15 de Korte, 2008; Swinkels, 2004; Van de Kerkhof, 2006; Buckley, 1978) (drie uit de systematische review van Mason et al. (Mason, 2009)). Hiervan werden twee studies beoordeeld met mate van bewijs A2 (Monastirli, 2002; Saraswat, 2007), elf met mate van bewijs B (Gerritsen, 1998; Prins, 2001; Thune, 1992; de Mare, 1988; Prins, 2000; Hutchinson, 2000; Mahrle, 1990; Swinkels, 2002; Van de Kerkhof, 2002; Agrup, 1985; de Korte, 2008) en één met mate van bewijs C (Agarwal, 2002) 20 voor monotherapie met ditranol.

In studies naar korte-contact therapie toonden Monastirli et al. (2002) (A2) een verlaging aan van de gemiddelde baseline PASI-waarde van 8,01 ( $\pm$  1,44) tot 1,21 ( $\pm$  1) na 6 weken bij 23 patiënten. In een parallelgroep werd het additieve effect van calcipotriol bestudeerd, dat in deze studie kon worden aangetoond. Bij korte-contacttherapie met ditranol werd ook goede werkzaamheid aangetoond in 25 onderzoek door Agrup et al (1985); na vijf weken bereikten 27 van de 36 patiënten volledige of vrijwel volledige remissie van de laesies (ditranolstick versus ditranolpasta). In deze studie was de klinische effectiviteit vergelijkbaar, terwijl het gebruikersgemak beter was met de stick. Prins et al. (2000), zagen bij acht van de acht na gemiddeld 12,3 weken of zes van de acht na 13,1 weken vrijwel complete of complete respons (tweemaal per dag versus driemaal per week) en de Mare et al. (1988) 30 (na zes weken waren laesies bij 14 van de 20 patiënten volledig of vrijwel volledig verdwenen).

In een “open randomised study” werden 250 patiënten met matige tot ernstige psoriasis geïncludeerd voor een vergelijkend onderzoek tussen klassieke 24- uurs applicatie van ditranol en korte contact therapie op de dagbehandeling volgens een zorg-instructie concept versus UVB fotherapie (Swinkels, 2004). In dit onderzoek werd vastgesteld dat klassieke 24-uurs applicaties in de kliniek 35 resulteerde in 83,2% verbetering van de PASI. Korte contact ditranol behandeling op de unit voor dagbehandeling en UVB fotherapie resulteerden in een gemiddelde verbetering van de PASI met respectievelijk 71,5 en 69,7 %. Het percentage patiënten dat PASI 75 bereikte met korte contact therapie met ditranol in dagbehandeling en met UVB was respectievelijk 66% en 61,5%. Met ditranol behandeling op de opnameafdeling bereikte 81,7 % van de patiënten de PASI 75.

40 Om oxydatie en daarmee inactivatie te reduceren wordt aan sommige preparaties salicylzuur in een concentratie van 0,2-3% toegevoegd. In een studie door De Mare et al. (1988) (B) werden geen positieve effecten waargenomen bij hogere concentraties salicylzuur (2%). Toevoegen van salicylzuur blijkt alleen een bijdrage aan de stabiliteit van ditranol te geven indien er een formulering in zinkpasta is.

45 Mason et al. (2009) beschreven drie studies in hun onderzoek naar lokale therapie van chronische plaque type psoriasis met ditranol (Buckley, 1978; Grattan, 1997; Jekler, 1992). De gemiddelde waarde (standard weighted mean difference of SWMD) van de werkzaamheid van ditranol versus placebo was -1,04 (significant) (95% betrouwbaarheidsinterval van -1,65 tot -0,42). Het onderzoek geeft een statistische onderbouwing van de werkzaamheid van ditranol therapie.

50 De vitamine D3-analogen (tacalcitol en calcipotriol) waren superieur ten opzichte van ditranol (met een betrouwbaarheidsinterval van -0,72 tot -0,16 met een gemiddelde van -0,44 (SWMD)), echter ditranol werd in deze studie toegepast als ambulante behandeling waarbij ditranol thuis werd geapliceerd door de patiënt (Mason, 2009).



- Van de Kerkhof et al. (2006) vergeleken bij 106 patiënten calcipotriol zalf tweemaal daags met ditranol crème (kortdurend contact) eenmaal daags gedurende een periode van 12 weken in een dagbehandelings setting. Bij dit onderzoek bleek de hypothese, dat calcipotriol zalf tenminste even effectief is als ditranol, niet bevestigd te kunnen worden. De Korte et al. (2008) analyseerden in de studie van Van de Kerkhof et al. (2006) de kwaliteit van leven met behulp van de Skindex-29 en de SF-36; er bleken geen verschillen te zijn tussen de studiegroepen met betrekking tot de kwaliteit van leven na behandeling met calcipotriol en ditranol. In een dagbehandelings setting wordt een hogere effectiviteit met ditranol bereikt, maar met als keerzijde de moeilijke uitvoerbaarheid met verkleuringen en huidirritaties.
- 5
- 10 Met verschillende toedieningswijzen voor ditranol als monotherapie werd in alle studies bij 30% tot 75% van de patiënten een volledig of vrijwel volledig verdwijnen van de huidlaesies aangetoond (Agarwal, 2002; de Mare, 1988; Prins, 2000; Agrup, 1985). De verschillen in therapeutisch succes kunnen gedeeltelijk worden toegeschreven aan de variërende opzet van de studies met, in sommige gevallen, een zeer laag aantal patiënten, de verschillende definities van therapeutisch succes en verder
- 15 het toepassen van ditranol bij opgenomen patiënten, in dagbehandeling of thuisbehandeling.

### **Bijwerkingen/ veiligheid**

- De meest voorkomende bijwerkingen zijn erytheem en branderigheid op zowel de psoriatische plaques als de omringende huid. Een lichte vorm van branderigheid wordt nagestreefd omdat dit aangeeft dat een werkzame concentratie is bereikt bij de patiënt. De gegevens van de studies waarin klassieke en korte contacttherapieën worden vergeleken, spreken elkaar tegen. In sommige studies werd minder irritatie waargenomen bij de micelformulering (Mork, 1992), terwijl in andere studies (Thune, 1992) geen verschil werd aangetoond tussen lesionale en perilesionale branderigheid en irritatie bij therapie met een korte of lange contactperiode. De Mare et al. (1988) (B) identificeerden huidirritatie bij slechts 10% van de patiënten, terwijl Berth-Jones et al. (1992) met behulp van een vragenlijst vaststelden dat 80% van de patiënten hun huidirritatie classificeerden als zeer onaangenaam bij lange contacttherapie. Verkleuring van de huid in behandelde gebieden en de omringende huid is waargenomen en kan 4-6 weken duren; ook haar, nagels en kleding kunnen verkleuren.
- 20
- 25 Hypopigmentatie van verdwenen psoriasis plaques is gebruikelijk en verdwijnt na 4-6 weken. Blaren en necroses worden soms waargenomen, veelal door toepassing van te hoge concentraties (Mustakallio, 1979; Haustein, 1986; Schiavi, 1996). De ontwikkeling van allergische contactdermatitis door ditranol is zeer zeldzaam (16 gevallen wereldwijd tussen 1982 en 1994) (Burden, 1994).
- 30

### *Zwangerschap/ teratogeniciteit/ borstvoeding*

- 35 De preparaten dienen niet op grote gebieden (>30% van het lichaamsoppervlak) te worden toegepast tijdens zwangerschap en alleen na zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen, aangezien er geen kennis beschikbaar is over de veiligheid voor de foetus. Vrouwen die borstvoeding geven, dienen anthraline niet op de borsten aan te brengen.

### *Patiënten met nier- en leverfalen*

- 40 Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat ditranol ongewijzigd door de huid wordt geabsorbeerd. Geoxideerde anthron, ditranol dimeren en andere onoplosbare polymerisatieproducten worden uitgescheiden door de nieren. Rotstein en Baker (1990) menen dat er geen potentiële niertoxiciteit van ditranol is.
- 45

### *Bijwerkingen vermijden/ behandelen*

- De kans op de bekende bijwerkingen, zoals lichte branderigheid, lichte ontsteking van de behandelde en omringende gezonde huid, evenals bruine verkleuring van huid, haar, kleding en textiel is hoger bij de 'klassieke' lange contacttherapie dan bij de korte contacttherapie. Daarom wordt deze applicatie vrijwel uitsluitend toegepast bij de opgenomen patiënten. Als de plaques duidelijk omschreven zijn, kan de omringende gezonde huid worden beschermd met zinkpasta. Erytheem en branderigheid kunnen 1-2 dagen behandeld worden met lokale corticosteroïden. Patiënten moeten zorgvuldig worden geïnformeerd over de mogelijkheid dat deze symptomen kunnen optreden. Het verdient aanbeveling
- 50

om patiënten, die geen ervaring hebben met ditranol therapie, bij voorkeur te behandelen in dagbehandeling of op te nemen voor een klinische behandeling.

Als ditranol per ongeluk in contact komt met de ogen, kan het sterke irritatie of iritis veroorzaken. Als tegenmaatregel moeten de ogen grondig met water of isotone zoutoplossing worden gespoeld en vervolgens met lokale corticosteroiden worden behandeld.

5

### Conclusie

<b>Niveau 1</b>	<p>De resultaten van de geëvalueerde studies wijzen op totale remissie (PASI-reductie 100%) in 30 tot 70% en gedeeltelijke remissie (PASI-reductie 75%) bij 26 tot 100% van de patiënten na behandeling van 5-8 weken. De grote verschillen in effectiviteit zijn te verklaren uit het ontbreken van een standaardisatie van ditranol behandeling en de belangrijke verschillen in behandelsettings: thuisbehandeling versus dagbehandeling versus klinische behandeling.</p> <p>Huidirritatie, branderigheid en erytheem, evenals intermitterende bruine verkleuring, zijn frequent waargenomen bijwerkingen aan de huid; systemische bijwerkingen zijn nooit waargenomen.</p> <p><i>A2 Monastirli et al., 2002; Saraswat et al., 2007</i> <i>B Gerritsen et al., 1998; Prins et al., 2001; Thune et al., 1992; de Mare et al., 1988; Prins et al., 2000; Hutchinson et al., 2000; Mahrle et al., 1990; Swinkels et al., 2002; Van de Kerkhof et al., 2002; Agrup et al., 1985; de Korte et al., 2008; Swinkels et al., 2004; Van de Kerkhof et al., 2006</i> <i>C Agarwal et al., 2002</i></p>
-----------------	--

### Overwegingen

#### 10 Absolute contra-indicaties

- Psoriatische erythroderma
- Pustuleuze psoriasis
- Psoriatische plaques in de buurt van slijmvliezen of ogen

#### 15 Relatieve contra-indicaties

- Gebruik tijdens zwangerschap, evenals de behandeling van baby's en kinderen.

#### Interacties van geneesmiddelen

20 Als gevolg van de verbeterde absorptie verhoogt de toediening van lokale preparaten in combinatie met salicylzuur of ureum het effect van ditranol crèmes. De toediening van fotosensibiliserende geneesmiddelen in combinatie met ditranol kan hun fotosensibiliserende effect versterken. Verder zijn er geen reacties op geneesmiddelen gesignaleerd.

#### Gebruiksaanwijzing

##### Voor behandeling

- Geen

##### Tijdens de behandeling

- Beperking van huidirritatie door dosering aan te passen

##### Na behandeling

- Geen

25

Vanwege het irriterende effect moet de crème worden aangebracht met een vingercondoom of handschoenen om bijwerkingen aan de handen te voorkomen. Ditranol mag niet in het gezicht of op de ogen worden aangebracht. Bij de lichaamsplekken (oksel, borstplekken, liezen) is voorzichtigheid geboden, aangezien hier hevige huidirritatie kan optreden.

30

*Dagelijks gebruik (arts/ patiënt)*

De toepassing van ditranol is beperkt door de stabiliteitsproblemen van ditranol (snelle oxidatie), evenals lokale bijwerkingen, zoals huidirritatie en bruine verkleuring van huid en kleding van de patiënt.

- 5 Bij de beoordeling voor het dagelijkse gebruik moet duidelijk onderscheid worden gemaakt tussen thuisbehandeling, dagbehandeling en klinische behandeling. Thuisbehandeling wordt vaak als onaangenaam ervaren. Opgenomen patiënten classificeren het dagelijks gebruik als zeer goed.

#### *Kosten*

- 10 De dagelijkse geneesmiddelenkosten bij behandeling met ditranol (minutentherapie) zijn € 1,83 tot € 3,92. Daarnaast zijn er kosten voor ziekenhuisopname, of poliklinische (dag)behandeling.

#### **Aanbevelingen**

Monotherapie met ditranol bij patiënten met matige tot ernstige chronische plaque type psoriasis wordt aanbevolen als inductietherapie tijdens ziekenhuisopname of als dagbehandeling.

Korte contact therapie met ditranol kan gegeven worden bij matige tot ernstige psoriasis als alternatief voor lichttherapie of systemische therapie.

Voor patiënten die onvoldoende reageren *op*, of contra-indicaties hebben *voor* calcipotriol en corticosteroiden, foto(chemo)therapie, systemische therapieën en biologics, is ditranol een laatste middel.

15 De therapie moet maximaal 4-8 weken worden toegepast. Onderhouds- of langetermijntherapie met ditranol is niet praktisch en biedt geen voordelen.

Voor de behandeling van ernstige vormen van chronische plaque type psoriasis wordt een combinatiebehandeling van ditranol met fotherapie of andere lokale preparaten (vitamine D3-analogen en corticosteroiden) aanbevolen vanwege de hogere effectiviteit.

#### *Corticosteroiden*

##### **Inleiding**

- 20 In 1952 werd voor het eerst een corticosteroid op de markt gebracht dat lokaal kon worden toegepast voor de behandeling van diverse huidziekten: 11-hydroxy-cortison (tabel 7). Halverwege de jaren 50 kwamen daar de gefluoreerde corticosteroiden bij met een nog sterker anti-inflammatoir effect. Begin jaren 60 waren er al 200 verschillende cortisonbevattende lokale middelen in de Verenigde Staten en dat gold iets later ook voor West-Europa. De modernere preparaten zijn zo ontwikkeld dat, na
- 25 omzetting in de huid, het systemische effect minimaal is en het therapeutische effect maximaal: goede effectiviteit en weinig bijwerkingen. Voor lokale therapie zijn veel producten in verschillende toedieningsvormen geregistreerd. Doorgaans wordt niet een enkele huidziekte of chronische plaque type psoriasis als indicatie genoemd, maar inflammatoire, allergische en jeukende dermatosen.

##### **Werkingsmechanisme**

- 30 De lichaamseigen corticosteroiden zijn van cholesterol afgeleid en functioneren via receptoren in de celkern. Deze receptoren maken deel uit van de familie van retinoïd-, thyroïd- en steroidreceptoren. Enerzijds door de genexpressie te reguleren, anderzijds door mechanismen die niet aan het genoom zijn verbonden, beïnvloeden ze de activiteiten van diverse eiwitten in de cel, resulterend in een breed
- 35 spectrum van anti-inflammatoire activiteiten, immunosuppressie, remming van de DNA-synthese en vaatvernauwing. Samen produceren deze effecten de therapeutische respons in de behandeling van chronische plaque type psoriasis. De systemische absorptie bij lokale toepassing varieert sterk. Het hangt enerzijds af van de modificaties in het steroidmolecuul; anderzijds is het vehiculum van invloed op de mate van penetratie in de huid. Een lipofiele basis bevordert diepe penetratie en absorptie.
- 40 Occlusie met plastic folie verhoogt absorptie met een factor 5-10.

### **Dosering en doseringsregime**

De dosering en de maximale duur van de therapie zijn afhankelijk van de preparaten die gebruikt worden. Hierbij moeten de recentste richtlijnen voor toediening in acht worden genomen. In het algemeen is eenmaal daagse toepassing op de psoriasislaesies voldoende. Wanneer de psoriasis verbetert, kan het therapeutische interval worden verlengd of een zwakker corticosteroïd worden gekozen. Een typisch regime voor betamethasondipropionaat is bijvoorbeeld een dagelijkse toepassing gedurende drie weken. Daarna kan men het gedurende een week om de dag te gebruiken, dan gedurende een week eens in de drie dagen, om er uiteindelijk mee te stoppen. Ook kan men een intermitterende behandeling geven: drie dagen achtereen wel, drie dagen achtereen niet.

### **Effectiviteit**

In totaal voldoen 28 studies aan de inclusiecriteria; hiervan waren 11 studies op mate van bewijs A2 (Gottlieb, 2003; Chuang, 1991; Katz, 1998; Koo, 1998; Camarasa, 2003; Papp, 2003; Douglas, 2002; Kaufmann, 2002; Tabolli, 2009; Lowe, 2005; Pacifico, 2006), 15 op B (Swinkels, 2002; Stein, 2001; Decroix, 2004; Lebwohl, 2002; Peharda, 2000; Schupack, 1993; Svensson, 1992; Weston, 1988; Medansky, 1997; Housman, 2003; Bagatell, 1988; Lee, 2009; Tiplica, 2009; Menter, 2009; Jarratt, 2006) en 2 op C (Mazzotta, 2007; Fabry, 1983). Daarnaast werd het systematische literatuuronderzoek van Mason et al. (2009) voor de evaluatie van lokale therapie met corticosteroïden in aanmerking genomen. Op basis van een aantal studies, waarvan één op mate van bewijs A1, elf op A2, acht op B en één op C, wordt in het systematische review de werkzaamheid van corticosteroïden bevestigd.

*Vanwege het hoge aantal bestaande lokale corticosteroïden is dit hoofdstuk beperkt tot de meest gebruikte preparaten.*

#### *25 Monotherapie met lokale, sterk werkende corticosteroïden*

##### *Betamethasondipropionaat*

Er zijn tien studies beschikbaar voor de evaluatie van betamethasondipropionaat als monotherapie. Het maximale therapeutisch succes wordt na 2-3 weken behaald wanneer een zalf met 0,05 mg/g betamethasondipropionaat tweemaal daags wordt toegepast; na 1 week wordt er al een significante verbetering bereikt (Chuang, 1991; Papp, 2003; Fabry, 1983).

De werkzaamheid van betamethason wordt in elke studie bevestigd; na 2-4 weken kon bij 25-77,6% van de patiënten duidelijke verbetering of volledige genezing van de laesies worden aangetoond (Weston, 1988; Bagatell, 1988). In de uitgebreide studies van Douglas et al. (2002) (A2) en Papp et al. (2003) (A2) met patiëntgroepen van meer dan 300 per onderzoeksarm werd binnen 4 weken een duidelijke verbetering of complete genezing van de laesies aangetoond bij 46,6% of 55,8% van de patiënten bij tweemaal daags gebruik.

Het systematische literatuuronderzoek van Mason et al. (2009) (A1) bevatte zes studies voor behandeling met betamethasondipropionaat in vergelijking met een placebo. De gemiddelde waarde van 1,01 (standard weighted mean difference) is significant voor de werkzaamheid van het onderzochte middel (verum) in vergelijking met een placebo (95% betrouwbaarheidsinterval van 0,75 tot 1,26). Het bevestigt de werkzaamheid van lokale therapie met betamethasondipropionaat. De werkzaamheid van een eenmaal versus tweemaal daagse toediening werd in geen van de opgenomen studies direct met elkaar vergeleken behalve in de systematische review van Mason et al. (2009). In het daarin opgenomen onderzoek van Kaufmann et al. (2002) (A2) werd bij eenmaal daagse behandeling na vier weken een duidelijke verbetering of volledige genezing van de huidlaesies gezien bij 37% van de patiënten; dit percentage valt binnen het bereik (lopend van 25 tot 78%) voor therapeutisch succes bij de studies waarin het middel tweemaal daags werd toegepast. Tweemaal daags appliceren van betamethasondipropionaat heeft dus geen meerwaarde ten opzichte van eenmaal daags appliceren.

### *Mometasonfuroaat*

Voor de evaluatie van mometasonfuroaat voldeden vijf studies aan de inclusiecriteria. In een gerandomiseerde multicenter trial (360 patiënten) vergeleken Tiplica en Salavastru (2009) (B) mometasonfuoraat 0,1% met mometasonfuoraat 0,1% in combinatie met 5% salicylzuur gedurende 5 dagen gevolgd door 0,1% mometasonfuoraat. In beide studiegroepen werd een duidelijke verbetering van de laesies waargenomen. Er werd echter geen significant verschil in effectiviteit gezien tussen de sequentieel behandelde groep en de monotherapiegroep. In de studie van Peharda et al. (2000) werd bij dagelijkse toepassing 75% verbetering van de laesies waargenomen bij 64% van de patiënten (n = 28); in de studie van Katz et al. (1998) (A2) was er bij een tweemaal daagse toepassing na drie weken een duidelijke verbetering of volledige genezing van de laesies te zien bij 77% van de patiënten (n = 127). In de studie van Koo et al. (1998) (A2, n = 193) werd bij tweemaal daagse toepassing een lagere mate van therapeutisch succes bereikt: na drie weken was de huid bij 36% van de patiënten met minstens 75% verbeterd. Het systematische onderzoek van Mason et al. (2009) bevatte één studie over de behandeling met mometasonfuroaat versus placebo. De gemiddelde waarde van 0,80 (standard weighted mean difference) is significant wat betreft de werkzaamheid van het onderzochte middel versus placebo (95% betrouwbaarheidsinterval van 0,38 tot 1,21) en bewijst daarmee de werkzaamheid van lokale therapie met mometasonfuroaat. Op basis van de studies kan niet worden geconcludeerd dat tweemaal daagse toepassing effectiever is dan eenmaal daagse toepassing. Studies naar de werkzaamheid van mometason in vergelijking met andere lokale preparaten zijn niet beschikbaar of voldeden niet aan de inclusiecriteria.

### *Betamethason valeraat*

Voor de evaluatie van betametason valeraat (BMV) voldeden twee studies aan de inclusiecriteria. Pacifico et al. (2004) vergeleken in een gerandomiseerde geblindeerde studie met 42 patiënten behandeling met eenmaal daags BMV 0,12% crème met eenmaal daags BMV 0,1% pleister. Beide behandelingen werden goed verdragen, lieten een duidelijke verbetering van de laesies zien en veroorzaakten geen serieuze lokale of systemische bijwerkingen. Na 30 dagen bleek een duidelijk significant verschil in effectiviteit ten gunste van de met BMV 0,1% pleister behandelde groep. Tabolli et al. (2009) onderzochten in een gerandomiseerde studie met 43 patiënten de behandeling met eenmaal daags BMV 0,05% voor vijf dagen versus behandeling met eosine 2% eenmaal daags. Vijf dagen na de behandeling werd in beide studiegroepen een significante verbetering gezien. Er bleek echter geen verschil in effectiviteit tussen eenmaal daags BMV 0,05% en eenmaal daags eosine 2%.

### *Monotherapie met lokale, zeer sterk werkende corticosteroiden*

#### *Clobetasol-17-propionaat*

Negen studies voor de evaluatie van clobetasol-17-propionaat voldoen aan de inclusiecriteria. Bij tweemaal daags gebruik van 0,05% clobetasol-17-propionaat wordt na 2–3 weken maximaal therapeutisch succes behaald; na 1 week wordt een duidelijke verbetering aangetoond (Lowe, 2005; Pacafico, 2006). Aangezien schuim, lotion en crème geëvalueerd zijn, moet er onderscheid worden gemaakt tussen de verschillende vehicula in verschillende studies. Lowe et al. (2005) (A2) onderzochten in een gerandomiseerde studie met 192 patiënten, clobetasol-17-propionaat tweemaal daags behandeling in twee verschillende toepassingen, lotion en crème. Na vier weken behandeling bleken beide toepassingen een vergelijkbare respons te geven. Clobetasol-17-propionaat 0,05% crème, fluocinonide 0,1% crème en halobetasol crème 0,05% vijf maal eenmaal daags toegepast gedurende 12 dagen bleken even effectief in de kleine studie (5 patiënten) van Lee et al. (2009). Bij een toepassing tweemaal daags van clobetasol-17-propionaat als schuim werd in de studie van Lebwohl et al. (2002) (B) na twee weken bij 27% van de patiënten (n = 60) duidelijke verbetering of volledige genezing van de laesies aangetoond. In een open label studie van Mazotta et al. (2007) (C) werd de toepassing van clobetasol-17 propionaat schuim (0,05% tweemaal daags) onderzocht bij 12 patiënten met plaque psoriasis en 12 patiënten met psoriasis van de hoofdhuid. Na vier weken behandeling werd in beide groepen een klinische verbetering gezien. Gottlieb et al. (2003) (A2, n = 139) verkregen betere remissieresultaten bij tweemaal daagse toepassing van het schuim: bij 68% van de patiënten werd volledige genezing van de laesies of minimale restafwijkingen waargenomen.

Bij een tweemaal daagse toepassing van clobetasol-17-propionaat als crème zagen Weston et al. (1988) (B) na 2 weken >75% genezing van de laesies bij 89% van de patiënten. In de directe vergelijking van clobetasol-17-propionaat 0,05% als tweemaal daags crème of tweemaal daags lotion met tweemaal daags placebo toonden Decroix et al. (2004) (A2, n = 222) na 4 weken duidelijke verbetering of volledige genezing van de laesies aan bij 77,9% (crème), 74,5% (lotion) en 15% (placebo) van de patiënten. Bij 122 patiënten vergeleken Menter et al. (2009) (B) een tweemaal daagse toepassing van clobetasol propionaat 0,05% spray met een eenmaal daagse toepassing van calcipotriol (0,005%)-betamethasone dipropionaat 0,064% zalf. Na vier weken behandeling zagen de auteurs genezing bij 75% van de patiënten met de spray en bij 45% met de zalf. In de RCT van Jarratt (2006) (B) resulteerde tweemaal daags gebruik van clobetasol propionaat spray gedurende vier weken bij 78% van de 120 patiënten in een genezing van de huidlaesies vergeleken met slechts 3% wanneer placebo werd gebruikt.

Het systematische onderzoek van Mason et al. (2009) bevat twee studies naar de behandeling van clobetasol-17-propionaat in vergelijking met een placebo. De gemiddelde waarde van 1,60 (standard weighted mean difference) (95% betrouwbaarheidsinterval van 1,98 tot 1,23) is significant wat betreft de werkzaamheid van het onderzochte middel in vergelijking met een placebo en bewijst daarmee de goede werkzaamheid van lokale therapie met clobetasol-17-propionaat.

Er zijn geen werkzaamheids studies naar eenmaal versus tweemaal daagse toepassing beschikbaar en er kan dus geen empirisch onderbouwde uitspraak worden gedaan over welke van de twee effectiever is.

Naast de lotion, crème en schuim is er ook clobetasol shampoo 500 ug/g beschikbaar. Er zijn diverse studies beschikbaar betreffende de effectiviteit en bijwerkingen van clobetasol shampoo 500 ug/g (Jarrat, 2004; Griffiths, 2006; Reygagne, 2005; Clinical study report, 2002).

Zo vergeleken Jarrat et al. (2004) in een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde studie vier weken clobetasol shampoo 0,05% versus vehiculum, bij 142 patiënten. Griffiths et al. (2006) verrichtten een multicentrische, gerandomiseerde, onderzoeker-blinde studie waarin de werkzaamheid, veiligheid en cosmetische aanvaardbaarheid werd nagegaan van clobetasol shampoo 0,05% versus koolteershampoo gedurende 4 weken, bij 162 patiënten. De studie van Reygagne et al. (2005) betreft een multicentrische, gerandomiseerde, onderzoeker-blinde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid werd nagegaan van clobetasol shampoo 0,05% versus calcipotriol oplossing gedurende vier weken, bij 151 patiënten. Daarnaast is er nog een Europese multicentrische, gerandomiseerde, onderzoeker-blinde Fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid werd nagegaan van clobetasol shampoo 0,05% versus clobetasol propionaat gel en versus vehiculum gedurende 4 weken, bij 144 patiënten (Clinical study report, 2002). Alle studies hebben echter betrekking op de behandeling van milde tot matig ernstige psoriasis van de hoofdhuid en vallen derhalve vooralsnog buiten de strekking van deze richtlijn. Mogelijk wordt in een toekomstige herziening van de richtlijn ook de behandeling van psoriasis op de hoofdhuid meegenomen.

#### *Effectiviteit van sterk versus zeer sterk werkende corticosteroiden*

Er kon slechts één studie naar de directe vergelijking van de werkzaamheid van sterk versus zeer sterk werkende corticosteroiden worden opgenomen. In deze studie van Weston et al. (1988) (B) met slechts 37 patiënten wordt een verbetering van minimaal 75% van de huidlaesies beschreven bij 89,4% van de patiënten na twee weken behandeling met tweemaal daags clobetasol-17-propionaat in vergelijking met 77,8% van de patiënten die werden behandeld met tweemaal daags betamethasondipropionaat. Bij berekening op basis van alle studies in het onderzoek van Mason et al. (2009) naar sterk versus zeer sterk werkende corticosteroiden (beide als tweemaal daagse toepassing) blijken bij directe vergelijking de zeer sterk werkende corticosteroiden duidelijk superieur met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 1,76 tot 1,25 en een gemiddelde van 1,51.

*Effectiviteit van lokale corticosteroiden versus vitamine D3-analogen*  
*Zie werkzaamheid calcipotriol*

## Bijwerkingen/veiligheid

5 Bij het risico op bijwerkingen met frequentiegegevens moet onderscheid worden gemaakt met betrekking tot de lokatie van de toepassing, de sterkte van het actieve ingrediënt, het vehiculum en de duur van de toepassing. Vooral het gezicht, de genitaliën, de hals en de lichaamspleoien zijn gevoelig; hier komt huidatrofie het meeste voor. In de lichaamspleoien is er ook een risico op secundaire infecties en in het gezicht kunnen rosacea, periorale dermatitis en steroïd-acne geïnduceerd worden. De rest van de huid is slechts matig gevoelig voor deze bijwerkingen. Langetermijn gebruik van sterk werkende corticosteroiden kan atrofie veroorzaken. Op de hoofdhuid, handpalmen en voetzolen kunnen sterk werkende corticosteroiden maanden of jaren lang worden toegepast zonder atrofie te veroorzaken. Hoe hoger de klasse, des te groter het risico op bijwerkingen. Zeer sterk werkend: clobetasol-17-propionaat; sterk werkend: betamethason-17-valeraat, mometasonfuroaat; matig werkend: triamcinolonacetonide, hydrocortison buyraat; zwak werkend: hydrocortison, hydrocortisonacetaat.

### 15 Geselecteerde belangrijke bijwerkingen

*Vanwege de variabiliteit wat betreft de sterkte van het corticosteroid en het toepassingsgebied op het lichaam, worden bijwerkingen en hun frequentie niet in een tabel gepresenteerd. Mogelijke bijwerkingen zijn:*

20 branderigheid, jeuk, erytheem, blaarvorming, folliculitis, secundaire infectie, hypertrichosis, periorale dermatitis, hypopigmentatie, striae, huidatrofie en verstoring van het genezingsproces. Systemische resorptie en adrenale suppressie zijn mogelijk bij toepassing gedurende langere perioden en op grotere huidgebieden.

### Zwangerschap/ teratogeniciteit/ borstvoeding

25 Corticosteroiden zijn niet teratogeen. Lokaal toegepaste sterk werkende corticosteroiden kunnen foetale groei belemmeren bij toepassing op grotere huidgebieden of gedurende langere perioden. Tegen het einde van de zwangerschap bestaat het risico op bijnierschorsatrofie bij de foetus. Lokale corticosteroiden worden via de moedermelk afgescheiden. Borstvoeding moet worden onderbroken bij langetermijn gebruik van sterk werkende steroïden. Tijdens borstvoeding mogen de borsten niet worden behandeld om opname door de zuigeling te vermijden.

### Bijwerkingen vermijden/behandelen

35 Bijwerkingen op de lange termijn zoals huidatrofie of teleangiëctasieën zijn onomkeerbaar en kunnen niet eenvoudig behandeld worden. De behandelingsstrategie moet daarom gericht zijn op vermindering van deze bijwerkingen. Bij behandeling met corticosteroiden moet men op de hoogte zijn van de recentste informatie over de therapeutische klasse, toepassingslokatie en duur van de therapie.

## Conclusie

<b>Niveau 1</b>	Na toepassing van sterk werkende corticosteroiden (betamethasondipropionaat tweemaal daags) wordt bij 46-56% van de patiënten een duidelijke verbetering of volledige genezing van de huidlaesies waargenomen. <i>A1 Mason et al., 2009</i> <i>A2 Papp et al., 2003; Douglas et al., 2002; Kaufmann et al., 2002</i> <i>B Weston et al., 1988; Bagatell, 1988</i>
-----------------	--

<b>Niveau 1</b>	Therapie met zeer sterk werkende corticosteroiden (clobetasol-17-propionaat tweemaal daags) levert vergelijkbare resultaten op bij 68-89% van de patiënten. <i>A2 Gottlieb et al., 2003; Lowe et al., 2005</i> <i>B Decroix et al., 2004; Lebwohl et al., 2002; Weston et al., 1988; Lee et al., 2009</i> <i>C Mazzotta et al., 2007</i>
-----------------	---

40

<b>Niveau 2</b>	<p>Vanwege het beperkte aantal beschikbare studies en de wisselende uitkomsten kan er geen uitsluitel worden gegeven over de vraag of clobetasol-17-propionaat effectiever is als crème, lotion, spray of schuim.</p> <p>A2 <i>Lowe et al., 2005</i>  B <i>Lebwohl et al., 2002; Lee et al., 2009</i>  C <i>Mazzotta et al., 2007</i></p>
-----------------	---

<b>Niveau 2</b>	<p>Vanwege het beperkte aantal beschikbare studies kan er geen uitsluitel worden gegeven over de vraag of eenmaal daagse toepassing van corticosteroiden dezelfde effectiviteit heeft als toepassing tweemaal daags.</p> <p>A2 <i>Kaufmann et al., 2002</i></p>
-----------------	---

### Overwegingen

#### *Absolute contra-indicaties*

- 5 - Geen

#### *Relatieve contra-indicaties*

- 10 - Rosacea, periorale dermatitis  
- Huidinfecties door bacteriën (tuberculose, syfilis), schimmels, virussen (herpes simplex, gordelroos en waterpokken)  
- Bijwerkingen van vaccins

#### *Interacties van geneesmiddelen*

- 15 - Geen

#### *Gebruiksaanwijzing*

##### Voor behandeling

- Geen

##### Tijdens de behandeling

- Beperking van nevenwerkingen door dosering aan te passen

##### Na behandeling

- Geen

#### *Overmatig gebruik/ maatregelen bij overmatig gebruik*

- 20 Bij patiënten die langdurig sterk werkende corticosteroiden hebben gebruikt, kan men het beste de internist respectievelijk de kinderarts consulteren met betrekking tot screening op systemische bijwerkingen.

#### *Dagelijks gebruik (arts/ patiënt)*

- 25 Lokale toepassing wordt door patiënten goed getolereerd. De arts moet rekening houden met mogelijke bijwerkingen bij langdurig gebruik. Speciale controle is niet vereist.

#### *Kosten*

- 30 De dagelijkse geneesmiddelenkosten voor behandeling met lokale corticosteroiden (berekening waarin de 10 meest voorgeschreven preparaten zijn meegewogen) zijn € 2,44. De maandelijks geneesmiddelenkosten zijn betrekkelijk laag. Uitgaande van 100 g per week zijn de maandelijks therapiekosten voor bijvoorbeeld mometasonfuroaat € 57,24.

#### *Speciale aspecten*

- 35 Veel patiënten zijn bang voor het gebruik van corticosteroiden, waardoor het nodig is gedetailleerd advies te geven over de voor- en nadelen.



## Aanbevelingen

Therapie met lokale corticosteroïden wordt aanbevolen voor lichte tot ernstige chronische plaque type psoriasis. Combinatietherapie met calcipotriol, fototherapie of systemische behandelingen is mogelijk, waardoor het gebruik van de hoeveelheid corticosteroïden aanmerkelijk beperkt kan worden.

De keuze voor een bepaalde klasse corticosteroïden moet worden afgestemd op het te behandelen gebied van de huid.

Bij langdurige toepassing en in het bijzonder in gevoelige gebieden, moet de ontwikkeling van typische bijwerkingen van corticosteroïden, zoals huidatrofie of teleangiëctasieën, in de gaten worden gehouden.

Omdat de meerwaarde van tweemaal daags appliceren boven een eenmaal daagse applicatie niet is aangetoond, wordt geadviseerd in eerste instantie voor applicatie eenmaal daags te kiezen.

5

### *Koolteer*

#### **Inleiding**

10 Koolteer is een distillaat van steenkool met een groot aantal stoffen waarvan er tot op heden zo'n 400 zijn gekenmerkt, waaronder benzol, naftaleen en fenolen (Grupper, 1971).

#### **Werkingsmechanisme**

15 Elementen van koolteer worden door de huid heen geabsorbeerd en zijn ook effectief nadat het preparaat van de huid is verwijderd. Ze zijn vetoplosbaar en worden gemetaboliseerd en via de nieren afgescheiden.

Koolteer verhoogt de werkzaamheid van latere UV-straling. Een therapeutisch effectieve UV-dosering veroorzaakt een fototoxisch erytheem. Het werkingsmechanisme van het geobserveerde antipsoriatische effect is niet duidelijk. Antiproliferatieve en anti-inflammatoire effecten van koolteercomponenten zijn mogelijk (Grupper, 1971).

20

#### **Dosering en doseringsregime**

25 Chronische plaque type psoriasis wordt behandeld met teerzalven in variërende doseringen. Na toepassing van koolteer wordt de behandelde huid lichtgevoelig. De Goeckerman-methode bestaat uit een toepassing van teerhoudende preparaten van 1-2 uur gevolgd door UVB-bestraling, hetzij direct opeenvolgend, hetzij na verwijdering van het teerpreparaat. De optimale UVB-dosering is zodanig dat er net geen erytheem ontstaat. Het erytheem kan dienen om verhoging van de UVB-dosering te controleren. Onderhouds- of langetermijn behandeling wordt voor dit regime niet aanbevolen. Een middel dat vaak in de dagbehandeling setting wordt gebruikt in combinatie met lichttherapie is pix lithanthracis, dit middel werkt sterker dan LCD.

30

#### **Effectiviteit**

35 In totaal voldeden vier studies aan de inclusiecriteria; hiervan werden er drie geclassificeerd op mate van bewijs B (Thawornchaisit, 2007; Bagel, 2009) en 1 op C (Frost, 1979). Mason et al. (2009) namen in hun studie één onderzoek (Kanzler, 1993) op met koolteer (5% in emolliens) als lokale therapie bij chronische plaque type psoriasis en de gemiddelde waarde (standard weighted mean difference) van de werkzaamheid van teer versus placebo van -0,48 bewees dat de therapie met koolteer beter werkte dan een placebo, waarbij echter een 95% betrouwbaarheidsinterval van -1,14 tot 0,19 niet statistisch significant is. In een directe vergelijking van de werkzaamheid van koolteer met calcipotriol werd aangetoond dat, met een betrouwbaarheidsinterval van -1,36 tot -0,46 met een gemiddelde waarde (SWMD) van -0,91, calcipotriol statistisch significant effectiever is ten opzichte van koolteer. 40 De combinatie van daaropvolgende UVB-blootstelling (Goeckerman-methode) voor inductietherapie is op verschillende manieren beoordeeld. In de studie van Belsito en Kechijian (1982) werd de toepassing van 5% koolteerzalf tweemaal daags vergeleken met de zalfbasis in een links-rechtsvergelijking met daaropvolgend UVB-bestraling, met identieke resultaten in de plaques aan

5 beide kanten: twee van de 17 patiënten hadden remissie van 90% na 17 van de 54 dagen. Zeven van de 17 toonden een remissie van 75% na 14 (maximaal 22) dagen. Frost et al. (1979) onderzochten behandelingen in een links-rechtsvergelijking. Een groep kreeg verschillende UV-doseringen, bij een tweede groep werd een lage dosering UVB met koolteergel versus koolteergel zonder bestraling onderzocht. In een derde groep werd UVB versus de active-ingredient-free gelbasis zonder bestraling onderzocht. De suberythemateuze dosis UV-licht in combinatie met koolteergel verbeterde de symptomen-index bij de zes patiënten met 81,5% (72,2-91,6%), de maximumdosering met 74,0% (60,6-86,6%). UV op zichzelf verbeterde met 70,6% (53,0-81,6%), UV in combinatie met teergel met 70,1% (56,3-80,6%) bij elk drie patiënten. Koolteergel op zichzelf beperkte de symptomen met 48,5% (43,0-59,1%), UV in combinatie met de gelbasis met 53,8% (43,3-60,0%).

10 Thawornchaisit et al. (2007) (B) vergeleken in een gerandomiseerde, niet geblindeerde studie (58 patiënten) koolteer crème (10% solutio carbonis detergens tweemaal daags) met betamethason valeraat crème (0,1%, tweemaal daags). Na zes weken bleek betamethason crème een beduidend beter resultaat te geven dan de koolteer crème. In de gerandomiseerd en geblindeerde studie met 12 patiënten van

15 Bagel (2009) (A2) bleek de toevoeging van koolteer (10% LCD, 2,3% koolteer) aan UVB therapie te leiden tot een snellere remissie (50% succespercentage 4 weken vs. zeven weken voor alleen UVB therapie).

### **Bijwerkingen/ veiligheid**

20 Koolteer is niet aantrekkelijk voor patiënten omdat het permanente, bruinzwarte vlekken op de kleding achterlaat en vanwege de duidelijk waarneembare teergeur, zelfs bij gedestilleerde producten.

#### *Veiligheid op de lange termijn*

25 Bij dierproeven is een kankerverwekkend effect van koolteer bewezen. Bij mensen is dat alleen beschreven ten aanzien van het plaveiselcelcarcinoom van het scrotum bij industriële expositie en niet als gevolg van therapeutische toepassing op de huid.

#### *Zwangerschap/ teratogeniciteit/ borstvoeding*

30 Voor koolteerproducten geldt een contra-indicatie gedurende zwangerschap en borstvoeding.

#### *Bijwerkingen vermijden/ behandelen*

UV-erytheem kan optreden bij blootstelling aan zonlicht en bij UV-behandelingen. Zie *Fototherapie* voor vermindering en behandeling.

### **35 Conclusie**

<b>Niveau 3</b>	Koolteer monotherapie (10% LCD) lijkt een klinische verbetering te geven in vergelijking met placebo, maar is minder effectief dan betamethasonvaleraat. <i>B Thawornchaisit et al., 2007</i>
-----------------	--

<b>Niveau 2</b>	Koolteer (5%) wordt in klinische studies gebruikt in combinatie met fotherapie. Bij combinatietherapie met UV-licht werd de PASI-score na 15-20 toepassingen met ongeveer 75% verlaagd bij 45-80% van de deelnemers. Het aanvullende effect van koolteer in een combinatietherapie met UV-licht is onvoldoende bewezen. Toevoeging van koolteer zou mogelijk een wat snellere en langere remissieduur geven. <i>B Bagel, 2009; Belsito et al., 1982</i> <i>C Frost et al., 1979</i>
-----------------	---

40

## Overwegingen

### *Absolute contra-indicaties*

- Zwangerschap en borstvoeding
- Xeroderma pigmentosum, dysplastisch naevus syndroom, basaalcel naevus syndroom

5

### *Relatieve contra-indicaties*

- Gelijktijdige, intensieve blootstelling aan zonlicht of kunstmatig UV licht
- Anamnese van huidkanker

## 10 *Interacties van geneesmiddelen*

Bij lokaal gebruik van koolteer treden geen interacties op met andere geneesmiddelen. Aangezien koolteer fotosensibiliserend is, moet er extra aandacht worden besteed aan de gelijktijdige inname van fotosensibiliserende systemische geneesmiddelen (*zie Fotherapie*).

## 15 *Gebruiksaanwijzing*

### Voor behandeling

- Bespreking van mogelijk kankerverwekkend effect
- Patiënten moeten geïnformeerd worden over het mogelijke fotosensibiliserende effect van koolteer

### Tijdens de behandeling

- In principe geen overmatige blootstelling aan UV, tenzij in het kader van combinatietherapie bij dagbehandeling.
- Geen gelijktijdige toepassing van fotosensibiliserende en fototoxische stoffen

### Na behandeling

- Afhankelijk van de omvang en duur van de toepassing zijn follow-up inspecties van de huid op de lange termijn gewenst

### *Dagelijks gebruik (arts/ patiënt)*

20 Het gebruik van koolteer is mogelijk beperkt door uitlatingen over het kankerverwekkende karakter, hoewel daarvoor in dermatologische studies nog nooit aanwijzingen zijn gevonden (Roelofzen, 2010; van de Kerkhof 1989). Daarnaast wordt koolteer vanwege de kleur en geur slechts beperkt geaccepteerd. Als koolteer wordt gecombineerd met fotherapie, zijn de overwegingen in het hoofdstuk *Lichttherapie* eveneens van toepassing.

### *Kosten*

25 De dagelijkse geneesmiddelenkosten van koolteerbehandeling zijn €3,51. De kosten van gefabriceerde koolteerproducten komen overeen met die van de alternatieven voor behandeling. Bij gelijktijdige fotherapie stijgen de behandelkosten evenredig.

## Aanbevelingen

30 Bij chronische plaque type psoriasis is koolteer geen eerste keuze behandeling.

Aangezien er praktischere en minder risicovolle behandelalternatieven zijn, is monotherapie van chronische plaque type psoriasis met koolteer een verouderde methode.

Slechts nadat de therapeutische noodzaak is overwogen kan koolteer of pix lithanthracis in combinatie met UVB of PUVA worden gebruikt bij hardnekkige chronische plaque type psoriasis.

### *Tazaroteen*

35 Tazaroteen is een sterk werkend derde-generatie retinoïd. Er zijn diverse studies die de effectiviteit en bijwerkingen van tazaroteen onderzochten: drie A2 studies (Angelo, 2007; Weinstein, 2003; Gollnick, 1999), vier B studies (Green, 2002; Koo, 2001; Lebwohl, 2000; Poulin, 1999) en een C studie (Verali, 2006). Tazaroteen is in Nederland echter niet beschikbaar en valt derhalve buiten de strekking van deze richtlijn.

## Vitamine D3 analogen

De term vitamine D3-analoog wordt gebruikt voor alle verschillende vormen van vitamine D<sub>3</sub> die worden gebruikt voor lokale behandeling van psoriasis.

### 5 Inleiding

In 1992 werd het eerste vitamine D3-analoog calcipotriol geïntroduceerd, gevolgd door het natuurlijke vitamine D3 calcitriol; deze zijn goedgekeurd voor de behandeling van lichte tot matige chronische plaque type psoriasis. Calcipotriol is vanaf 1 september 2011 niet meer beschikbaar als crème, zalf en lotion en calcitriol wordt aangeboden als zalf. In 2002 werd het combinatiepreparaat calcipotriol/betamethason zalf en in 2009 het combinatiepreparaat calcipotriol/betamethason gel geregistreerd voor behandeling van chronische plaque type psoriasis van zowel hoofdhaar als lichaam. Het combinatiepreparaat calcipotriol/betamethason gel voor toepassing op het lichaam is in 2011 in Nederland geïntroduceerd.

### 15 Werkingsmechanisme

Het effect van 1,25-dihydroxy vitamine D3 (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) en zijn synthetische analogen wordt overgebracht via de vitamine D-receptor, die behoort tot de familie van nucleaire receptoren zoals voor retinoïd-, thyroïd-, en steroidhormonen. De receptoren, die met elkaar in wisselwerking staan en aanwezig zijn in bijna alle huidcellen, binden zich aan de regulerende gedeeltes van het DNA (nadat ze geactiveerd zijn door de liganden) en beïnvloeden de expressie van de doelgenen. Vitamine D3-analogen onderdrukken de productie van pro-inflammatoire cytokinen die een rol spelen bij het psoriatische inflammatoire proces, zoals interleukine (IL)-8, en induceren de vorming van anti-inflammatoire cytokinen zoals IL-4 en IL-10 (Boonstra, 2001). Daarnaast verstoort de vitamine D3-siginaaltransductie overige transcriptiefactoren zoals NFAT en FNB (Takeuchi, 1998), die belangrijk worden geacht voor de verhoogde vorming van ontstekingsmediatoren in chronische plaque type psoriasis. Ook zijn er niet-genomische effecten van vitamine D3 waarbij de receptoren geen rol spelen. Een groot gedeelte van het anti-psoriatische effect kan worden toegeschreven aan de remming van keratinocytenproliferatie en verhoogde differentiatie van keratinocyten. Tevens zijn er de immunomodulatoire effecten op T-cellen, Langerhanscellen en monocyten. De percutane resorptie bij mensen met psoriasis is lager dan 1% voor calcipotriol. Na intraveneuze toediening van calcipotriol is de halfwaardetijd 4 minuten.

### Dosering en doseringsregime

Calcipotriol monotherapie en calcitriol worden tweemaal daags toegepast op de aangetaste gebieden. Bij langetermijn gebruik van calcipotriol mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 15 g en de wekelijkse dosis niet hoger dan 100 g crème of zalf. Voor calcitriol mag 30 g zalf per dag worden gebruikt en is de dagelijkse limiet 35% van de lichaamsoppervlak. Langetermijn therapie met calcipotriol tweemaal daags met inachtneming van het bovenstaande is veilig en werkzaam. Het combinatiepreparaat van calcipotriol en het sterk werkende corticosteroid betamethasondipropionaat wordt aangewend als initiële behandeling gedurende vier weken en mag daarna verder worden toegepast, waarbij beperkte informatie bestaat over *onafgebroken gebruik* gedurende maanden. Het verdient dan ook aanbeveling om de behandeling af en toe te onderbreken. Voor calcitriol zalf geldt dat langetermijn behandeling effectief en veilig is.

### 45 Effectiviteit

In totaal voldeden 24 studies aan de inclusiecriteria; monotherapie met vitamine D3-analogen werd in elf gevallen geclassificeerd als A2 (Camarasa, 2003; Papp, 2003; Douglas, 2002; Kaufmann, 2002; Guenther, 2002; Kragballe, 2004; Ortonne, 2004; Helfrich, 2007; Peeters, 2005; Koo, 2006; Lebwahl, 2007), in zes gevallen als B (Hutchinson, 2000; van de Kerkhof, 2002; van de Kerkhof, 2006; Duweb, 2005; Zhu, 2007; Guenther, 2000) en in een geval als C (Syuto, 2008). Met de combinatie therapie werden 12 studies geclassificeerd als A2 (Papp, 2003; Douglas, 2002; Kaufmann, 2002; Tabolli, 2009; Guenther, 2002; Kragballe, 2004; Ortonne, 2004; Kragballe, 2006; Peeters, 2005; Koo, 2006; Saraceno, 2007; White, 2006), een als B (Cassano, 2006) en twee als C (Clareus, 2009; Lebwahl, 1998).

### *Monotherapie met calcipotriol*

Voor de analyse van calcipotriol als monotherapie zijn zeven studies beschikbaar (van de Kerkhof, 2002; Papp, 2003; Douglas, 2002; Kaufmann, 2002; Guenther, 2002; Kragballe, 2004; Guenther, 2000). Maximaal therapeutisch succes met de toepassing van calcipotriol 0,05% zalf tweemaal daags werd na 4-8 weken gezien en een duidelijke verbetering werd aangetoond na 1-2 weken (Guenther, 2002; Kragballe, 2004; Guenther, 2000). De werkzaamheid van calcipotriol werd in alle studies bevestigd; een duidelijke verbetering of volledige genezing van de laesies werd gezien bij 33,4-50,7% van de patiënten na vier weken therapie (Papp, 2003; Guenther, 2002). Vergelijkbare resultaten werden verkregen door Kragballe et al. (A2) en Guenther et al. (A2) na acht weken bij 40,7-58% van de patiënten met tweemaal daagse behandeling (Kragballe, 2004; Guenther, 2000). Van de Kerkhof et al. (2006) (B) vergeleken bij 106 patiënten in dagbehandeling tweemaal daags gebruik van calcipotriol 50 µg/g zalf gedurende 12 weken met eenmaal daags gebruik van ditranol crème en vonden geen verschil in respons gemeten met de PASI. Er was in dit onderzoek evenwel een duidelijk centrum gerelateerd effect waarbij centra met optimale ditranol behandeling een hoger succespercentage hadden ten opzichte van calcipotriol. In een andere randomized controlled trial (Zhu, 2007 (B)) waarin 250 patiënten werden onderzocht, bleek er geen verschil in effectiviteit te zijn tussen calcitriol 3µg/g tweemaal daags en calcipotriol 50 µg/g zalf tweemaal daags. Het systematische literatuuronderzoek van Mason et al. (2009) bevatte tien studies naar de behandeling van calcipotriol in vergelijking met een placebo. De gemiddelde waarde van -0,74 (standard weighted mean difference) is significant wat betreft de werkzaamheid van het onderzochte middel versus placebo (95% betrouwbaarheidsinterval van -0,55 tot -0,93) en bewijst daarmee de werkzaamheid van lokale therapie met calcipotriol. De werkzaamheid van eenmaal versus tweemaal daagse toepassing werd in geen van de opgenomen studies direct vergeleken, behalve in het literatuuronderzoek van Mason et al. (2009). Met eenmaal daagse toepassing demonstreerden Kaufmann et al. (2002) (A2) een duidelijke verbetering of volledige genezing bij 22,3% van de patiënten na vier weken; dit ligt onder het bereik van 33,4-50,7% bij tweemaal daagse toepassing in de andere studies (zie hierboven) (Tabolli, 2009). Er zijn drie A2 studies (Papp, 2003; Douglas, 2002; Kaufmann, 2002) beschikbaar voor beoordeling van de werkzaamheid van calcipotriol in vergelijking met de lokaal toegepaste, sterk werkende corticosteroiden. Bij behandeling met sterk werkende corticosteroiden, demonstreerden 10% meer patiënten een duidelijke verbetering of totale genezing van de laesies dan bij calcipotriol monotherapie. Het onderzoek van Mason et al. (2009) demonstreerde ook een licht voordeel voor corticosteroidtherapie, hoewel niet statistisch significant, van 0,06 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van -0,12 tot 0,24.

### 35 *Monotherapie met tacalcitol*

De twee beschikbare studies met tacalcitol werden niet meegenomen in deze richtlijn, omdat tacalcitol in Nederland niet beschikbaar is (Zhu, 2007; Syuto, 2008).

### *Monotherapie met calcitriol*

40 Voor de evaluatie van calcitriol voldeden drie studies aan de inclusiecriteria. Camarasa et al. (2003) (A2) demonstreerden een duidelijke verbetering of volledige genezing bij 52% van de patiënten na maximaal zes weken behandeling, Hutchinson et al. (2000) (B) demonstreerden dit effect bij 32% van de patiënten na acht weken behandeling. In een grote (839 patiënten) gerandomiseerde dubbelblinde studie vergeleken Lebowohl et al. (2007) (A2) calcitriol 3 microgram/g tweemaal daags met placebo. 45 Calcitriol gaf een significante klinische verbetering. Na acht weken was het succespercentage (volledige verdwijnen van symptomen of minimale resterende klachten) in calcitriol groep 34%. In de placebo groep was dit 22%.

50

## Combinatietherapie

### *Calcipotriol plus betamethasondipropionaat (zalf/gel)*

- 5 Het combinatiereparaat van calcipotriol met betamethason dipropionaat een- of tweemaal daags werd onderzocht in tien studies met mate van bewijs A2 (Papp, 2003; Douglas, 2002; Kaufmann, 2002; Tabolli, 2009; Guenther, 2002; Kragballe, 2004; Ortonne, 2004; Kragballe, 2006; Peeters, 2005; Saraceno, 2007). Bij eenmaal daagse toepassing werd bij 56,3-63,3% van de patiënten een aanzienlijke verbetering bereikt (PGA als uitkomstmaat) bij tweemaal daagse toepassing bij 68-76,1% van de patiënten.
- 10 Voor het combinatiereparaat calcipotriol 50µg/g en betamethason 0.5 mg/g als dipropionaat onderzochten Kragballe et al. (2006) (A2) bij 634 patiënten verschillende lange termijn behandelingschema's. In 70-87% van de patiënten was de respons naar tevredenheid voor alle drie de
- 15 schema's vergelijkbaar, namelijk eenmaal daagse toediening van het combinatiereparaat gedurende 52 weken; of om de vier weken alternerend combinatiereparaat en calcipotriol (50 µg/g) gedurende 52 weken; of het combinatiereparaat gedurende de eerste vier weken gevolgd door calcipotriol gedurende de daaropvolgende 48 weken. Ook Cassano (2006) (B) onderzocht verschillende
- 20 behandelingschema's. Laesies werden gedurende de eerste vier weken behandeld met een eenmaal daagse toediening van het combinatiereparaat. De daaropvolgende acht weken werden de laesies behandeld met calcipotriol zalf tweemaal daags, calcipotriol crème tweemaal daags, of 's ochtends calcipotriol crème en 's avonds zalf. Er werd geen significant verschil in effectiviteit gevonden. In een RCT (A2) van 150 patiënten werd aangetoond dat calcipotriol 50µg/g en betamethason 0.5 mg/g eenmaal daags gedurende vier weken klinisch effectiever was dan calcipotriol tweemaal daags en betamethason dipropionaat eenmaal daags gedurende vier weken (Saraceno, 2007). Bij 501 patiënten leek behandeling met het combinatiereparaat gedurende acht weken
- 25 kosteneffectiever te zijn dan behandeling met calcipotriol als monotherapie (Koo, 2006). In 2009 beschreven Clareus et al. (2009) een patiëntenserie (C) bij wie 75% van de 1224 patiënten tevreden waren over de klinische resultaten van de lokale toepassing van calcipotriol gecombineerd met betamethason dipropionaat gedurende zes maanden. Eenmaal daags gebruik demonstreerde een duidelijke verbetering of volledige genezing van de huidlaesies bij 55-63% van de patiënten na 4-8
- 30 weken (Kaufmann, 2002; Guenther, 2002; Kragballe, 2006; Ortonne, 2004). Bij tweemaal daags gebruik was er therapeutisch succes bij 68,0-76,1% van de patiënten na 4 weken therapie (Papp, 2003; Pacifico, 2006; Guenther, 2002). In vergelijking met calcipotriol monotherapie (een duidelijke verbetering of genezing van de laesies bij 33-51% van de patiënten) demonstreerde de
- 35 combinatietherapie van calcipotriol met betamethason eenmaal daags (therapeutisch succes 55-63% van de patiënten) of tweemaal daags (therapeutisch succes 68-76% van de patiënten) een sterke superioriteit. Deze resultaten werden bevestigd in het onderzoek van Mason et al. (2009). De combinatie met sterke lokale corticosteroiden, met name bij aanvang van de behandeling, wordt aanbevolen omdat een snellere aanzet van het effect kan worden bereikt en tegelijkertijd eventuele irriterende huidafwijkingen kunnen worden onderdrukt. Lange termijn gebruik van de combinatie is
- 40 effectief en veilig gebleken.

Naast de combinatiezalf bestaat er eveneens een combinatie calcipotriol plus betamethason dipropionaat als gel. Er zijn recent diverse gecontroleerde studies gepubliceerd die de effectiviteit, veiligheid en de kwaliteit van leven hebben onderzocht (Buckley, 2008; Jemec, 2008; van de Kerkhof, 45 2009; Kragballe, 2009; Luger, 2008; Ortonne, 2009). De meerwaarde van dit combinatie product boven de monotherapieën werd aangetoond voor psoriasis van het behaarde hoofd.

### **Bijwerkingen/ veiligheid**

- 50 Bij 25% van de patiënten op monotherapie calcipotriol werden bijwerkingen waargenomen; hierbij was het belangrijkste probleem een branderig gevoel en veelal roodheid op de plek van de toepassing. Bij 5% van de patiënten moest de behandeling om deze reden worden onderbroken. Irritatie van de huid wordt met name gezien in de lichaamsplooiën en op het gezicht. Daarom wordt op deze lokalisaties de behandeling met een vitamine D3-analoog vaak gecombineerd met een klasse 1 corticosteroid. De bijwerkingen zijn lokaal en tijdelijk en er is slechts kort verlaging van de dosering

vereist. Huidirritatie is veel minder gebruikelijk bij de combinatie van calcipotriol en betamethason dan bij calcipotriol. Bij gebruik volgens de voorschriften hebben geen van de vitamine D3-analogen invloed op het calcium metabolisme. Het gebruik van grotere hoeveelheden van vitamine D preparaten dan toegestaan volgens de bijsluiter kan leiden tot verhoogde intestinale calciumabsorptie, botresorptie, mogelijk urinezuurstenen en zelfs nierfalen. De mogelijke bijwerkingen van een therapie met lokale corticosteroiden zijn ook van toepassing op de combinatie met betamethason dipropionaat.

*Veiligheid op de lange termijn*

Irriterende huidreacties kunnen ook optreden bij langetermijn gebruik. In incidentele gevallen is hypercalciëmie als gevolg van een overdosis waargenomen. Onder een maximale dosering van wekelijks 100 g calcipotriol waren er geen significante effecten op het serumcalcium niveau, zelfs niet na 52 weken. Er zijn geen langetermijn studies met dierproeven beschikbaar.

*Zwangerschap/ teratogeniciteit/ borstvoeding*

Bij dierproeven zijn vitamine D3-analogen niet teratogeen of embryotoxisch. Er bestaan nog onvoldoende gegevens over de veiligheid tijdens zwangerschap Het is niet bekend of stoffen in de moedermelk terecht komen en dus moet borstvoeding vermeden worden.

*Bijwerkingen vermijden/behandelen*

Niet-aangetaste gebieden van de huid dienen niet te worden behandeld. Als huidirritatie optreedt, moet de frequentie van toepassing worden verlaagd of moet de therapie worden onderbroken. Bij duidelijke irritatie kan een lokaal corticosteroid worden toegepast.

**Conclusie**

<b>Niveau 1</b>	Na lokale behandeling met vitamine D3-analogen van lichte tot matige chronische plaque type psoriasis vertoonde 30-50% van de patiënten een duidelijke verbetering of genezing van de huidlaesies binnen enkele weken.  <i>A2 Camarasa et al., 2003; Kragballe et al., 2004; Zhu et al., 2007; Guenther et al., 2000</i>
-----------------	--

25

<b>Niveau 1</b>	De werkzaamheid en tolerantie worden verbeterd wanneer vitamine D3-analogen worden gecombineerd met lokale corticosteroiden tijdens de eerste fase van de therapie. Gebruik van het combinatiepreparaat calcipotriol/betamethason dipropionaat als zalf of gel heeft de voorkeur, omdat eenmaal daagse applicatie een betere compliantie geeft.  <i>A2 Papp et al., 2003; Douglas et al., 2002; Kaufmann et al., 2002; Tabolli et al., 2009; Guenther et al., 2002; Kragballe et al., 2004; Ortonne et al., 2004; Kragballe et al., 2006; Peeters et al., 2005; Saraceno et al., 2007</i>
-----------------	---

**Overwegingen**

*Absolute contra-indicaties*

- Geen

30

*Relatieve contra-indicaties*

- Pustulaire psoriasis
- Ziekten met een abnormaal calcium metabolisme
- Behandeling met geneesmiddelen die hypercalcemie veroorzaken
- Ernstige nier- of leverziekten
- Behandeling tijdens zwangerschap en borstvoeding moet worden vermeden vanwege een gebrek aan ervaring.

40

### *Interacties met geneesmiddelen*

Gelijktijdige toepassing van lokaal salicylzuur resulteert in inactivatie van de vitamine D3-analogen. Overige, mogelijk irriterende lokale middelen moeten vermeden worden. Als de patiënt orale calcium suppletie of vitamine D3 ontvangt, of medicijnen zoals thiaziden waarvan bekend is dat ze het calciumniveau beïnvloeden, moet het serumcalcium niveau in de gaten worden gehouden. Er zijn geen interacties met andere geneesmiddelen bekend.

### *Gebruiksaanwijzing*

#### Voor behandeling

- Geen

#### Tijdens de behandeling

- Calcipotriol niet aanbrengen voor de lichttherapie behandeling. Dit kan het effect van UV verminderen. Na de UV behandeling kan het worden geapliceerd.

#### Na behandeling

- Geen

### 10 *Overdosering/ maatregelen bij overdosering*

Als huidirritatie optreedt, moet het gebruik worden beperkt of een korte onderbreking van de therapie worden ingelast. De veranderingen zijn doorgaans gering en snel omkeerbaar. Een lokaal corticosteroidpreparaat kan ook worden gebruikt. In zeer zeldzame gevallen van hypercalciëmie moet de therapie worden gestaakt en het serumniveau eenmaal per week worden gecontroleerd tot het normaliseert, mogelijk in overleg met de afdeling interne geneeskunde.

### 20 *Dagelijks gebruik*

Toepassing is eenvoudig voor de patiënt. De veelvuldig voorkomende bijwerkingen van lokale geneesmiddelen, kan problemen veroorzaken, evenals de beperkingen met betrekking tot het behandelen lichaamsoppervlak en de totale dosering. Eenmaal daagse therapie met het combinatiepreparaat calcipotriol/ betamethason is zeer praktisch.

### *Kosten*

25 De geneesmiddelenkosten voor 120 g calcipotriolcrème zijn €37,26 en voor 100 g calcitriolzalf €23,70. De combinatie Dovobet® kost € 68,00 per 100 g.

### **Aanbevelingen**

Vitamine D3 analogen worden aanbevolen als lokale therapie voor chronische plaque psoriasis.

De combinatie van vitamine D analogen met lokale corticosteroiden is superieur ten opzichte van beide monotherapieën wat betreft werkzaamheid en tolerantie. Het combinatiepreparaat heeft de voorkeur vanwege de eenmaal daagse applicatie.

30 Voor matige tot ernstige chronische plaque type psoriasis kan een combinatie van lokale vitamine D3-analogen met UV-fototherapie of systemische therapie worden aangeraden.

### **Referenties**

- Agarwal R, Saraswat A, Kaur I, Katore OP, Kumar B. A novel liposomal formulation of dithranol for psoriasis: preliminary results. *J Dermatol.* 2002;29(8):529-32.
- 35 - Agrup G and Agdell J. A comparison between Antraderm stick (0.5% and 1%) and dithranol paste (0.125% and 0.25%) in the treatment of psoriasis. *Br J Clin Pract.* 1985;39(5):185-7.
- Amichai B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel (pimecrolimus) cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(6):742-3.
- 40 - Anderson R, Lukey PT, Dippenaar U, Eftychis HA, Findlay GH, Wooten MW, et al. Dithranol mediates pro-oxidative inhibition of polymorphonuclear leukocyte migration and lymphocyte proliferation. *Br J Dermatol.* 1987;117(4):405-18.
- Angelo JS, Kar BR, Thomas J. Comparison of clinical efficacy of topical tazarotene 0.1% cream with topical clobetasol propionate 0.05% cream in chronic plaque psoriasis: a double-blind, randomized,



- right-left comparison study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007 Jan;73(1):65.
- Bagatell F. Management of psoriasis: A clinical evaluation of the dermatological patch, Actiderm®, over a topical steroid. *Adv Ther.* 1988;5(6):291-6.
  - Bagel J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs. NB-UVB alone. *J Drugs Dermatol.* 2009 Apr;8(4):351-7.
  - Belsito DV und Kechijian P. The role of tar in Goeckerman therapy. *Arch Dermatol.* 1982;118(5):319-21.
  - Berth-Jones J, Chu AC, Dodd WA, Ganpule M, Griffiths WA, Haydey RP, et al. A multicentre, parallel-group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1992;127(3):266-71.
  - Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A.  $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001;167(9):4974-80.
  - Buckley DB. A Double-Blind Comparison of 0.1% Dithranol in a 17% Urea Base ("Psoradrate") and Base Alone in the Treatment of Active Chronic Psoriasis. *Current Medical Research & Opinion* 1978;5(6):489-94.
  - Buckley C, Hoffmann V, Shapiro J, Saari S, Cambazard F, Milsgaard M. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation is effective and well tolerated in the treatment of scalp psoriasis: a phase II study. *Dermatology* 2008;217:107-113.
  - Burden AD, Muston H, Beck MH. Intolerance and contact allergy to tar and dithranol in psoriasis. *Contact Dermatitis* 1994;31(3):185-6.
  - Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatolog Treat.* 2003;14(1):8-13.
  - Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol* 2005;141(1):43-6.
  - Cassano N, Miracapillo A, Coviello C, Loconsole F, Bellino M, Vena GA. Treatment of psoriasis vulgaris with the two-compound product calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by different formulations of calcipotriol. *Clinical Drug Investigation* 2006;26:227-33.
  - Chuang TY und Samson CR. Clinical efficacy and safety of augmented betamethasone dipropionate ointment and diflorasone ointment for psoriasis – A multicentre, randomized, double-blinded study. *J Dermatol Treat* 1991;2(2):63-66.
  - Clareus BW, Houwing R, Sindrup JH, Wigchert S. The DESIRE study--psoriasis patients' satisfaction with topical treatment using a fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate in daily clinical practice. *Eur J Dermatol* 2009 Nov;19(6):581-5.
  - Clinical study report study 2665. Efficacy and safety of clobetasol propionate 0,05% shampoo as compared to its vehicle and clobetasol propionate 0,05% gel (lotion) in the treatment of subjects with scalp psoriasis. January 2002.
  - De Mare S, Calis N, den Hartog G, van Erp PE, van de Kerkhof PC. The relevance of salicylic acid in the treatment of plaque psoriasis with dithranol creams. *Skin Pharmacol* 1988;1(4):259-64.
  - Decroix J, Pres H, Tsankov N, Poncet M, Arsonnaud S. Clobetasol propionate lotion in the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis. *Cutis* 2004;74(3):201-6.
  - Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W, et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2002;82(2):131-5.
  - Duweb G, Alhaddar J, Abuhamida M. Psoriasis vulgaris: once-versus twice-daily application of calcipotriol cream. *International journal of tissue reactions* 2005;27:155-8.
  - Fabry H und Yawalkar SJ. A comparative multicentre trial of halometasone ointment and flucortolone plus flucortolone caproate ointment in the treatment of psoriasis. *J Int Med Res* 1983;11(Suppl 1):26-30.
  - Fisher LB und Maibach HI. The effect of anthralin and its derivatives on epidermal cell kinetics. *J Invest Dermatol* 1975;64(5):338-41.
  - Freeman AK, Linowski GJ, Brady C, Lind L, Vanveldhuisen P, Singer G, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(4):564-8.
  - Frost P, Horwitz SN, Caputo RV, Berger SM. Tar gel-phototherapy for psoriasis. Combined therapy with suberythemogenic doses of fluorescent sunlamp ultraviolet radiation. *Arch Dermatol* 1979;115(7):840-6.
  - Gerritsen MJ, Boezeman JB, Elbers ME, van de Kerkhof PC. Dithranol embedded in crystalline monoglycerides combined with phototherapy (UVB): a new approach in the treatment of psoriasis. *Skin*

- Pharmacol Appl Skin Physiol 1998;11(3):133-9.
- Gollnick H und Menter A. Combination therapy with tazarotene plus a topical corticosteroid for the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;140(Suppl 54):18-23.
  - Goodfield MJ, Hull SM, Cunliffe WJ. The systemic effect of dithranol treatment in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1994;74(4):295-7.
  - Gottlieb AB, Ford R, Spellman MC. The Efficacy and Tolerability of Clobetasol Propionate Foam 0.05% in the Treatment of Mild to Moderate Plaque-type Psoriasis of Nonscalp Regions. *J Cutan Med Surg* 2003;7(3):185-92.
  - Grassberger M, Baumruker T, Enz A, Hiestand P, Hultsch T, Kalthoff F, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases:in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999;141(2):264-73.
  - Grattan CEH, Hallam F, Whitefield M. A New Aqueous Dithranol Gel for Psoriasis:Comparison with Placebo and Calcipotriol Ointment. *Journal Of Dermatological Treatment* 1997;8(1):11-5.
  - Green L und Sadoff W. A clinical evaluation of tazarotene 0.1% gel, with and without a high- or midhigh- potency corticosteroid, in patients with stable plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2002;6(2):95-102.
  - Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(5):731-8.
  - Griffiths C, Finlay AY, Fleming CJ, Barker JN, Mizzi F, Arsonnaud S. A randomised, investigator-masked clinical evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate 0,05% shampoo and tar blend 1% shampoo in the treatment of moderate to severe scalp psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment* 2006;17:90-95.
  - Grupper C. The chemistry, pharmacology and use of tar in treatment of psoriasis. In: Farber EM, Cox AJ, eds. *Psoriasis: Proceeding of International Symposium*. Stanford: Stanford University, 1971:347-56.
  - Guenther LC, Poulin YP, Pariser DM. A comparison of tazarotene 0.1% gel once daily plus mometasone furoate 0.1% cream once daily versus calcipotriene 0.005% ointment twice daily in the treatment of plaque psoriasis. *Clin Ther* 2000;22(10):1225-38.
  - Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, Tegner E, et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris:a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002;147(2):316-23.
  - Hausstein UF und Lohrisch I. Irritant potential of dithranol. *Dermatologica* 1986;173(6):288-93.
  - Helfrich YR, Kang S, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical becalcalcidol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicentre study. *The British journal of dermatology* 2007;157:369-74.
  - Housman TS, Keil KA, Mellen BG, McCarty MA, Fleischer Jr. AB, Feldman SR. The use of 0.25% zinc pyrithione spray does not enhance the efficacy of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1):79-82.
  - Hutchinson PE, Marks R, White J. The efficacy, safety and tolerance of calcitriol 3 microg/g ointment in the treatment of plaque psoriasis:a comparison with short-contact dithranol. *Dermatology* 2000;201(2):139-45.
  - Jarrat M, Breneman D, Gottlieb AB, Poulin Y, Liu Y, Foley V. Clobetasol propionate shampoo 0,05% :a new option to treat patients with moderate to severe scalp psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004;3(4):367-373.
  - Jarratt MT, Clark SD, Savin RC, Swinyer LJ, Safley CF, Brodell RT et al. Evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate spray in the treatment of plaque-type psoriasis. *Cutis*. 2006 Nov;78(5):348-54.
  - Jekler J, Swanbeck G. One-Minute Dithranol Therapy in Psoriasis:A Placebo-Controlled Paired Comparative Study. *Acta Dermato Venereologica* 1992;72(6):449-50.
  - Jemec GBE, Ganslandt C, Ortonne JP, Poulin Y, Burden AD, de Unamuno P, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis:a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:455-463.
  - Kalthoff FS, Chung J, Musser P, Stuetz A. Pimecrolimus does not affect the differentiation, maturation and function of human monocytederived dendritic cells, in contrast to corticosteroids. *Clin Exp Immunol* 2003;133(3):350-9.
  - Kanzler MH, Gorsulowsky DC. Efficacy of topical 5% liquor carbonis detergens vs. its emollient base in the treatment of psoriasis. *British Journal Of Dermatology* 1993;129(3):310-4.
  - Katz HI, Tanner DJ, Cuffie CA, Brody NI, Garcia CJ, Lowe NJ, et al. A comparison of the efficacy and

- safety of the combination mometasone furoate 0,1%/salicylic acid 5% ointment with each of its components in psoriasis. *J Derm Treat* 1998;9(3):151–6.
- Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002;205(4):389–93.
  - Kerkhof van de PC, Green C, Hamberg KJ, Hutchinson PE, Jensen JK, Kidson P, et al. Safety and efficacy of combined high-dose treatment with calcipotriol ointment and solution in patients with psoriasis. *Dermatology* 2002;204(3):214–21.
  - Kerkhof van de PC, van der Valk PG, Swinkels OQ, Kucharekova M, de Rie MA, de Vries HJ, et al. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis vulgaris in a day-care setting. *Br J Dermatol* 2006 Oct;155(4):800-7.
  - Kerkhof PCM van de, Hoffmann V, Anstey A, Barnes L, Bolduc C, Reich K, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis:a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol*, 2009;160(1),170-176.
  - van de Kerkhof PC. [Tar in dermatology]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1989 Oct 21;133(42):2067-70.
  - Koo J, Cuffie CA, Tanner DJ, Bressinck R, Cornell RC, DeVillez RL, et al. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis:a multicenter study. *Clin Ther* 1998;20(2):283–91.
  - Koo JY und Martin D. Investigatormasked comparison of tazarotene gel q.d. plus mometasone furoate cream q.d. vs. mometasone furoate cream b.i.d. in the treatment of plaque psoriasis. *Int J Dermatol* 2001;40(3):210–2.
  - Koo J, Blum RR, Lebwohl M. A randomized, multicenter study of calcipotriene ointment and clobetasol propionate foam in the sequential treatment of localized plaque-type psoriasis:short- and long-term outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:637-41.
  - Korte de J, van der Valk PG, Sprangers MA, Damstra RJ, Kunkeler AC, Lijnen RL, et al. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy:quality-of-life outcomes of a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis in a day-care setting. *Br J Dermatol* 2008;158:375-81
  - Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de-la BM, Cambazard F, et al. Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006;213:319-26.
  - Kragballe K, Noerrelund KL, Lui H, Ortonne JP, Wozel G, Uurasmaa T, et al. Efficacy of oncedaily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2004;150(6):1167-73.
  - Kragballe K, Hoffmann V, Tan J, et al. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009 Jul;161(1):159-66.
  - Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the longterm treatment of psoriasis:effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(3):447-50.
  - Lebwohl M. Anthralin. *Dermatol Ther* 1999;11:8-13.
  - Lebwohl M. Strategies to optimize efficacy, duration of remission, and safety in the treatment of plaque psoriasis by using tazarotene in combination with a corticosteroid. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(2 Pt 3):43-6.
  - Lebwohl M, Sherer D, Washenik K, Krueger GG, Menter A, Koo J, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled study of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of nonscalp psoriasis. *Int J Dermatol* 2002;41(5):269-74.
  - Lebwohl M, Menter A, Weiss J, Clark SD, Flores J, Powers J, et al. Calcitriol 3 microg/g ointment in the management of mild to moderate plaque type psoriasis:results from 2 placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol* 2007;6:428-35.
  - Lee CS, Koo J. The efficacy of three class I topical synthetic corticosteroids, fluocinonide 0.1% cream, clobetasol 0.05% cream and halobetasol 0.05% cream:a Scholtz-Dumas bioassay comparison. *Journal of drugs in dermatology :JDD* 2009;8:751-5.
  - Liu J, Farmer Jr. JD, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991;66(4):807–15.
  - Lowe N, Feldman SR, Sherer D, Weiss J, Shavin JS, Lin YL, et al. Clobetasol propionate lotion, an efficient and safe alternative to clobetasol propionate emollient cream in subjects with moderate to

- severe plaque-type psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2005 Aug;16(3):158-64.
- Luger TA, Cambazard F, Larsen FG, Bourcier M, Gupta G, Clonier F et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology* 2008;217:321-328.
  - 5 - Mahrle G und Schulze HJ. The effect of initial external glucocorticoid administration on cignolin treatment of psoriasis. *Z Hautkr* 1990;65(3):282, 285-7.
  - Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.:CD005028.
  - 10 - Mazzotta A, Esposito M, Carboni I, Schipani C, Chimenti S. Clobetasol propionate foam 0.05% as a novel topical formulation for plaque-type and scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2007;18(2):84-7.
  - Medansky RS, Cuffie CA, Tanner DJ. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment twice daily versus fluocinonide 0.05% ointment twice daily in the management of patients with psoriasis. *Clin Ther* 1997;19(4):701-9.
  - 15 - Menter A, Abramovits W, Colon LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Comparing clobetasol propionate 0.05% spray to calcipotriene 0.005% betamethasone dipropionate 0.064% ointment for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2009 Jan;8(1):52-7.
  - Monastirli A, Georgiou S, Pasmatzis E, Sakkis T, Badavanis G, Drainas D, et al. Calcipotriol plus short-contact dithranol: a novel topical combination therapy for chronic plaque psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002;15(4):246-51.
  - 20 - Mork NJ, Austad J, Brolund L. An open, parallel groups, study of the importance of thoroughness of application in the treatment of psoriasis with a dithranol cream (Micanol). *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992;172:23-4.
  - Mrowietz U, Falsafi M, Schroder JM, Christophers E. Inhibition of human monocyte functions by anthralin. *Br J Dermatol* 1992;127(4):382-6.
  - 25 - Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M, Thurston M, Wagenaar A, Weidinger G, et al. The novel ascomycin derivative SDZASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol* 1998;139(6):992-6.
  - Mustakallio KK. Irritation and staining by dithranol (anthralin) and related compounds: I. Estimation with chamber testing and contact thermography. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1979;59(85):125-32.
  - 30 - Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.* 2007 Jun;299(3):111-38.
  - 35 - O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, Tocci MJ, O'Neill EA. FK-506- and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature* 1992;357(6380):692-4.
  - Ortonne JP, Kaufmann R, Lecha M, Goodfield M. Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, double-blind trial. *Dermatology* 2004;209(4):308-13.
  - 40 - Ortonne JP, van de Kerkhof PC, Prinz JC, Bieber T, Lahfa M, Rubins A, et al. 0.3% Tacrolimus gel and 0.5% Tacrolimus cream show efficacy in mild to moderate plaque psoriasis: Results of a randomized, open-label, observer-blinded study. *Acta Derm Venereol* 2006;86(1):29-33.
  - Ortonne JP, Ganslandt C, Tan J, Nordin P, Kragballe K, Segaert S. Quality of life in patients with scalp psoriasis treated with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 Aug;23(8):919-26.
  - 45 - Pacifico A, Daidone R, Peris K. A new formulation of an occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% in the treatment of mild to moderate psoriasis. *J Eur Acad Dermatol* 2009 Aug;23(8):919-26.
  - Papp KA, Guenther L, Boyden B, Larsen FG, Harvima RJ, Guilhou JJ, et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(1):48-54.
  - 50 - Peeters P, Ortonne JP, Sitbon R, Guignard E. Cost-effectiveness of once-daily treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol in the treatment of Psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2005;211:139-45.
  - 55 - Peharda V, Gruber F, Prpic L, Kastelan M, Brajac I. Comparison of mometasone furoate 0.1% ointment and betamethasone dipropionate 0.05% ointment in the treatment of psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol Croatica* 2000;8(4):223-226.
  - Poulin YP. Tazarotene 0.1% gel in combination with mometasone furoate cream in plaque psoriasis: a photographic tracking study. *Cutis* 1999;63(1):41-8.
  - 60 - Prins M, Swinkels OQ, Bouwhuis S, de Gast MJ, Bouwman-Boer Y, van der Valk PG, van de Kerkhof PC. Dithranol in a cream preparation: disperse or dissolve? *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*

- 2000;13(5):273-9.
- Prins M, Swinkels OQ, Van de Kerkhof PC, Van der Valk PG. The impact of the frequency of short contact dithranol treatment. *Eur J Dermatol* 2001;11(3):214-8.
  - Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol* 1999;141(1):103-7.
  - Reygagne P, Mrowietz U, Decroix J, de Waard-van der Spek FB, Acebes LO Figueiredo A, et al. Clobetasol propionate shampoo 0,05% and calcipotriol solution 0,005% :a randomized comparison of efficacy and safety in subjects with scalp psoriasis. *J Dermatol Treat* 2005;16:31-36.
  - Roelofzen JH, Aben KK, Oldenhof UT, Coenraads PJ, Alkemade HA, van de Kerkhof PC et al. No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. *J Invest Dermatol*. 2010 Apr;130(4):953-61.
  - Rotstein H und Baker C. The treatment of psoriasis. *Med J Aust* 1990;152(3):153-64.
  - Saraceno R, Andreassi L, Ayala F, Bongiorno MR, Giannetti A, Lisi P, et al. Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in the treatment of psoriasis vulgaris:a randomized, multicentre, clinical trial. *J Dermatol Treat* 2007;18:361-5.
  - Saraswat A, Agarwal R, Katare OP, Kaur I, Kumar B. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of a novel liposomal dithranol formulation in psoriasis. *J Dermatol Treat* 2007;18:40-5.
  - Schiavi ME, Belletti B, Seidenari S. Ultrasound description and quantification of irritant reactions induced by dithranol at different concentrations. A comparison with visual assessment and colorimetric measurements. *Contact Dermatitis* 1996;34(4):272-7.
  - Schroder JM, Kosfeld U, Christophers E. Multifunctional inhibition by anthralin in nonstimulated and chemotactic factor stimulated human neutrophils. *J Invest Dermatol* 1985;85(1):30-4.
  - Schuller E, Oppel T, Bornhovd E, Wetzel S, Wollenberg A. Tacrolimus ointment causes inflammatory dendritic epidermal cell depletion but no Langerhans cell apoptosis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(1):137-43.
  - Shupack JL, Jondreau L, Kenny C, Stiller MJ. Diflorasone diacetate ointment 0.05% versus betamethasone dipropionate ointment 0.05% in moderate-severe plaque-type psoriasis. *Dermatology* 1993;186(2):129-32.
  - Silverman A, Menter A, Hairston JL. Tars and anthralins. *Dermatol Clin* 1995;13(4):817-33.
  - Sperr WR, Agis H, Czerwenka K, Virgolini I, Bankl HC, Muller MR, et al. Effects of cyclosporin A and FK-506 on stem cell factor-induced histamine secretion and growth of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(2):389-99.
  - Stein LF, Sherr A, Solodkina G, Gottlieb AB, Chaudhari U. Betamethasone valerate foam for treatment of nonscalp psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2001;5(4):303-7.
  - Svensson AR I, Gisslen H, Nordin P, Gios I. A comparative study of mometasone furoate ointment and betamethasone valerate ointment in patients with Psoriasis vulgaris. *Curr Ther Res Clin Exp* 1992;52(3):390-6.
  - Swinkels OQ, Prins M, Kucharekova M, de Boo T, Gerritsen MJ, van der Valk PG, et al. Combining lesional short-contact dithranol therapy of psoriasis with a potent topical corticosteroid. *Br J Dermatol* 2002;146(4):621-6.
  - Swinkels OQ, Prins M, Veenhuis RT, De Boo T, Gerritsen MJ, Van Der Wilt GJ, et al. Effectiveness and side effects of UVB-phototherapy, dithranol inpatient therapy and a care instruction programme of short contact dithranol in moderate to severe psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2004;14(3):159-65.
  - Syuto T, Ishibuchi H, Sogabe Y, Yokoyama Y, Ishikawa O. Efficacy of high-concentration tacalcitol ointment in psoriasis vulgaris after changing from other high-concentration vitamin D3 ointments. *Dermatol Online J* 2008;14(2):2.
  - Tabolli S, Alessandroni L, Didona B, Di PC, Gisondi P, Rota L, et al. A randomized controlled trial to evaluate short-term treatment with eosin vs. topical steroids in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:304-8.
  - Takeuchi A, Reddy GS, Kobayashi T, Okano T, Park J, Sharma S. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3-mediated effects. *J Immunol* 1998;160(1):209-18.
  - Taçi D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis:facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:52-6.
  - Thawornchaisit P, Harncharoen K. A comparative study of tar and betamethasone valerate in chronic plaque psoriasis:a study in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2007 Oct;90(10):1997-2002.
  - Thune P und Brolund L. Short- and long-contact therapy using a new dithranol formulation in individually adjusted dosages in the management of psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992;172:28-9.

- Tiplica GS, Salavastru CM. Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol* 2009;23:905-12.
- Veraldi S, Caputo R, Pacifico A, Peris K, Soda R, Chimenti S. Short contact therapy with tazarotene in psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006;212(3):235-7.
- 5 - Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, Lebwohl MG, Lowe NJ, Menter MA, et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(5):760-7.
- 10 - Weston WL, Fennessey PV, Morelli J, Schwab H, Mooney J, Samson C, et al. Comparison of hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression from superpotent topical steroids by standard endocrine function testing and gas chromatographic mass spectrometry. *J Invest Dermatol* 1988;90(4):532-5.
- 15 - White S, Vender R, Thaçi D, Haverkamp C, Naeyaert JM, Foster R, et al. Use of calcipotriene cream (Dovonex cream) following acute treatment of psoriasis vulgaris with the calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound product (Taclonex): a randomized, parallel-group clinical trial. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:177-84.
- 20 - Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, Canning MT, Brown DA. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol.* 2005 ;125:1020-5.
- 25 - Zhu X, Wang B, Zhao G, Gu J, Chen Z, Briantais P, et al. An investigator-masked comparison of the efficacy and safety of twice daily applications of calcitriol 3 microg/g ointment vs. calcipotriol 50 microg/g ointment in subjects with mild to moderate chronic plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007 Apr;21(4):466-72.
- Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998;134(9):1101-2.

30

35

40

45

50

## LICHTTHERAPIE

Prof. dr. E.P. Prens, Dr. W. de Kort, Dr. M.B.G. Koek

### 5 Uitgangsvragen lichttherapie

- Wat is de effectiviteit van lichttherapie (uitgedrukt in percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie ( $\geq 90\%$ ), het percentage met partiële remissie ( $\geq 75\%$ ) (en/of remissieduur en/of percentages verbetering uitgedrukt in PASI, 'global severity', 'body surface area' en 'clearance' middels PGA (physician global assessment) bij volwassen patiënten met het chronisch plaque type psoriasis?
- 10 ▪ Wat zijn de bijwerkingen en wat is de veiligheid op lange termijn van lichttherapie bij volwassen patiënten met het chronisch plaque type psoriasis?
- Is UVB thuisbelichting een effectief en veilig alternatief voor poliklinische UVB therapie?

### 15 Samenvatting

Lichttherapie is grofweg in te delen in UVA en UVB lichtbehandeling. UVA kan gecombineerd worden met psoralenen, PUVA. Lichttherapie kan een zeer effectieve behandeloptie zijn voor matige tot ernstige vormen van psoriasis vulgaris. Het begin van de klinische effecten vindt plaats binnen twee á drie weken. Van de ongewenste bijwerkingen, is UV-erytheem door overbelichting veruit de meest voorkomende. Bij herhaald of langdurig gebruik, worden de gevolgen van hoge cumulatieve UV doses (zoals vroegtijdige veroudering van de huid) waargenomen. Bovendien is orale PUVA geassocieerd met een verhoogd risico op huidkanker en geldt dat waarschijnlijk ook voor lokale en bad PUVA en UVB. De uitvoerbaarheid van de therapie wordt soms beperkt door logistieke, financiële en personele beperkingen. Vanuit het kostenperspectief heeft lichttherapie een goede kosten-batenverhouding. Echter, de tijdsinvestering c.q. verlies van arbeidsuren van de patiënt moeten in ogenschouw worden genomen. Thuisbelichting lijkt hier in belangrijke mate aan tegemoet te komen.

Lichttherapie	
Registratie voor psoriasis.	Bij de oudste modaliteit (Goeckerman) al meer dan 50 jaar klinische ervaring.
Aanbevolen controles	Regelmatige huidinspectie bij voorkeur om de 8 á 10 behandelingen. Navraag doen naar UV erytheem.
Aanbevolen startdosering	Mogelijkheden: Individuele dosis afhankelijk van het huidtype; één schema tot erytheem en dan aanpassen: - UVB: 70% van de minimale erytheem dosis (MED) - Orale PUVA: 75% van de minimale fototoxische dosis (MPD) - Bad/crème PUVA: 30-50% van de MPD.
Aanbevolen vervolgdosering	Verhoging van de dosis (10-30%) volgens mate van erytheem.
Klinisch significante respons te verwachten	Na 2 tot 3weken.
Responspercentage	UVB: 75% van de patiënten, PASI 75 na 4-6 weken (niveau van bewijs 2). PUVA: volledig verdwijnen van afwijkingen bij 75-90%, van de patiënten (niveau van bewijs 2).
Absolute contra-indicaties (zie SmPC tekst)	Fotodermatosen / lichtgevoelige ziekten, huidmaligniteiten, behandeling met ciclosporine (immunosuppressie) en te verwachten ciclosporinebehandeling in de toekomst. Bij PUVA: zwangerschap of borstvoeding. Voor bad PUVA is dat een relatieve contra-indicatie.
Meest voorkomende bijwerkingen	$\geq 1/10$ : Erytheem, jeuk, hyperpigmentatie. Alleen orale PUVA: misselijkheid. Alleen excimer laser: blaarvorming

<b>Lichttherapie</b>	
Geneesmiddeleninteracties	Cave: geneesmiddelen die fototoxiciteit of een fotoallergie veroorzaken.
Bijzondere overwegingen	Combinatie met lokale preparaten kan synergetisch werken. PUVA mag niet worden gecombineerd met ciclosporine. De ogen moeten worden beschermd tijdens lichttherapie, evenals de penis en het scrotum.

**Tabel 1: overzichtstabel**

### **Introductie**

5 Verschillende spectra van de UVB en UVA golflengten worden gebruikt voor de behandeling van psoriasis vulgaris. Fotochemotherapie combineert de topische of systemische toediening van een fotosensitizer met de latere blootstelling aan licht van de corresponderende golflengte, over het algemeen UVA. Fotochemotherapie bestaande uit de toediening van psoralenen gevolgd door bestraling met UVA-licht (320-400 nm) wordt gebruikt sinds 1970. De verschillende soorten fotochemotherapie omvatten systemische (orale) PUVA behandeling, alsmede bad en emulsie PUVA.

10 Oorspronkelijk was het vooral breedspectrum UVB licht met golflengten van 280-320 nm, dat werd gebruikt voor psoriasis therapie. In de jaren '80 van de vorige eeuw, begon lichttherapie zich steeds meer te richten op het gebruik van smallere spectra. De ontwikkeling van smalspectrum UVB fluorescentie buizen met een emissie piek bij 311 nm maakte smalspectrum UVB therapie mogelijk.

15 Excimer lasers, die een monochromatisch UVB licht uitzenden met een golflengte van 308 nm, zijn ook ontwikkeld voor de behandeling van psoriasis. UVB lichttherapie met smalspectrum UVB kan behalve op de polikliniek ook in de thuissituatie uitgevoerd worden. UVB thuisbelichting is in Nederland al geruime tijd beschikbaar. Echter ondanks het gemak voor de patiënt, krijgt naar schatting maximaal 10% van de patiënten aan wie UVB lichttherapie is voorgeschreven deze behandeling thuis

20 (Koek, 2006; van de Kerkhof, 2000). Uit een eerder uitgevoerd literatuuronderzoek en vragenlijstonderzoek onder dermatologen blijkt dat veelal verondersteld wordt dat UVB thuisbelichting minder effectief en minder veilig is dan poliklinische UVB belichting en dat deze veronderstellingen vaak zeer persoonlijk en niet evidence based zijn (Koek, 2006). In de onderstaande tekst wordt de huidige evidence op een rijtje gezet.

### **25 Werkingsmechanisme**

Lichttherapie induceert een verscheidenheid aan biologische effecten die waarschijnlijk bijdragen aan het antipsoriasis effect. UV-geïnduceerde immunosuppressie speelt een belangrijke rol. De anti-inflammatoire effecten van lichttherapie omvatten: beperken van de mobiliteit en functie van antigeenpresenterende Langerhans cellen, remming van de T-cel activatie en de inductie van geprogrammeerde celdood (apoptose) in de geactiveerde T-cellen (Honigsmann, 2001). Epidermale hyperproliferatie wordt geremd door de interactie van UV-straling met DNA in de keratinocyt, vooral met betrekking tot DNA-synthese. Anti-angiogene effecten, die ook therapeutisch relevant zouden zijn, zijn geconstateerd (Yano, 2005).

### **35 Doseringsschema**

Het succes van lichttherapie is sterk afhankelijk van de klinische ervaring van de therapeut. Als gevolg van talrijke variabelen, is er een veelheid aan therapeutische regimes. Boer heeft in een links/rechts vergelijkend onderzoek, bij weliswaar maar tien patiënten, de validiteit van MED en huidtype, gestuurde en conservatieve doseringsschema's ter discussie gesteld (Boer, 2006).

40 Voor een MED/huidtype onafhankelijk schema verwijzen wij naar [bijlage 5](#) van deze richtlijn.

45



Tabel 2 tot Tabel 7 toont mogelijke regimes voor verschillende modaliteiten:

Huidtype	UVB breedspectrum (mJ/cm <sup>2</sup> )	Smalspectrum UVB (mJ/cm <sup>2</sup> )
I	20	200
II	30	300
III	50	500
IV	60	600

Tabel 2: UVB lichttherapie startdosering (Hölze, 2003)

Stap 1 Bepaling van MED	Aflezen na 24 uur	
Stap 2 Begin van de therapie	Startdosis	Volgens huidtype of 70% van MED
Stap 3 Behandeling 2-3x per week	Geen erytheem	Verhoging met 30%
	Minimaal erytheem	Verhoging met 20%
	Blijvend asymptomatisch erytheem	Geen toename
	Pijnlijk erytheem	Therapie onderbreken tot symptomen verdwijnen
Stap 4 Hervat de behandeling	Na verdwijnen symptomen	Reductie laatste dosis met 50% Verdere stijging met 10%

5 Tabel 3: UVB lichttherapie behandelsschema (Hölze, 2003)

Stap 1 Bepaling van MED	Aflezen na 24 uur	
Stap 2 Begin van de therapie	Startdosis	2x-4x van MED
Stap 3 Behandeling 2x per week	Blijvend asymptomatisch erytheem	Verhoging door 1x-2x MED
	Pijnlijk erytheem	Behandeling onderbreken tot symptomen weg zijn
Stap 4 Hervat de behandeling	Na verdwijnen symptomen	Herhaal de laatste dosis

Tabel 4: behandelsschema gelokaliseerde UVB lichttherapie (excimer laser of lamp) (Bonis, 1997)

10

Modaliteit	Fotosensitizer	Dosering of concentratie
Orale PUVA	8-methoxypsoralen (8-MOP)	0,6 mg / kg
	5-methoxypsoralen (5-MOP)	1,2 mg / kg
Bad PUVA	8-MOP	0,5-5,0 mg / L
Lokale (emulsie, gel) PUVA	8-MOP	1%-0,005%

Tabel 5: PUVA: meest gebruikte fotosensitizers en de dosering ervan (Hölze, 2003; Halpern, 2000)

15

Huidtype	Orale PUVA		Bad PUVA
	8-MOP (J/cm <sup>2</sup> )	5-MOP (J/cm <sup>2</sup> )	1,0 mg/l 8-MOP (J/cm <sup>2</sup> )
<b>I</b>	0,3	0,4	0,2
<b>II</b>	0,5	1,0	0,3
<b>III</b>	0,8	1,5	0,4
<b>IV</b>	1,0	2,0	0,6

**Tabel 6: PUVA startdoseringen (Bonis, 1997)**

<b>Stap 1</b> Bepaling van de minimale fototoxische dosis (MPD)	Voor orale PUVA: aflezen na 72-96 h Voor bad PUVA: aflezen na 72-96 h	
<b>Stap 2</b> Begin van de therapie	Startdosis	Voor orale PUVA: Volgens huidtype of 75% van de MPD Voor bad PUVA: Volgens huidtype of 30 -50% van de MPD
<b>Stap 3</b> Behandeling 2x per week	Geen erytheem, goede respons	Verhoging met 30% (maximaal 2 maal per week)
	Minimaal erytheem	Geen verhoging
	Blijvend asymptomatisch erytheem	Geen verhoging
	Pijnlijk erytheem	Therapie onderbreken tot symptomen verdwijnen
<b>Stap 4</b> Hervat de behandeling	Na verdwijnen symptomen	Vermindering van de laatste dosis met 50%; verdere verhoging met 10%

**Tabel 7: PUVA behandelingschema (Bonis, 1997)**

## 5 Samenvatting van de literatuur

Er is gezocht naar evidence door gebruik te maken van de zoekstrategie beschreven in de introductie. Bij de beantwoording van de uitgangsvragen is gebruik gemaakt van de richtlijn 'European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris' van het European Dermatology Forum. In deze richtlijn is de literatuur tot en met augustus 2006 bestudeerd. Daarnaast is relevant onderzoek meegenomen dat gepubliceerd is na juli 2006 en zijn alleen onderzoeken geïncludeerd die voldeden aan de criteria. Van de 131 studies betreffende monotherapie of combinatietherapie die werden beoordeeld, voldeden 56 studies met de verschillende vormen van lichttherapie aan de criteria die voor opname in de richtlijnen gelden. Van de 19 geselecteerde studies uit de aanvullende zoekacties voldeden nog eens 7 artikelen aan de inclusiecriteria.

15 Voor het onderwerp UVB-thuisbelichting is een andere zoekmethode en selectie aangehouden (zie [bijlage 1](#)). Literatuur tot en met het voorjaar 2010 werd bestudeerd. Van de 71 artikelen die met behulp van de beschreven zoekstrategieën werden gevonden, voldeden vier studies aan de criteria die voor dit onderwerp voor opname van de richtlijn gelden (zie [bijlage 1](#)).

## 20 Effectiviteit

### UVB (breedspectrum)

Vijf studies voldeden aan de criteria voor opname in de richtlijn. Daarvan is er een met mate van bewijs A2 (Dover, 1989) en vier een mate van bewijs B (Coven, 1997; Orfanos, 1979; Petrozzi, 1983; Ramsay, 2000). De A2-studie onderzocht de combinatie van UVB met topische therapie in vergelijking met UVB en placebo. Studies met een behandelings-frequentie van twee, drie, vijf of zeven maal per week waren opgenomen. Het percentage patiënten met een verbetering van  $\geq 75\%$  is

ongeveer 75%. De benodigde tijd voor het verkrijgen van deze mate van verbetering daalt van 12 naar 4 weken als de behandel frequentie stijgt.

#### *UVB (smalspectrum)*

5 Tien studies voldeden aan de criteria voor opname in de richtlijn (mate van bewijs B) (Coven, 1997; Asawanonda, 2006; Arnold, 2001; Gordon, 1999; Grundmann, 2004; Leenutaphong, 2000; Markham, 2003; Snellman, 2004; Youssef, 2008; Altiner, 2006). De behandeling werd uitgevoerd, hetzij dagelijks, twee, drie of vier keer per week. “Clearance” werd bereikt met twee-wekelijkse belichtingen in 63% tot 75% van de gevallen binnen 20 weken. Met betrekking tot de werkzaamheid van vier keer  
10 per week therapie waren de resultaten inconsistent.

Een publicatie toonde “clearance” binnen zeven weken (vier maal per week) voor alle behandelde personen (Grundmann, 2004) en toonde daarmee een hogere effectiviteit aan dan met tweemaal per week behandelen, terwijl de andere studie (ook vier maal per week) een 60% “clearance” liet zien na meer dan 10 weken behandelen, resultaten die vergelijkbaar zijn met het minder frequente  
15 behandelingsregime (Leenutaphong, 2000). Twee andere studies lieten een PASI 90 of PASI 100 resultaat zien van 38% of 29% binnen 24 weken of respectievelijk 10 weken (Asawanonda, 2006; Snellman, 2004). Voor de eerste studie werd geen behandelingsfrequentie vermeld; de tweede studie maakte gebruik van een drie maal per week blootstelling. In de enige studie met een dagelijkse blootstelling werd “clearance” bereikt bij 86% na vier weken (Coven, 1997). Aanvullend werden twee  
20 studies geïnccludeerd waarin patiënten 3 maal per week werden behandeld (Youssef, 2008). Na 16 weken werd bij 70% totale remissie bereikt (PASI > 90). In de studie van Altiner et al. (2006) werd na 10 weken een PASI 95 bij 27% gezien in een groep met wekelijkse verhoging van de dosis (drie keer per week). Er werd geen significant verschil gevonden tussen beginnen met een dosering van 70% en 100% MED en tussen dagelijkse en wekelijkse verhoging.

25

#### *Thuis-UVB*

Na literatuurselectie bleven er drie prospectief uitgevoerde studies (Cameron, 2002; van Vloten, 1993; Koek, 2009) en een systematisch review over (Koek, 2006). Vanwege overlap tussen de review en de drie studies, worden uitsluitend de resultaten van de studies beschreven. Eén studie is een  
30 gerandomiseerde trial met een pragmatische opzet, wat inhoudt dat niet twee losstaande behandelingen (UVB thuis versus poliklinisch) worden vergeleken, maar twee complete behandelstrategieën zoals deze in de dagelijkse praktijk worden uitgevoerd. Dat is inclusief bijkomende adjuvante behandelingen (verschilt per individu) en andere bij de behandeling horende verschillen (Koek, 2009). Een dergelijke studieopzet sluit niet goed aan bij het huidige systeem voor het graderen naar mate van bewijs zoals beschreven in de [introdunctie](#). De werkgroep besloot aan deze studie een mate van bewijs  
35 A2 toe te kennen. De twee overige studies kregen respectievelijk mate van bewijs B (Cameron, 2002) en C (van Vloten, 1993).

In de RCT (Koek, 2009) nam de ernst van de psoriasis in beide behandelgroepen even sterk af, namelijk met 82% (SAPASI) en 74% (PASI) bij thuisbelichting en met 79% en 70% (SAPASI en  
40 PASI) bij poliklinische belichting. Een relevant behandel effect (50% verbetering), partiële remissie (75% verbetering) en totale remissie (90% verbetering) werd minstens even vaak en soms zelfs vaker, bereikt door de groep die thuis belicht werd. Een verbetering van  $\geq 50\%$  werd bereikt door ongeveer 80% (SAPASI) en 70% (PASI) van de patiënten, terwijl  $\geq 75\%$  verbetering door ongeveer 60-70% (SAPASI) en 42% (PASI) en een  $\geq 90\%$  verbetering door 30-44% (SAPASI) en 20% (PASI) van de  
45 deelnemers werd bereikt. In een Schotse studie (Cameron, 2002) mochten 10 patiënten zichzelf in het ziekenhuis met thuisbelichtingsapparatuur belichten en konden 23 andere patiënten dezelfde behandeling thuis uitvoeren. In beide groepen bereikte ongeveer 70-80% (respectievelijk 7/10 en 18/23 van de patiënten) ‘clearance’ of ‘minimal residual activity’ (MRA). Beide uitkomstmaten werden niet nader omschreven. Een derde onderzoek (van Vloten, 1993) laat zien dat de PASI scores  
50 bij aanvang van thuisbelichting een range hadden van 4,8 tot 41,9 en dat deze bij beëindiging van thuisbelichting nog slechts 0 tot 4,8 waren.

#### *UVB 308 nm (excimer laser en excimer lamp)*

Acht studies voldeden aan de inclusie criteria, waarvan er vijf een mate van bewijs B krijgen (Hacker, 1992; Katugampola, 1995; Taibjee, 2005; Trehan, 2002; Goldinger, 2006) en drie een mate van bewijs C (Feldman, 2002; Housman, 2004; Han, 2008). Omdat de excimer laser, om technische redenen, alleen geschikt is voor de behandeling van individuele psoriatische plaques, gaan de studies over het gebruik van deze techniek meestal over de te behandelen targetlaesies. Omdat de niet-lesionale huid niet wordt bestraald, biedt een excimer laser de mogelijkheid tot optimaal doseren voor de behandeling van psoriasis. Met behulp van een veelvoud van de MED kan bij de behandeling van psoriasis de therapeutische respons vergroot worden. Er was een correlatie tussen de duur van de remissie en de mate van agressiviteit van behandeling met 4x, 6x en 8x veelvouden van de MED. Zoals verwacht, werden met behulp van een veelvoud van de MED zeer uitgesproken erytheem en blaarvorming op de plaatsen van de belichting verkregen, al werden er geen littekens waargenomen. Een ander aspect van deze aanpak is de vermindering van het aantal benodigde behandelingen (Asawanonda, 2000).

In het algemeen volstonden 8 tot 10 behandelingen. In een grote (Feldman, 2002) en diverse kleine gerandomiseerde studies (Bonis, 1997; Taibjee, 2005; Trehan, 2002; Asawanonda, 2000) werd een goede respons gezien na meerdere weken therapie. De respons varieerde van een gedeeltelijke verdwijnen van de plekken tot een complete genezing van de huidlaesies in alle patiënten die de acht weken durende studie voltooiden (Trehan, 2002). Deze resultaten worden bevestigd in een vergelijkende studie tussen de 308 nm xenon excimer laser en smalspectrum UVB (Goldinger, 2006). Na 4 weken (12 behandelingen) is er geen verschil in totale remissiecijfers (beide 33%). Een remissiepercentage (36,7%) dat ook bereikt werd in een open studie met twee maal per week een excimer laserbehandeling gedurende 8 weken (Han, 2008).

Minder ingewikkelde technologie, met een hoge intensiteit excimer lamp als lichtbron, is ontwikkeld voor de behandeling van psoriasis. Deze lichtbronnen zenden 308 nm monochromatisch licht uit en zijn ideaal voor het behandelen van grotere huidoppervlakten. Van de 308 nm excimer lamp is aangetoond dat deze even effectief is als de laser voor de behandeling van psoriasis (Kollner, 2005).

#### *Orale PUVA*

Er zijn 22 studies beschikbaar voor orale PUVA therapie, waarvan er drie een mate van bewijs A2 krijgen (Saurat, 1988; Torras, 2004; Yones, 2006). Dit waren combinatietherapie studies (Retinoïden-PUVA) met tegenstrijdige resultaten waarbij er twee studiearmen werden vergeleken, een PUVA en een met placebo. Van de andere studies, krijgen 17 studies een mate van bewijs B (Caca-Biljanovska, 2002; Barth, 1978; Berg, 1994; Buckley, 1995; Calzavara-Pinton, 1992; Collins, 1992; Cooper, 2000; Diette, 1984; Hanke, 1979; Khurshid, 2000; Kirby, 1999; Park, 1988; Parker, 1984; Parrish, 1974; Rogers, 1979; Vella Briffa, 1978; El-Mofty, 2008) en één een mate van bewijs C (Henseler, 1981). In een studie, diende 5-MOP in een dosering van 1,2 mg/kg als fotosensitizer, in de overige werd 8-MOP in een dosering van 0,6 mg/kg gebruikt of werden beide doseringen vergeleken. De behandelingsfrequentie is twee tot vier keer per week, met de dosisverhoging op basis van MPD of huidtype. De meeste studies toonden een verbetering van  $\geq 75\%$  tot 90% van de behandelde personen. Dit was zelfs het geval met slechts twee behandelingen per week (Kirby, 1999). Deze resultaten werden ook verkregen in een studie met als mate van bewijs B, waarin patiënten met huidtype IV behandeld werden met orale PUVA en dat tweemaal per week gedurende 12 weken (El-Mofty, 2008). In een dubbelblinde RCT werd orale PUVA vergeleken met smalspectrum UVB. 79% had een totale remissie na 30 behandelingen maximaal met orale PUVA (2 behandelingen per week) en 51% na smalspectrum UVB-behandeling (Yones, 2006). De mediane remissieduur bedroeg 8 maanden.

Twee studies vergeleken een verhoging van de dosis volgens huidtype met die volgens de MPD. De resultaten waren tegenstrijdig: in een studie was er een minimaal voordeel voor de MPD-gebaseerde methode (Kirby, 1999), terwijl in de andere de huid-type-gebaseerde methode duidelijk effectiever was (Buckley, 1995). In twee vergelijkende studies tussen de 5-MOP en 8-MOP als fotosensitizer, bleek 8-MOP superieur te zijn (Berg, 1994; Calzavara-Pinton, 1992).

In de vorige richtlijn *Psoriasis, foto(chem)therapie en systematische therapie plaque* uit 2005/2009 staat: "Het verschil tussen harde en zachte capsules van 8-MOP: Geroxalen® (zachte capsule) wordt gemiddeld sneller geresorbeerd en geeft hogere bloedspiegels dan Oxsoralen® (harde capsule). Geroxalen® heeft daarom de voorkeur."

- 5 Onlangs heeft de fabrikant Sanofi-Aventis, om economische redenen, Geroxalen® (methoxsaleen capsules 10 mg of zoals in deze richtlijn vernoemd; 8-MOP) van de markt gehaald. De fabrikant geeft aan dat Oxsoralen (methoxsaleen capsules 10 mg) geïmporteerd kan worden door de apotheker met een levertijd van een week.
- 10 Omdat Oxsoralen niet in Nederland is geregistreerd, is het niet opgenomen in het Geneesmiddel Vergoedings Systeem en wordt het in principe niet vergoed. In een situatie waarin een patiënt Oxsoralen voorgeschreven krijgt, zal de dermatoloog contact moeten opnemen met de zorgverzekeraar waar de patiënt is verzekerd en een vergoeding voor een niet-geregistreerd geneesmiddel moeten proberen te regelen.

#### 15 *Retinoïden-PUVA/UVB*

Wat betreft de combinatietherapie met retinoïden lijkt er een verhoogde werkzaamheid te zijn met beperkte cumulatieve doses van UV (Saurat, 1988; Carlin, 2003; Lauharanta, 1989). De studie van Ozdemir et al. (2008) bevestigde dit voor zowel de combinatie PUVA/acitretine als smalspectrum UVB/acitretine. Circa 60% remissie na 8 weken behandeling met een remissieduur van 3 maanden (Ozdemir, 2008).

#### 20 *Bad PUVA*

##### *Bad PUVA*

Vier studies onderzochten de werkzaamheid van bad PUVA, waarbij twee (Cooper, 2000), drie, (Collins, 1992) of vier (Calzavara-Pinton, 1994; Calzavara-Pinton, 1998) behandelingen per week werden vergeleken met orale PUVA therapie met dezelfde behandel frequentie. Alle studies, met een mate van bewijs B, toonden een werkzaamheid aan die vergelijkbaar is met die van orale PUVA therapie of zelfs beter.

- 25

##### *Andere modaliteiten*

- 30 Met betrekking tot de crème- PUVA: een studie vergeleek het met orale PUVA (Barth, 1978) en in een andere studie werd er vergeleken met UVB 311 nm (Grundmann-Kollmann, 2004). Beide studies kregen een mate van bewijs B. In de eerste studie leidde een 3x per week toegepaste crème- PUVA therapie tot volledige genezing van de letsels (gedefinieerd als  $\geq 90\%$ ) bij 88% van de behandelde. Een werkzaamheid die lager was dan bij de orale PUVA, waarbij vier wekelijkse behandelingen
- 35 werden uitgevoerd. In de tweede studie, met vier behandelingen per week, werd volledige genezing van de letsels waargenomen binnen vijf tot zeven weken in alle behandelde patiënten, een resultaat dat overeenkwam met de behandeling met 311 nm therapie. Een studie vergeleek psoraleen en UVB (PUVB) met klassieke orale PUVA therapie (mate van bewijs B). Zij toonden aan dat orale PUVA effectiever was dan PUVB. PUVA resulteerde in een volledige genezing van de laesies bij 86% van de
- 40 patiënten, in vergelijking tot 77% met PUVB (Khurshid, 2000). In een vergelijkende studie gedurende acht weken gaf 8-MOP-bad-PUVA gevolgd door 311 nm UVB- therapie volledige genezing in 38% van de patiënten vergeleken met 50% met bad en zout en 311 nm UVB therapie (Arnold, 2001).

#### **Bijwerkingen/veiligheid**

##### 45 *UVB (breedspectrum, smalspectrum, 308 nm)*

De beschikbare publicaties over UVB lichttherapie bevatten weinig gegevens over ongewenste effecten. Voor alle UVB modaliteiten, met uitzondering van de excimer laser (308 nm), wordt erytheem beschreven als meest voorkomend nadelig gevolg. De frequentie van deze bijwerking is maar een enkele keer aangegeven en varieert van 33% voor breedspectrum UVB tweemaal per week (Ramsay, 2000) tot 73% voor smalspectrum UVB lichttherapie (Gordon, 1999). Symptomen van ernstig lokaal UV-erytheem worden vaak waargenomen met de excimer laser. Typische bijwerkingen zijn blaren, een branderig gevoel tijdens de behandeling en verkleuring of hyperpigmentatie (Bonis, 1997; Trehan, 2002; Asawanonda, 2000). Fototoxiciteit door geneesmiddelen is niet een probleem, omdat de meeste fotoactieve geneesmiddelen niet de UVB MED beïnvloeden. Als de MED

50

overeenkomt met het huidtype van de patiënt, kan de behandeling worden uitgevoerd zonder verdere voorzorgs-maatregelen. Goede oogbescherming is geïndiceerd bij zowel PUVA als UVB lichttherapie (Boer, 2006).

#### 5 *Thuis UVB*

De RCT en de Schotse studie toonden aan dat de cumulatieve dosis UVB niet verschilt tussen thuisbelichting en poliklinische belichting (Koek, 2009; Cameron, 2002). Ook het optreden van bijwerkingen verschilt niet tussen beide behandelgroepen; zowel het percentage bijwerkingen per belichting, als het deel van de patiënten dat minstens een keer een bepaalde bijwerking meemaakt is voor thuisbelichting en poliklinische belichting hetzelfde (Koek, 2009). Voor meer informatie over cumulatieve doses, bijwerkingen, belichtingsschema's en de door de patiënt ervaren veiligheid zie [bijlage 1](#).

#### 15 *PUVA*

Erytheem, jeuk en misselijkheid zijn de meest voorkomende bijwerkingen van orale PUVA. Deze nadelige effecten zijn niet volledig of consistent behandeld in de relevante studies. In vergelijkbare studies met drie keer per week blootstelling, schommelde de frequentie van erytheem tussen 9% (Frappaz, 1993) en 80% (Rogers, 1979). De meerderheid van de studies beschrijven erytheem in ongeveer 50% van de patiënten. In een publicatie (Vella Briffa, 1978), was jeuk het meest frequente nadelige gevolg, dat zich in 83% van de patiënten voordeed. Verder werd dit gemeld in 25% (Rogers, 1979) tot 46% (Parker, 1984) van de gevallen. Misselijkheid was de derde meest frequent gemelde bijwerking, met een frequentie van 35% (Rogers, 1979; Vella Briffa, 1978). Duizeligheid wordt vaak genoemd, maar gegevens over de frequentie (60%) werden gepresenteerd in slechts een studie (Berg, 1994). Een correlatie tussen de frequentie van de bijwerkingen en de frequentie van de behandeling kan niet worden bepaald op basis van de genoemde studies.

In studies over bad- PUVA worden erytheem en jeuk als de meest frequent voorkomende bijwerking vermeld (Collins, 1992; Cooper, 2000). Erytheem en jeuk komen veel minder vaak voor dan met orale PUVA; misselijkheid komt helemaal niet voor.

Erytheem is ook het meest voorkomende nadelige gevolg van crème- PUVA (Grundmann-Kollmann, 2004; Barth, 1978), maar het is vrij uitzonderlijk en komt voor in ongeveer 5% van de patiënten (Grundmann-Kollmann, 2004). Verder zijn er meldingen van blaarvorming (Grundmann-Kollmann, 2004; Barth, 1978). Bij goede oogbescherming is de kans op cataract waarschijnlijk niet toegenomen (Malanos, 2007).

#### 35 *Andere modaliteiten*

Orale PUVA bleek minder bijwerkingen te geven dan PUVB in twee studies, met minder meldingen van duizeligheid en misselijkheid (Khurshid, 2000), alsmede van erytheem (Gordon, 1999). De combinatie van 8-MOP bad- PUVA en 311 nm lichttherapie, evenals de combinatie van zoutwater bad en 311 nm lichttherapie, resulteerde in erytheem met blaren in 10% van de patiënten die met een van beide therapie-modaliteiten behandeld werden (Arnold, 2001).

#### *Veiligheid op lange termijn*

Als gevolg van de opnamecriteria voor deze richtlijn zijn niet alle gegevens over de veiligheid op lange termijn van de verschillende soorten van lichttherapie beschikbaar, echter de volgende opmerkingen zijn te maken; lange-termijn UVB lichttherapie resulteert in actinische schade en vroegtijdige veroudering van de huid. UVB licht is ook carcinogeen. Dierproeven hebben blijik gegeven van een kankerverwekkend effect, maar dit lijkt minder uitgesproken met smalspectrum therapie dan met breedspectrum UVB. De beschikbare gegevens over gebruik bij de mens zijn niet eenduidig, maar een grote cohortstudie van patiënten die ooit PUVA kregen toegediend toonde aan dat een totaal van 300 of 400 smal-en/of breedspectrum UVB behandelingen het risico op plaveiselcelcarcinoom verhoogt, maar in een veel mindere mate dan PUVA (circa 1/7). Daarentegen is het kankerverwekkende effect van orale PUVA therapie wel goed bekend. Het risico op het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinoom en basaalcelcarcinoom neemt toe naarmate het aantal behandelingen toeneemt. In de 'PUVA Follow Up Study' blijkt dat het risico op

5 plaveiselcelcarcinoom opmerkelijk begint te stijgen boven de 200 PUVA behandelingen. Bovendien neemt het verhoogde risico op plaveiselcelcarcinoom niet af na het stoppen van de PUVA behandeling (Nijsten, 2003). Recente data wijzen op een sterk verhoogd risico op non-melanoma huidkanker bij gebruik van PUVA én ciclosporine therapie voorafgaand aan een anti-TNF- $\alpha$  biological (Patel, 2009). Er is waarschijnlijk ook een verhoogde incidentie van melanoom bij gebruik op lange termijn (Stern, 2001). Daarnaast kunnen zich poikiloderma, PUVA lentiginos en keratosen ontwikkelen bij PUVA therapie.

*Voorkomen van bijwerkingen bij lichttherapie.*

10 Nauwkeurige klinische controle van patiënten is vereist gedurende lichttherapie. Let op UV erytheem door overdosis, fotoallergische en fototoxische effecten (zeker bij combinaties met medicatie) Er moet rekening gehouden worden met de vertraagde erytheemvorming bij PUVA behandeling, die niet beïnvloed wordt door symptomatische maatregelen zoals corticosteroiden.

15 Aangezien de ontwikkeling van cutane maligniteiten correleert met het cumulatieve aantal behandelingen, moet dat worden bewaakt. Dit kan worden bereikt met een zogenaamd UV-paspoort, waarin het totale aantal behandelingen en de doses duidelijk worden gedocumenteerd. Het is aanbevolen de levenslange cumulatieve UVA-dosis te beperken tot 1000 J/cm<sup>2</sup> (150-200 behandelingen). Resultaten van zwangerschappen bij vrouwen die behandeld werden met orale PUVA toonden geen specifiek risico. PUVA behandeling moet worden vermeden tijdens de zwangerschap (Stern, 1991).

20 Vrouwen die borstvoeding geven mogen geen orale PUVA behandeling krijgen, omdat psoralenen ook uitgescheiden worden in de melk.

<b>Zeer frequent</b>	Erytheem, jeuk, hyperpigmentatie Alleen orale PUVA: misselijkheid Alleen excimer laser: blaarvorming
<b>Frequent</b>	-
<b>Incidenteel</b>	Blaarvorming
<b>Zelden</b>	Orale PUVA: plaveiselcelcarcinoom, basaalcelcarcinoom
<b>Zeer zelden</b>	-

**Tabel 8: Overzicht van belangrijke bijwerkingen UVB en PUVA**

25

**Conclusies**

*UVB (breedspectrum)*

<b>Niveau 2</b>	Ongeveer driekwart van alle patiënten die werden behandeld met breedspectrum UVB bereiken ten minste een PASI 75 respons na vier tot twaalf weken (afhankelijk van het belichtingsschema) en “clearance” wordt in de meerheid van de gevallen bereikt.  <i>A2 Dover et al., 1989 B Coven et al., 1997; Orfanos et al., 1979; Petrozzi, 1983; Ramsay et al., 2000</i>
-----------------	--

30 *UVB (smalspectrum)*

<b>Niveau 2</b>	63% tot >75% van alle patiënten die werden behandeld bereikten ten minste een PASI 90 respons binnen 20 weken bij 2-3 maal per week belichting met smalspectrum UVB. Voor de PASI 75 gelden waarschijnlijk hogere responscijfers. Exacte gegevens zijn niet aan te geven omdat veel studies nog dateren van voor het “PASI tijdperk”.  <i>B Arnold et al., 2001; Gordon et al., 1999; Markham et al., 2003; Youssef et al., 2008</i>
-----------------	--

<b>Niveau 2</b>	Het is onduidelijk of lichtbehandeling > 3 maal per week een hogere effectiviteit en snellere werking biedt.
-----------------	--

	<i>B Coven et al., 1997; Grundmann-Kollmann et al., 2004; Leenutaphong et al., 2000</i>
--	---

<b>Niveau 2</b>	Het percentage patiënten dat een PASI 75, een PASI 90 of clearance heeft bereikt aan het einde van de lichtbehandeling is voor thuisbelichting minstens even hoog als voor poliklinische belichting.  <i>A2 Koek et al., 2009</i> <i>B Cameron, 2002</i>
<b>Niveau 2</b>	De totale cumulatieve dosis UVB licht aan het einde van de behandeling verschilt niet significant tussen thuisbelichting en poliklinische belichting. Ook het percentage bijwerkingen per belichting en het deel van de patiënten dat tijdens de behandeling minstens een keer een bepaalde bijwerking meemaakt, is voor beide behandelstrategieën hetzelfde.  <i>A2 Koek et al., 2009</i> <i>B Cameron, 2002</i>

#### UVB 308 nm

<b>Niveau 2</b>	Individuele plaques verdwijnen volledig (in 33-37%) of gedeeltelijk (ca. 70%) na 8-16 behandelingen met de excimer laser.  <i>B Hacker et al., 1992; Taibjee et al., 2005; Trehan et al., 2002; Goldinger et al., 2006</i> <i>C Feldman et al., 2002; Han, 2008</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de excimer lamp gelijkwaardige resultaten biedt als de excimer laser.  <i>B Kollner et al., 2005</i>
-----------------	---

5

#### PUVA oraal

<b>Niveau 2</b>	Met 2-4 maal per week behandeling met orale PUVA wordt een volledig verdwijnen van de huidafwijkingen bereikt bij 75 tot 90% van de behandelde na 12-16 weken.  <i>A2 Yones et al., 2006</i> <i>B Caca-Biljanovska et al., 2002; Barth et al., 1978; Berg et al., 1994; Buckley et al., 1995; Calzavara-Pinton et al., 1992; Collins et al., 1992; Cooper et al., 2000; Diette et al., 1984; Hanke et al., 1979; Khurshid et al., 2000; Kirby et al., 1999; Park et al., 1988; Parker et al., 1984; Parrish et al., 1974; Rogers et al., 1979; Vella Briffa et al., 1978; El-Mofly et al., 2008</i> <i>C Henseler et al., 1981</i>
-----------------	--

#### PUVA bad

<b>Niveau 2</b>	Bad- PUVA heeft een vergelijkbare werkzaamheid als orale PUVA bij een gelijke behandel frequentie.  <i>B Caca-Biljanovska et al., 2002; Barth et al., 1978; Berg et al., 1994; Buckley et al., 1995; Calzavara-Pinton et al., 1992; Collins et al., 1992; Cooper et al., 2000; Diette et al., 1984; Hanke et al., 1979; Khurshid et al., 2000; Kirby et al., 1999; Park et al., 1988; Parker et al., 1984; Parrish et al., 1974; Rogers et al., 1979; Vella Briffa et al., 1978; El-Mofly et al., 2008</i>
-----------------	--

10



## Retinoiden-PUVA/UVB

<b>Niveau 2</b>	Er is aangetoond dat combinatietherapie PUVA/acitretine of smalspectrum UVB/acitretine een verhoogde werkzaamheid heeft en dosissparend werkt wat betreft de cumulatieve UV dosis.  <i>B Saurat et al., 1988; Carlin et al., 2003; Lauharanta et al., 1989</i>
-----------------	--

### 5 **Overwegingen**

#### *Absolute contra-indicaties*

- Genetische defecten die een verhoogde lichtvergevoeligheid veroorzaken of een verhoogd risico geven op huidkanker, zoals xeroderma pigmentosum, Cockayne-syndroom, Syndroom van Bloom
- 10 - Lupus erythematosus
- Lichtgevoelige dermatitis
- Aanwezige cutane maligniteiten
- Behandeling met ciclosporine (Holzle, 2003) (ook te verwachten ciclosporine behandeling in de toekomst bij hogere cumulatieve UV dosis)

15

#### Voor PUVA:

- Zwangerschap of borstvoeding

#### *Relatieve contra-indicaties*

- 20 - Epilepsie
- Zwangerschap bij bad PUVA
- Onvermijdbare fotosensibiliserende geneesmiddelen
- Huidtype I
- Melanocytair dysplastische naevi
- 25 - Huidkanker in voorgeschiedenis
- Slechte therapietrouw
- Fysiek of emotioneel onvermogen om therapie te verdragen (hartfalen NYHA klasse III-IV, claustrofobie)
- De aanwezigheid van actinische schade
- 30 - Kinderen tot 18 jaar
- Hoog cumulatief aantal behandelingen, voor UVB: 400 behandeling, bij smalspectrum UVB is dit ongeveer 600-800 j/cm<sup>2</sup> en bij breedband UVB is dit ongeveer 120-180 j/cm<sup>2</sup>

35 Bovendien moeten de volgende relatieve contra-indicaties in acht genomen worden in geval van orale PUVA therapie

- Hoog cumulatief aantal behandelingen (1000 J/cm<sup>2</sup> of meer dan 150-200 behandelingen)
- Voorafgaande therapie met arseen of ioniserende straling
- Uitgesproken leverschade (Hölzle, 2003).

#### 40 *Geneesmiddeleninteracties*

Fototoxische of fotoallergische geneesmiddelen (tabel 9) kunnen leiden tot schadelijke effecten bij het gebruik van PUVA omdat de meeste geneesmiddelen een actiespectrum hebben in het UVA-bereik. Daarom moet voorafgaande aan de PUVA therapie de patiënt gevraagd worden naar het geneesmiddelen gebruik en waar mogelijk moet dit gestaakt worden.

45

Fototoxische geneesmiddelen	Fotoallergische geneesmiddelen
Tetracyclines	Tiaprofeenzuur
Phenothiazine	Promethazine
Griseofulvine	Chloorpromazine
Nalidixinezuur	Hydrochloorthiazide
Furosemide	Kinine
Amiodaron	para-Aminobenzoë zuur smeersels
Piroxicam	Ontsmettingsmiddelen (hexachlorofeen, anderen)
Tiaprofeenzuur	

Tabel 9: Lijst van fototoxische of fotoallergische drugs

## 5 *Gebruiksaanwijzing*

Dermatologen zijn in het algemeen goed getraind in het uitvoeren van lichttherapie, want het is een vereist onderdeel van de opleidingsprogramma's. Bij het uitvoeren van crème of bad PUVA therapie, moeten fotosensitizers op adequate wijze worden toegepast en het interval tussen toepassing en blootstelling aan licht constant worden gehouden om de effectiviteit te optimaliseren.

### Voor behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (het verdient aanbeveling dit vast te leggen middels PASI / BSA / PGA; artritis)
- Rekenschap geven van de impact van de aandoening op de kwaliteit van leven (bv. zoals door DLQI/Skindex-meting 29 of -17)
- Anamnese en het klinisch onderzoek (volledige huidonderzoek) moet gericht zijn op voorafgaande blootstelling, melanocytair naevi (vooral op dysplastische) en huidmaligniteiten
- Extra UV-blootstelling als gevolg van de recreatieve activiteiten moeten in de overwegingen worden betrokken
- Voor begin met orale PUVA therapie is het voorschrijven van een UVA-beschermende zonnebril verplicht .

### Tijdens de behandeling

- Lichamelijk onderzoek
- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Overweeg HRQoL (zoals DLQI/Skindex-29 of -17)
- De UV-doses moeten worden gedocumenteerd in nauwkeurige cumulatieve eenheden (of J/cm<sup>2</sup> mJ/cm<sup>2</sup>) en het aantal behandelingen
- Regelmatige navraag naar erytheem voor zorgvuldige dosisbepaling
- Medische dossiers moeten de therapeutische respons, ongewenste bijwerkingen en begeleidend behandelingen vermelden
- Bescherming van de ogen met UV-beschermende bril tijdens de behandeling is vereist en in geval van orale PUVA is het dragen van UV-beschermende bril gedurende 8 uur na medicatie inname gewenst
- Afdekken genitaliën indien er geen laesies zijn in dit gebied. Gelaat en andere delen van de huid afdekken waar geen laesies zijn indien gewenst (eventueel met adequate zonnebrandcrème). Indien een gebied ingesmeerd/ afgedekt wordt, dient iedere keer exact hetzelfde gebied afgeschermd te worden. Verschuiving van slechts 1 cm geeft verbrandingsreacties in het grensgebied ivm ongelijke UV gewinning.
- Zon vermijden of regelmatig gebruik van zonnebrandmiddelen is van essentieel belang

### Na behandeling

- Wanneer een behandelingskuur is voltooid, moet de cumulatieve UV-dosis en het aantal behandelingen worden geregistreerd
- Met name in het geval van patiënten met een hoog aantal behandelingen (200-250x PUVA), moet routine huidkanker onderzoek worden uitgevoerd voor het verdere leven van de patiënt

10

### *Overdosering/ maatregelen in geval van overdosering*

In het geval van lichttherapie, betekent een acute overdosering UV-erytheem, terwijl een chronische "overdosis" leidt tot vroegtijdige veroudering en een verhoogd risico van cutane maligniteiten. Als er sprake is van UV erytheem, moet de behandeling aangepast worden (zie doseringsschema). Daarnaast

15

kunnen symptomatische behandeling met koeling, bij pijn eventueel een NSAID, evenals systemische

antihistaminica of (lokale) corticosteroïden nodig zijn. PUVA erytheem reageert niet op corticosteroïden, dus bijzondere voorzichtigheid is geboden en met het vertraagde ontstaan van de reactie moet rekening worden gehouden; regimes met een mid-week break lijken gunstig (in Nederland tweemaal per week).

5

#### *Bijzondere overwegingen*

Omdat de ontwikkeling van cutane maligniteiten correleert met het cumulatieve aantal van de behandelingen moet dit aantal worden gecontroleerd. Dit kan worden bereikt met een zogenaamd UV-paspoort. Het is aanbevolen dat de cumulatieve levensduur UVA-dosis wordt beperkt tot 1000 J/cm<sup>2</sup> (150 – 200 behandelingen). Bovendien moet de patiënt worden geïnformeerd over dit mogelijke lange-termijn risico.

10

#### *Thuis-UVB*

Poliklinische lichtbehandeling is aanzienlijk meer belastend voor de patiënt dan UVB thuisbelichting, wat deels door een grotere tijdsinvestering en deels door andere aspecten verklaard blijkt te worden. Patiënten die thuis worden belicht zijn daarnaast minstens even tevreden over het behaalde resultaat en de snelheid van verbetering (Koek, 2009). Ook wordt thuisbelichting door patiënten significant vaker als excellent beoordeeld dan poliklinische lichttherapie en gaf 74-80% aan de eventuele wachttijd voor thuisbelichting geen probleem te vinden. Desgevraagd blijkt het overgrote merendeel van de patiënten thuisbelichting te prefereren boven poliklinische lichttherapie (Koek, 2009). Voor meer details hierover zie [bijlage 1](#). Daarnaast heeft een recent uitgevoerde economische evaluatie aangetoond dat UVB thuisbelichting in Nederland, ondanks de beperkte reisaftstanden, niet duurder is en bovendien kosteneffectief is in vergelijking met poliklinische lichttherapie (Koek, 2010).

15

20

Uit bovenstaande overwegingen blijkt dat de reisaftand tot het ziekenhuis of de onmogelijkheid om wekelijks meerdere malen de polikliniek te bezoeken lang niet meer de enige argumenten zijn om UVB thuisbelichting voor te schrijven.

25

### **Aanbevelingen**

Lichttherapie wordt aanbevolen als inductietherapie voor matige tot ernstige psoriasis vulgaris. Smalspectrum UVB wordt aanbevolen als eerste keuze; PUVA wordt aanbevolen in het geval dat UVB niet doeltreffend genoeg is.

8-MOP of methoxsaleen heeft de voorkeur voor PUVA behandeling. Dit middel wordt echter van de markt gehaald. De fabrikant geeft aan dat Oxsoralen (methoxsaleen capsules 10 mg) geïmporteerd kan worden door de apotheker met een levertijd van een week. Omdat Oxsoralen niet in Nederland is geregistreerd, is het niet opgenomen in het Geneesmiddel Vergoedings Systeem en wordt het in principe niet vergoed. In een situatie waarin een patiënt Oxsoralen voorgeschreven krijgt, zal de dermatoloog contact moeten opnemen met de zorgverzekeraar waar de patiënt is verzekerd en een vergoeding voor een niet-geregistreerd geneesmiddel moeten proberen te regelen.

30

Het gebruik van excimer lasers moet worden beperkt tot de gerichte behandeling van afzonderlijke therapieresistente psoriatische plaques.

Onderhoudstherapie met UV wordt sterk afgeraden daar het niet effectief blijkt te zijn door de optredende UV- gewinning en de kans op grotere UV schade. Het streven is het aantal kuren te beperken tot maximaal 2 per jaar.

Extra voorzichtigheid met UV therapie is geboden na of bij toekomstig gebruik van immunosuppressiva, ciclosporine in het bijzonder.

UVB belichting kan worden toegepast als (poli)klinische behandeling en als behandeling in de thuissituatie. Het is aan de dermatoloog, in samenspraak met de patiënt, welke behandeling de

**Literatuur**

- 5 - Altiner DD, Ilknur T, Fetil E, Gunes AT, Ozkan S. Comparison of weekly and daily incremental protocols of narrowband ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(9):1076-80.
- Arnold WP, van Andel P, de Hoop D, de Jong-Tieben L, Visser-van Andel MA. Comparison of the effect of narrow-band ultraviolet B in the treatment of psoriasis after salt-water baths and after 8-methoxypsoralen baths. *Br J Dermatol.* 2001 Aug;145(2):352-4.
- 10 - Asawanonda P, Anderson RR, Chang Y, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a dose-response study. *Arch Dermatol.* 2000 May;136(5):619-24.
- Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2006 June;54(6):1013-8.
- 15 - Barth J, Dietz O, Heilmann S, Kadner H, Kraensel H, Meffert H, et al. Photochemotherapy by 8-methoxypsoralen and UVA in psoriasis vulgaris - clinical experiences in 5 dermatological departments of GDR (author's transl). *Dermatol Monatsschr.* 1978 Jun;164(6):401-7.
- Berg M, Ros AM. Treatment of psoriasis with psoralens and ultraviolet A. A double-blind comparison of 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1994 Oct;10(5):217-20.
- 20 - Boer J. Smalspectrum-UVB-fototherapie voor psoriasis: een voorstel voor een nieuw MED- en huidtype-onafhankelijk behandelingsschema. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2006;16:429-334.
- Bonis B, Kemeny L, Dobozy A, Bor Z, Szabo G, Ignacz F. 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet.* 1997 Nov;350(9090):1522.
- 25 - Buckley DA, Healy E, Rogers SA. Comparison of twice-weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1995 Sep;133(3):417-22.
- Caca-Biljanovska NG, V'Lckova-Laskoska MT. Management of guttate and generalized psoriasis vulgaris: prospective randomized study. *Croat Med J.* 2002 Dec;43(6):707-12.
- Calzavara-Pinton P, Ortel B, Carlino A, Honigsmann H, De Panfilis GA. Reappraisal of the use of 5-methoxypsoralen in the therapy of psoriasis. *Exp Dermatol.* 1992 Jul;1(1):46-51.
- 30 - Calzavara-Pinton PG, Ortel B, Honigsmann H, Zane C, De Panfilis G. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology.* 1994;189(3):256-9
- Calzavara-Pinton P. Narrow band UVB (311 nm) phototherapy and PUVA photochemotherapy: a combination. *J Am Acad Dermatol.* 1998 May;38(5 Pt 1):687-90.
- 35 - Cameron HY. Taking treatment to the patient: Development of a home TL-01 ultraviolet B phototherapy service. *Br J Dermatol.* 2002;147(5):957-65.
- Carlin CS, Callis KP, Krueger GG. Efficacy of acitretin and commercial tanning bed therapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003 Apr;139(4):436-42.
- 40 - Collins P, Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1992 Oct;127(4):392-5.
- Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, Hunter JA. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000 Mar;25(2):111-4.
- 45 - Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol.* 1997 Dec;133(12):1514-22.
- Diette KM, Momtaz TK, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Psoralens and UVA and UV-B twice weekly for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1984 Sep;120(9):1169-73.
- Dover JS, McEvoy MT, Rosen CF, Arndt KA, Stern RS. Are topical corticosteroids useful in phototherapy for psoriasis? *J Am Acad Dermatol.* 1989 May;20(5 Pt 1):748-54.
- 50 - El-Mofty M, El Weshahy H, Youssef R, Abdel-Halim M, Mashaly H, El Hawary M. A comparative study of different treatment frequencies of psoralen and ultraviolet A in psoriatic patients with darker skin types (randomized-controlled study). *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine.* 2008; 24(1):38-42.
- 55 - Feldman SR, Mellen BG, Housman TS, Fitzpatrick RE, Geronemus RG, Friedman PM, et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jun;46(6):900-6.
- Frappaz A, Thivolet J. Calcipotriol in combination with PUVA: a randomized double blind placebo study in severe psoriasis. *Eur J Dermatol.* 1993;3:351-4.

- Goldinger SM, Dummer R, Schmid P, Vavricka MP, Burg G, Lauchli S. Excimer laser versus narrow-band UVB (311 nm) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2006;213(2):134-139.
- Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Nov; 41(5 Pt 1):728-32.
- Grundmann-Kollmann M, Ludwig R, Zollner TM, Ochsendorf F, Thaci D, Boehncke WH, et al. Narrowband UVB and cream psoralen-UVA combination therapy for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004 May;50(5):734-9.
- Hacker SM, Rasmussen JE. The effect of flash lamp-pulsed dye laser on psoriasis. *Arch Dermatol*. 1992 Jun;128(6):853-5.
- Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Diffey BL, Farr PM, Ferguson J, et al. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British photodermatology group. *Br J Dermatol* 2000;142:22-31.
- Han LS. Evaluation of 308-nm monochromatic excimer light in the treatment of psoriasis vulgaris and palmoplantar psoriasis. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine* 2008;24(5):2008.
- Hanke CW, Steck WD, Roenigk Jr. HH. Combination therapy for psoriasis. Psoralens plus long-wave ultraviolet radiation with betamethasone valerate. *Arch Dermatol*. 1979 Sep;115(9):1074-7.
- Henseler T, Wolff K, Honigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet*. 1981 Apr 18;1(8225):853-7.
- Hölzle E, Honigsmann H, Rocken M, Ghoreschi K, Lehmann P. Recommendations for phototherapy and photochemotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2003 Dec;1(12):985-97.
- Honigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Jun;26(4):343-50.
- Housman TS, Pearce DJ, Feldman SR. A maintenance protocol for psoriasis plaques cleared by the 308 nm excimer laser. *J Dermatolog Treat*. 2004 Apr;15(2):94-7.
- Katugampola GA, Rees AM, Lanigan SW. Laser treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1995 Dec;133(6):909-13.
- Kerkhof van de PCM, de Hoop D, de Korte J, Cobelens SA, Kuipers MV. Patient compliance and disease management in the treatment of psoriasis in the Netherlands. *Dermatology* 2000;200(4):292-8.
- Khurshid K, Haroon TS, Hussain I, Pal SS, Jahangir M, Zaman T. Psoralenultraviolet A therapy vs. psoralen-ultraviolet B therapy in the treatment of plaque-type psoriasis: our experience with fitzpatrick skin type IV. *Int J Dermatol*. 2000 Nov;39(11):865-7.
- Kirby B, Buckley DA, Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *Br J Dermatol*. 1999 Apr;140(4):661-6.
- Koek MBG. Home ultraviolet B phototherapy for psoriasis: Discrepancy between literature, guidelines, general opinions and actual use. Results of a literature review, a web search, and a questionnaire among dermatologists. *Br J Dermatol* 2006;154(4):701-11.
- Koek MB, Buskens E, van Weelden H, Steegmans PH, Bruijnzeel-Koomen CA, Sigurdsson V. Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomised controlled non-inferiority trial (PLUTO study). *BMJ* 2009;338:b1542.
- Koek MB, Sigurdsson V, van Weelden H, Steegmans PH, Bruijnzeel-Koomen CA, Buskens E. Cost effectiveness of home ultraviolet B phototherapy for psoriasis: economic evaluation of a randomised controlled trial (PLUTO study). *BMJ*. 2010 Apr 20;340:c1490.
- Kollner K, Wimmershoff MB, Hintz C, Landthaler M, Hohenleutner U. Comparison of the 308-nm excimer laser and a 308-nm excimer lamp with 311-nm narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2005 Apr;152(4):750-4.
- Lauharanta J, Geiger JM. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol*. 1989 Jul;12(1):107-12.
- Leenutaphong V, Nimkulrat P, Sudtim S. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000 Oct;16(5):202-6.
- Malanos D, Stern RS. Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: a 25-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug;57(2):231-7.
- Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003 Mar;139(3):325-8.
- Nijsten TE, Stern RS. *J Invest Dermatol*. 2003 Aug;121(2):252-8
- Orfanos CE, Steigleder GK, Pullmann H, Bloch PH. Oral retinoid and UVB radiation: a new, alternative treatment for psoriasis on an out-patient basis. *Acta Derm Venereol*. 1979;59(3):241-4.
- Ozdemir M, Engin B, Baysak I, Mevlitoglu I. A randomized comparison of acitretin narrow-band TL-01 photo-therapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(6):589-593.

- Park YK, Kim HJ, Koh YJ. Combination of photochemotherapy (PUVA) and ultraviolet B (UVB) in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 1988 Feb;15(1):68-71.
- Parker S, Coburn P, Lawrence C, Marks J, Shuster S. A randomized double-blind comparison of PUVA-etretinate and PUVA-placebo in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1984 Feb;110(2):215-20.
- Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med.* 1974 Dec 5;291(23):1207-11.
- Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Jun;60(6):1001-17.
- Petrozzi JW. Topical steroids and UV radiation in psoriasis. *Arch Dermatol.* 1983 Mar;119(3):207-10.
- Ramsay CA, Schwartz BE, Lawson D, Papp K, Bolduc A, Gilbert M. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. *Dermatology.* 2000;200(1):17-24.
- Rogers S, Marks J, Shuster S, Vella Briffa DV, Warin A, Greaves M. Comparison of photochemotherapy and dithranol in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Lancet.* 1979 Mar 3;1(8114):455-8.
- Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, Beani JC, Boulanger A, Claudy A, et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica.* 1988;177(4):218-24.
- Simpson GL, Yelverton CB, Rittenberg S, Feldman SR. Do utilization management controls for phototherapy increase the prescription of biologics? *J Dermatolog Treat.* 2006;17(6):359-61.
- Snellman E, Klimenko T, Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2004;84(2):132-7.
- Stern RS, Lange R. Outcomes of pregnancies among women and partners of men with a history of exposure to methoxsalen photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1991 Mar;127(3):347-50.
- Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 2001 May;44(5):755-61.
- Taibjee SM, Cheung ST, Laube S, Lanigan SW. Controlled study of excimer and pulsed dye lasers in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2005 Nov;153(5):960-6.
- Torras H, Aliaga A, Lopez-Estebarez JL, Hernandez I, Gardeazabal J, Quintanilla E, et al. A combination therapy of calcipotriol cream and PUVA reduces the UVA dose and improves the response of psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2004 Apr;15(2):98-103.
- Trehan M, Taylor CR. Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Nov;47(5):701-8.
- Vella Briffa D, Rogers S, Greaves MW, Marks J, Shuster S, Warin AP. A randomized, controlled clinical trial comparing photochemotherapy with dithranol in the initial treatment of chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 1978 Dec;3(4):339-47.
- Vloten van WA. Thuisbehandeling van psoriasis met ultraviolet B-straling. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1993;137(49):2525-6
- Yano K, Kadoya K, Kajiya K, Hong YK, Detmar M. Ultraviolet B irradiation of human skin induces an angiogenic switch that is mediated by upregulation of vascular endothelial growth factor and by downregulation of thrombospondin-1. *Br J Dermatol.* 2005 Jan;152(1):115-21.
- Yelverton CB, Kulkarni AS, Balkrishnan R, Feldman SR. Home ultraviolet B phototherapy: a cost-effective option for severe psoriasis. *Manag Care Interface.* 2006 Jan;19(1):33-6, 39.
- Yelverton CB, Yentzer BA, Clark A, Pearce DJ, Balkrishnan R, Camacho FT, et al. Home narrowband UV-B phototherapy in combination with low-dose acitretin in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol.* 2008 Sep;144(9):1224-5.
- Yentzer BA, Yelverton CB, Pearce DJ, Camacho FT, Makhzoumi Z, Clark A, et al. Adherence to acitretin and home narrowband ultraviolet B phototherapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Oct;59(4):577-81.
- Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JLM. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: Efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol.* 2006;142(7):836-842.
- Youssef RM, Mahgoub D, Mashaly HM, El-Nabarawy E, Samir N, El-Mofty M. Different narrowband UVB dosage regimens in dark skinned psoriatics: A preliminary study. *Photodermatol Photoimmunol and Photomed.* 24(5)(pp 256-259), 2008.

## SYSTEMISCHE THERAPIEEN

### 5 *Methotrexaat*

**Dr E. de Jong.**

#### Uitgangsvragen methotrexaat

10

- Wat is de effectiviteit van MTX (uitgedrukt in percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie ( $\geq 90\%$ ), het percentage met partiële remissie ( $\geq 75\%$ ) (en/of remissieduur en/of percentages verbetering uitgedrukt in PASI, 'global severity', 'body surface area') bij volwassen patiënten met het chronisch plaque type psoriasis.

15

- Wat zijn de bijwerkingen en wat is de veiligheid van MTX bij volwassen patiënten met het chronisch plaque type psoriasis?

#### Samenvatting

20

Van de 12 studies over de effectiviteit van methotrexaat monotherapie bij chronische plaque type psoriasis, voldeden in totaal acht studies aan de criteria voor inclusie in de richtlijn. Na 16 weken behandeling met methotrexaat, behaalde ongeveer 35-73% van de patiënten een reductie van 75% in de PASI score. Na 12 weken werd een PASI 75 behaald variërend van 35-67%. De recente studie van Akhyani et al. (2010) liet na 12 weken bij 73% van de patiënten een PASI 75 zien. De klinische ervaring met methotrexaat is veel groter dan de beschikbare documentatie in de literatuur. Klinische ervaring laat zien dat de effectiviteit van methotrexaat toeneemt bij een langere behandelduur. Daarom is methotrexaat vooral een effectieve therapeutische optie voor lange termijn behandeling. De toepassing wordt beperkt door ernstige bijwerkingen, zoals vooral hepatotoxiciteit, beenmergsuppressie, gastro-intestinale ulcera en zeer zelden ernstige idiosyncratische reacties. Echter, door goede patiëntselectie, goede patiëntinformatie, strikte monitoring, het gebruik van de laagste effectieve dosis en de toevoeging van foliumzuur, kan een acceptabel veiligheidsprofiel worden bereikt voor behandeling met methotrexaat.

30

Methotrexaat	
Registratie voor psoriasis.	1958
Aanbevolen controles voorafgaand aan start behandeling	Hb, leukocyten en leukocyten diff., trombocyten, leverenzymen, serum creatinine, urinesediment, zwangerschapstest, HBV/HCV, serum albumine, PIIINP indien beschikbaar, X-thorax indien aanwijzingen voor tbc in anamnese
Aanbevolen startdosering	5-10 mg per week
Aanbevolen onderhoudsdosering	5-22,5 mg per week (oraal, subcutaan, of intramusculair)
Klinisch significante respons te verwachten	na 4-12 weken
Responspercentage	PASI 75 in 35-73% van de patiënten na 16 weken
Absolute contra-indicaties (zie SmPC tekst)	Ernstige infecties, ernstige lever- of nieraandoeningen, aandoeningen van het beenmerg, kinderswangerschap, zwangerschap of borstvoeding, slechte longfunctie of pulmonale fibrose, alcoholabusus, immuundeficiënties, acuut ulcus pepticum, drugsgebruik.
Meest voorkomende bijwerkingen	$\geq 1/10$ stomatitis, dyspepsie, misselijkheid, verlies van eetlust. Verhoging van de transaminasen. $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ : orale ulcera, diarree. Exantheem,

<b>Methotrexaat</b>	
	erytheem, pruritus. Hoofdpijn, moeheid, slaperigheid. Interstitiële alveolitis of pneumonitis: Symptomen die duiden op potentieel zeer gevaarlijke letsel (interstitiële pneumonitis) zijn: droge, niet productieve hoest, benauwdheid en koorts. Leukopenie, anemie, trombopenie.
Geneesmiddelen interacties	Trimethoprim, probenecide, retinoïden, NSAIDs (zie verder 'medicamenteuze interacties')
Bijzondere overwegingen	Dosering een keer per week; overdosering kan leucocytopenie/pancytopenie geven en daardoor levensbedreigend zijn, anticonceptie tot 3 maanden na staken MTX.

**Tabel 1: overzichtstabel**

### **Introductie**

5 Methotrexaat wordt gebruikt voor de behandeling van psoriasis sinds 1958 (Edmundson, 1958) en wordt op grote schaal toegepast in Europa. In de dermatologie wordt methotrexaat altijd gegeven in een eenmaal per week dosering (of drie doses binnen 24 uur). Het wordt het meest frequent gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis, vooral wanneer er betrokkenheid van de gewrichten is of bij pustuleuze of erythrodermatische vormen (Smith, 2000) of bij de behandeling van  
10 andere chronische inflammatoire aandoeningen, zoals reumatoïde arthritis. Het middel is beschikbaar in alle Europese landen. De belangrijkste andere indicatie is cytostatische chemotherapie, echter met volledig andere doseringsschema's. Om de incidentie van bijwerkingen zo laag mogelijk te laten zijn en om de optimale therapeutische effectiviteit te bereiken zijn een gedetailleerde anamnese, lichamenlijk onderzoek en verschillende laboratoriumtesten geïndiceerd.

### **15 Werkingsmechanisme**

Methotrexaat remt competitief het enzym dihydrofolaat reductase en verschillende andere foliumzuurafhankelijke enzymen. Het belangrijkste effect van methotrexaat is de inhibitie van thymidylaat en purine synthese, wat resulteert in een verminderde synthese van DNA en RNA. Inhibitie van nucleïnezuursynthese in geactiveerde T- cellen en in keratinocyten wordt als het  
20 belangrijkste werkingsmechanisme beschouwd voor de antiproliferatieve en immunomodulerende effecten van methotrexaat, bij chronische plaque psoriasis. Methotrexaat komt de cel binnen via de "reduced folate carrier" en wordt snel gemodificeerd door de toevoeging van zes glutamaat groepen, hetgeen het farmacologisch actieve MTX-Glu vormt. Het remt enzymen die zijn betrokken bij de biosynthese van nucleotiden. Na orale toediening wordt de maximale serumconcentratie bereikt  
25 binnen 1 tot 2 uur. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 70%, maar kan variëren van 25% to 70%. Na intramusculaire toediening wordt de maximum serumconcentratie bereikt binnen 30 tot 60 minuten. Slechts een klein deel van methotrexaat wordt gemetaboliseerd en de belangrijkste eliminatieroute is via de nieren.

### **30 Doseringsschema**

Methotrexaat wordt eenmaal per week toegediend, oraal of parenteraal (intramusculair of subcutaan), voor de behandeling van chronische plaque type psoriasis. Bij de orale toediening is het mogelijk de wekelijkse dosering in een keer te nemen (tot maximaal 22,5 mg) of om te verdelen over 3 doses, die worden genomen met intervallen van telkens 12 uur in een totale periode van 24 uur. Het  
35 laatstgenoemde schema is ontwikkeld om de toxiciteit en bijwerkingen te reduceren (Weinstein, 1971), maar er is geen duidelijk bewijs dat dit tot een betere tolerantie leidt. Als initiële dosis wordt 5 tot 10 mg geadviseerd; vervolgens kan de dosis worden verhoogd, afhankelijk van de respons, tot 15 mg/week. Bij onvoldoende effect kan de dosering verder verhoogd worden tot 22.5 mg/week of overgegaan worden op subcutane toediening. Als de maximale dosis voor de behandeling van  
40 chronische plaque type psoriasis wordt 30 mg per week aangeraden. In de richtlijnwerkgroep is geen



consensus of een proefdosis met 2.5-5 mg gegeven moet worden in verband met eventuele idiosyncrasie. In de Europese richtlijn wordt dat niet geadviseerd.

#### *Aanbevelingen voor het schrijven van een recept*

5 Aangezien overdosering voorkomt (bv. dagelijkse dosering in plaats van wekelijks) en wanneer het voorkomt meestal een dodelijke afloop kent, wordt aangeraden de recepten voor methotrexaat zorgvuldig te schrijven. Alle decimalen van de voorgeschreven dosering moeten duidelijk worden opgeschreven. Ook moet duidelijk worden aangegeven dat het om een dosering eenmaal per week gaat. De Inspectie voor de Gezondheidszorg in Nederland geeft met klem aan tevens op het recept de

10 indicatie te vermelden voor methotrexaat. Patiënteninstructies moeten gegeven worden.  
Bij ouderen zou de eventuele testdosis verminderd moeten worden tot 2,5 mg, evenals bij patiënten met verminderde nierfunctie, aangezien bij hen makkelijker accumulatie van methotrexaat kan optreden. Methotrexaat is een zogenaamde slow-acting drug en het kan enkele weken duren voor de maximale klinische respons wordt bereikt bij een bepaalde dosis. De combinatie van methotrexaat met  
15 foliumzuur kan de bijwerkingen reduceren zonder duidelijk de effectiviteit negatief te beïnvloeden bij patiënten met reumatoïde artritis en bij patiënten met psoriasis (Duhra, 1993; Ortiz, 2000; van Ede, 2001).

#### **Effectiviteit**

20 In totaal twaalf studies voldeden aan de criteria voor inclusie in the richtlijn (Weinstein, 1971; Asawanonda, 2006; Heydendael, 2003; Morison, 1982; Nyfors, 1970; Paul, 1982; Flytstrom, 2008; Ranjan, 2007; Saurat, 2008; Gupta, 2007; Hroch, 2007; Akhyani, 2010). Methotrexaat monotherapie werd onderzocht in acht van deze studies, waarvan vier werden gegradeerd als mate van bewijs A2 (Flytstrom 2008; Ranjan 2007; Saurat 2008; Heydendael 2003), een als mate van bewijs B (Gupta, 2007) en drie studies werden beoordeeld als mate van bewijs C (Weinstein, 1971; Nyfors, 1970; Hroch, 2007). Andere studies naar de effectiviteit van methotrexaat, die werden uitgevoerd in de 60-er  
25 en 70-er jaren, voldeden vaak niet aan de huidige methodologische standaard.

#### **A2 studies**

30 In de studie van Heydendael et al. (2003) met 88 patiënten (A2), werd monotherapie met methotrexaat vergeleken met monotherapie met ciclosporine. Een PASI vermindering van 90% werd als uitkomstmaat gebruikt. De studie toonde aan dat een groter percentage patiënten behandeld met methotrexaat dan met ciclosporine een totale remissie bereikte (40% versus 33%). Echter wanneer de PASI reductie van 75% werd genomen, bleek ciclosporine een hogere effectiviteit te hebben, waarbij  
35 71% van de patiënten een partiële remissie bereikte vergeleken met 60% van de patiënten behandeld met methotrexaat. In 2008 werden deze resultaten bevestigd door Flytstrom et al., die 68 patiënten includeerden in een eveneens gerandomiseerde vergelijkende studie die methotrexaat en ciclosporine vergeleek. De PASI 75 na 12 weken bedroeg 58% in de methotrexaat groep versus 72% in de ciclosporinegroep. De studie van Saurat et al. uit 2007, vergeleek de effectiviteit van adalimumab met methotrexaat monotherapie en placebo bij 334 patiënten. Deze studie liet een PASI 75 bij 35,5% van  
40 de patiënten behandeld met methotrexaat na 16 weken zien, vergeleken met een PASI 75 bij 79,6% van de patiënten behandeld met adalimumab. Tevens werd een duidelijk snellere respons gezien op adalimumab dan op methotrexaat. Een nadeel van deze studie is het langzame opbouwschema voor methotrexaat.

45 De studie van Ranjan et al. (2007) vergeleek de effectiviteit van methotrexaat met de effectiviteit van hydroxyureum na 12 weken behandeling. In de methotrexaat groep bereikte 67% van de patiënten een PASI reductie van 75%, vergeleken met 13% van de patiënten behandeld met hydroxyureum. In 2010, verscheen een studie van Akhyani et al., met een grootte van 38 patiënten (A2), waarin monotherapie met methotrexaat vergeleken werd met monotherapie met mycofenolaatmofetil  
50 gedurende 12 weken, gevolgd door een follow-up van nogmaals 12 weken. Na 12 weken werd een PASI 75 bereikt door 73,3% van de patiënten in de methotrexaat groep versus 58,8% van de patiënten uit de groep die mycofenolaatmofetil gebruikte. PASI 90 werd bereikt door respectievelijk 26,7 % van de methotrexaat groep en 11,8 % van de mycofenolaatmofetil groep. De verschillen tussen beide groepen waren niet statistisch significant. Na 12 weken follow-up zonder methotrexaat dan wel

mycofenolaatmofetil, bedroeg de PASI 75 respons nog 53,3% (methotrexaat) versus 33,3% (mycofenolaatmofetil). Ook deze verschillen waren niet statistisch significant.

### **Niveau B en C studies**

5 Twee kleine studies van Nyfors et al. (1970) en Weinstein et al. (1971), geven weinig tot geen gedetailleerde data over het tijdstip waarop het succes van de behandeling werd gemeten en beide studies gebruikten geen PASI score. Nyfors et al. (1970) rapporteerden “clearing” van de huidlaesies bij 62% en een reductie van ten minste 50% bij 20% van een groep van 50 patiënten. De studie van Weinstein et al. (1971) liet een verbetering zien van ten minste 75% van de huidlaesies bij 77% van een groep van 25 patiënten. Gupta et al. (2007) onderzochten de effectiviteit van methotrexaat monotherapie versus methotrexaat gecombineerd met betamethason 3gram oraal eenmaal per week in een open gerandomiseerde studie. Clearance werd bereikt na 34 dagen gemiddeld voor methotrexaat monotherapie, versus 27 dagen voor de combinatie. Een studie van Hroch et al. uit 2007, liet een PASI 75 zien van methotrexaat monotherapie bij 47% van de patiënten ergens gedurende het behandeltraject van maximaal 110 dagen.

15

### **Bijwerkingen/ veiligheid**

De prevalentie en ernst van de bijwerkingen zijn afhankelijk van de dosis en het doseringsschema. Wanneer bijwerkingen optreden, moet de dosis worden verlaagd of de behandeling worden onderbroken en moeten maatregelen worden genomen, zoals het suppleren van folinezuur bij overdosering. De twee belangrijkste bijwerkingen geassocieerd met methotrexaat behandeling zijn beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit.

Het risico van leverfibrose of cirrose is beperkt wanneer goede screening en monitoring worden verricht. Alcoholconsumptie, obesitas, hepatitis en diabetes mellitus, veel voorkomend bij patiënten met ernstige psoriasis, vergroten het risico van hepatotoxiciteit. Het bepalen van het risico op ernstige leverschade door methotrexaat en de aanbevelingen voor screening verschillen. Deze variëren van regelmatige serum leverfunctietesten tot leverbiopsie op vastgestelde tijds- en doseringsintervallen. Leverbiopsie is tot nu toe de standaard voor het detecteren van leverfibrose en cirrose geweest. De incidentie van levercirrose is echter zeer laag. Bij 125 patiënten die gedurende een mediane periode van 228 weken werden behandeld met een gemiddelde cumulatieve dosis van 2113 mg. (180-20235 mg) werden in totaal 278 leverbiopten genomen. Hierbij bleek 2% van de leverbiopten een Roenigk graad IIIb op te leveren en nogmaals 2% een Roenigk graad IV, overeenkomend met respectievelijk matige/ernstige fibrose en cirrose (Berends, 2006). Tegenwoordig hebben echter de meeste Europese landen als alternatief het bepalen van procollageen type III N-terminal peptide (PIIINP) in serum omarmd. Waar mogelijk, zouden PIIINP metingen moeten worden gedaan voor de start van methotrexaat en daarna iedere 3 maanden. Bij patiënten met steeds normale PIIINP waarden is het erg onwaarschijnlijk dat er significante leverschade is en de leverbiopsie kan worden beperkt tot de kleine minderheid die bij herhaling verhoogde PIIINP waarden heeft (Chalmers, 2005). Zie voor de cut-off levels en beslisboom tabel 2.

30

35

40

45

50

Aangezien de kans op ernstige leverschade bij goed gecontroleerde patiënten die wekelijks een lage dosis methotrexaat gebruiken klein is, is het moeilijk de kosten en morbiditeit van herhaalde leverbiopten te verdedigen wanneer dit afgezet wordt tegen de lage opbrengst van significante leverpathologie. Echter, het interpreteren van individuele PIIINP waardes is niet altijd gemakkelijk, aangezien actieve artritis, roken en andere factoren kunnen leiden tot een toename van de PIIINP waarden. Ook factoren zoals leeftijd van de patiënt, ziekte-ernst en de effecten van co-medicatie moeten worden betrokken bij de beslissing om a) een leverbiopsie te verrichten, b) behandeling te stoppen, of c) voort te zetten ondanks verhoogde PIIINP waarden (Chalmers, 2005; Maurice, 2005; Zachariae, 2001). Bij een analyse van daily practice data van PIIINP metingen bij 211 patiënten (686 metingen), bleek dat bij 19 patiënten meerdere malen een verhoogd PIIINP werd gevonden. Van deze groep werden bij vijf patiënten leverbiopten verricht, allen met normale leverhistologie (Driessen, 2010). Dit bevestigt dat ernstige leverschade weinig voorkomt en dat het routinematig verrichten van leverbiopten verlaten zou kunnen worden. Andere alternatieven voor de leverbiopsie kunnen mogelijk in de toekomst worden gevormd door bijvoorbeeld een combinatie van de fibroscan en fibrotest (Berends, 2007).

<b>PIIINP (aminoterminaal propeptide van type III procollageen) bij psoriasis</b>
Normaalwaarden: 1.7- 4.2 microgram/liter Bij voorkeur 1 <sup>e</sup> meting voor start methotrexaat, daarna 1 x per 3 maanden. Verstorende variabelen: artritis, leeftijd < 18 jaar, scleroserende aandoeningen zoals sclerodermie, myeloproliferatieve aandoeningen, maligniteiten (mammaca., hepatocellulairca., ovariumca.), recent myocardinfarct
Na exclusie van verstorende variabelen onderneem actie bij: PIIINP waarde voor behandeling >8.0 mcg/L: consult MDL PIIINP > 4.2 mcg/L in tenminste 3 metingen in een periode van 12 maanden: consult MDL PIIINP > 8.0 mcg/L in 2 opeenvolgende metingen: consult MDL PIIINP > 10 mcg/L: stop voorlopig methotrexaat: consult MDL

**Tabel 2: Cut-off levels en beslisboom PIIINP waarden.**

5

Beenmergsuppressie ten gevolge van methotrexaat gebruik is de frequentste oorzaak van overlijden. Het voorlichten van patiënten over de vroege symptomen van pancytopenie (droge hoest, misselijkheid, koorts, dyspnoe, cyanose, stomatitis/orale symptomen en bloedingen) kan vroege detectie vergemakkelijken. Hypoalbuminemie en verminderde nierfunctie vergroten de kans op

10 bijwerkingen ten gevolge van methotrexaat. Speciale zorg voor de behandeling van geriatrische patiënten is van belang, aangezien bij hen meestal lager gedoseerd moet worden en de nierfunctie regelmatig gecontroleerd moet worden. Methotrexaat is absoluut gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, borstvoeding en zowel bij mannen als vrouwen met zwangerschapswens. De washout periode is drie maanden voor beiden.

15

<b>Zeer frequent</b>	Stomatitis, dyspepsie, misselijkheid, verlies van eetlust. Verhoging van de transaminasen.
<b>Frequent</b>	Orale ulcera, diarree. Interstitiële alveolitis of pneumonitis. Leukopenie, anemie, trombopenie.
<b>Incidenteel</b>	Koorts, rillingen, depressie, infecties
<b>Zelden</b>	Nefrotoxiciteit, leverfibrose en cirrhose
<b>Zeer zelden</b>	Interstitiële pneumonie, alveolitis

**Tabel 3: Overzicht van belangrijke bijwerkingen**

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Methotrexaat is effectief bij de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassenen. Tussen 60-65% van de psoriasis patiënten die behandeld werden met methotrexaat behaalden een PASI 75 respons op week 12-16 met 7,5 tot 22,5 mg MTX/week en 11-40% van de patiënten bereikten een PASI 90 respons (volledige remissie) in week 12-16 met 7,5 tot 22,5 mg MTX/week.  <i>A2 Flytstrom et al., 2008; Ranjan et al., 2007; Saurat et al., 2008; Heydendael et al., 2003</i>
-----------------	--

20

### Overwegingen

#### *Absolute contra-indicaties*

- Ernstige infecties
- Ernstige leverziekten
- 25 - Nierfalen
- Zwangerschapswens (man zowel als vrouw), zwangerschap, borstvoeding
- Alcohol abus

- Beenmergdysfunctie/haematologische afwijkingen
- Immunodeficiëntie
- Acuut ulcus pepticum
- Significant verminderde longfunctie
- Drugsgebruik

5

*Relatieve contra-indicaties*

- Nier- of leveraandoeningen
- Zeer hoge leeftijd
- Colitis ulcerosa
- Hepatitis B of C in de voorgeschiedenis
- Slechte compliance
- Gastritis
- Diabetes mellitus
- Maligniteiten in de voorgeschiedenis
- Decompensatio cordis
- Medicamenteuze interacties

10

15

*Medicamenteuze interacties*

20 Na absorptie bindt methotrexaat deels aan serumalbumine. Medicatie zoals salicylaten, sulphonamiden, diphenylhydantoïne en sommige antibiotica (bv. penicilline, tetracyclines, chlooramfenicol, trimethoprim), kunnen deze binding verminderen en vergroten daardoor het risico op methotrexaat toxiciteit. Tubulaire secretie wordt geremd door probenecide en voorzichtigheid is geboden wanneer dit gecombineerd wordt met methotrexaat. De combinatie met medicamenteuze therapieën met bekende nier- of lever toxiciteit, evenals alcohol, zouden moeten worden vermeden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tegelijkertijd azathioprine of retinoïden gebruiken. Sommige non-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) kunnen methotrexaatpiegels verhogen en daardoor ook de methotrexaat toxiciteit, vooral wanneer hoge doses methotrexaat worden gegeven. Daarom wordt geadviseerd om NSAIDs in te laten nemen op andere tijdstippen van de dag dan methotrexaat.

25

30

*Foliumzuur*

Er is bewijs dat de combinatie van methotrexaat en foliumzuur de bijwerkingen kan verminderen zonder de effectiviteit aan te tasten (Duhra, 1993; Ortiz, 2000; van Ede, 2001). Een systematische review van Prey en Paul uit 2008 heeft de effecten van suppletie van foliumzuur en folinezuur op methotrexaatbehandeling voor psoriasis en reumatoïde artritis beschreven. Zes gerandomiseerde studies werden geïncludeerd met een totaal van 648 patiënten (van Ede, 2001; Salim, 2006; Griffith, 2000; Weinblatt, 1993; Shiroky, 1993; Morgan, 1990). Een significante reductie (35,8%) van hepatische bijwerkingen werd gevonden. Er was geen effect op mucocutane danwel gastro-intestinale bijwerkingen, hoewel er een trend was ten gunste van de suppletie. Een effect op hematologische parameters kon niet worden vastgesteld vanwege de lage incidentie van deze bijwerkingen. Analyse van het effect van suppletie op de effectiviteit van de behandeling met methotrexaat was niet goed mogelijk, doordat de maten gebruikt voor ziekteactiviteit te veel verschilden in de studies. Chladek et al. beschreven in 2008 het effect van foliumzuursuppletie bij 20 patiënten met psoriasis in een open label twee-armige crossover studie van 32 weken. Hierin werd een minder snelle respons gezien op methotrexaat in de groep die tevens foliumzuur kreeg. In 2009 werden multinationale evidence-based aanbevelingen gepubliceerd betreffende het gebruik van methotrexaat bij reumatoïde artritis, waarbij een meta-analyse van vijf studies werd gepresenteerd. Hierbij werd aangetoond dat wanneer foliumzuur gesuppleerd werd bij behandeling met MTX, minder uitval werd gezien door 1) gastro-intestinale bijwerkingen en 2) leverafwijkingen, waarbij de effectiviteit van MTX niet verminderde (Visser, 2009).

35

40

45

50

Geneesmiddel	Soort interactie
Colchicine, ciclosporine, NSAIDs, penicilline, probenecid, salicylaten, sulfonamiden	Verminderde renale klaring van methotrexaat
Chlooramphenicol, co-trimoxazol, cytostatica, ethanol, NSAIDs, pyrimethamine, sulfonamiden	Toegenomen kans op beenmerg- en gastrointestinale toxiciteit
Barbituraten, co-trimoxazol, phenytoïne, probenecide, NSAIDs, sulfonamiden	Interactie met eiwitbinding in plasma
Ethanol, leflunomide, retinoïden, tetracyclinen	Toegenomen hepatotoxiciteit

**Tabel 4: lijst van belangrijkste geneesmiddelen met potentiële interacties**

5

### Gebruiksaanwijzing

#### Voor behandeling

- Anamnese en lichamelijk onderzoek
- Beoordeling ziekte-ernst, bij voorkeur door middel van PASI of PGA
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skindex-29 of -17 of VAS)
- Laboratoriumparameters (zie tabel 6)
- Anticonceptie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (starten na de menstruatie), anticonceptieve maatregelen bij mannen
- Indien afwijkingen bij leverscreening, verwijst de patiënt naar specialist voor verdere evaluatie
- Griepvaccinatie wordt aangeraden
- Indien aanwijzingen voor TBC bij anamnese; screenen (X-thorax).

#### Tijdens de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte-ernst, bij voorkeur door middel van PASI of PGA
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skindex-29 of -17 of VAS)
- Anamnese
- Lichamelijk onderzoek
- Controle van laboratorium parameters (zie tabel 6)
- Anticonceptieve maatregelen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en bij mannen
- Foliumzuur eenmaal per week ten minste 24 uur na methotrexaat\*
- Inname niet met melk, dit vermindert de opname van MTX

#### Na behandeling

- Vrouwen mogen niet zwanger worden en mannen mogen geen kinderen verwekken wanneer zij methotrexaat nemen, evenmin tot minimaal drie maanden na stoppen van methotrexaat.

#### **Tabel 5: Gebruiksaanwijzing en maatregelen.**

\* Doseringen variëren in de literatuur van 1 tot 5 mg per dag en van 1 mg tot 2.5-10 mg per week (Prey, 2009). Daarom vindt de richtlijnwerkgroep dat flexibiliteit in de dosering van foliumzuur mogelijk moet zijn, variërend van 1 mg foliumzuur per dag met uitzondering van de dag waarop methotrexaat ingenomen wordt, tot eenmaal per week 5 tot 10 mg, minimaal 24 uur na methotrexaat. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie geeft als richtlijn (2009) tenminste 5 mg per week tenminste 24 uur na inname van MTX voor te schrijven, aanbevolen wordt deze dosis te verdubbelen wanneer de MTX dosis 15 mg per week of meer is.

10

15

20

Parameter*	Vóór behandeling	Na de eerste week	Gedurende de eerste twee maanden 1 maal iedere 2 weken, daarna iedere 2 tot 3 maanden.
Bloedwaardes: Hb, leukocyten, differentiatie, thrombocyten, erythrocyten	x	x	x
Leverenzymen (ALAT, alkalisch fosfatase, gammaGT)	x	x	x
Serum creatinine	x	x	x
Urinesediment	x	x	x
Zwangerschapstest	x		
HBV / HCV	x		
Serum albumine**	x	x	x
PIIINP wanneer beschikbaar	x	Iedere 3 maanden***	

*Aanvullende specifieke testen kunnen noodzakelijk zijn afhankelijk van kliniek, risico's en expositie.*

**Tabel 6: laboratoriumcontroles**

\* Wanneer leukocyten <3.0, neutrofielen <1.0, thrombocyten <100, of lever enzymen >2x bovengrens baseline waardes, verminder de dosis of onderbreek de medicatie

5 \*\* In speciale gevallen (bv. bij verdenking hypoalbuminemie of bij patiënten die andere medicatie gebruiken met sterke binding aan serum albumine)

\*\*\* Leverbiopsie moet worden overwogen bij geselecteerde patiënten; bijvoorbeeld bij patiënten met blijvend abnormaal PIIINP (>4.2 mcg/l in ten minste drie metingen gemeten over een periode van 12 maanden)

*Overdosering/ maatregelen in geval van overdosering*

10 De klinische manifestaties van acute toxiciteit van methotrexaat overdosering zijn: beenmergsuppressie, mucosale ulcera (met name van de orale mucosa) en zelden, cutane necrolyse. De laatstgenoemde complicatie wordt ook af en toe gezien bij patiënten met zeer actieve, uitgebreide psoriasis wanneer de dosis methotrexaat te snel wordt opgehoogd. Relatieve overdosering wordt

15 meestal uitgelokt door factoren die interfereren met de renale uitscheiding van methotrexaat of door medicamenteuze interacties. Folinezuur is de via reductie gevormde, werkzame metaboliet van foliumzuur. Het maakt als deel van enzymen of als co-enzym de synthese van nucleïnezuren en eiwitten mogelijk na intracellulaire omzetting en kan daardoor de werking van methotrexaat omzeilen. Wanneer het interval tussen de toediening van methotrexaat en het geven van foliumzuur of folinezuur toeneemt, neemt de effectiviteit ervan als een antidotum voor hematologische toxiciteit af.

20 Maatregelen bij overdosering:

– Geef direct folinezuur (Calcium leucovorine) 20 mg (of 10 mg/m<sup>2</sup>) intraveneus of intramusculair.

Volgende doses moeten worden gegeven met intervallen van zes uur, parenteraal of oraal

– Indien mogelijk; meet serumspiegels van methotrexaat en pas de dosis folinezuur aan zoals aangegeven in het volgende schema:

25

Serum MTX (M)	Parenteraal folinezuurdosis eenmaal per 6 uur (mg)
5 x 10 <sup>-7</sup>	20
1 x 10 <sup>-6</sup>	100
2 x 10 <sup>-6</sup>	200
>2 x 10 <sup>-6</sup>	Verhoog proportioneel

**Tabel 7: Dosering folinezuur bij overdosering methotrexaat**

30

- Meet methotrexaat spiegels iedere 12 tot 24 uur
- Blijf folinezuur toedienen iedere zes uur tot de serumspiegel methotrexaat <8-10 M
- Indien methotrexaat spiegels niet beschikbaar zijn, moet de dosis folinezuur ten minste gelijk zijn aan of hoger dan die van methotrexaat, aangezien de twee medicamenten competitief zijn met betrekking tot transmembraneuze carrier sites om de cel binnen te komen. Wanneer folinezuur oraal wordt toegediend, moet de dosering een veelvoud van 15 mg zijn. Wanneer methotrexaatspiegels niet beschikbaar zijn, moet folinezuur gecontinueerd worden tot de bloedwaardes normale waardes hebben bereikt en de mucosale afwijkingen verdwenen zijn.

- 10 *Bijzondere overwegingen*  
 Alcoholconsumptie, obesitas, hepatitis en diabetes mellitus geven een verhoogd risico op hepatotoxiciteit. Speciale zorg voor de behandeling van geriatrische patiënten is van belang, aangezien bij hen meestal lager gedoseerd moet worden en de nierfunctie regelmatig gecontroleerd moet worden.

<b>Bijzonderheden</b>	
Classificatie histologie leverbiopt:	
Graad I:	Normaal
Graad II:	Afwijkingen, nog geen fibrose
Graad IIIA:	Fibrose, mild
Graad IIIB:	Fibrose, matig tot ernstig
Graad IV:	Cirroose
Beleid:	
Graad I en II:	MTX mag gecontinueerd worden
Graad IIIA:	idem, maar herhalen leverbiopt na 6 maanden
Graad IIIB en IV:	staken MTX

15 **Tabel 8: Roenigk graden en consequenties**

### **Aanbevelingen**

Methotrexaat wordt aanbevolen voor inductietherapie met 7,5- 22,5/week voor patiënten met matige tot ernstige chronische plaque type psoriasis. Methotrexaat is, door de langzame werking, minder geschikt voor korte inductietherapie dan voor lange termijn behandeling. Methotrexaat kan worden gebruikt om remissie te induceren bij volwassenen met matige tot ernstige chronische plaque type die niet voldoende kunnen worden behandeld met topische therapie en/of fotherapie.

Het verdient aanbeveling foliumzuur te suppleren met name om de hepatische bijwerkingen te verminderen. De dosering kan variëren van eenmaal daags 1 mg (met uitzondering van de dag van inname van methotrexaat) tot eenmaal per week 5-10 mg foliumzuur, met een interval tussen de MTX inname en start foliumzuur van tenminste 24 uur.

20

Het verdient aanbeveling mogelijke leverschade te bewaken door de geadviseerde bloedcontroles (leverenzymen, tabel 6) uit te voeren in combinatie met metingen van PIIINP, voor aanvang van MTX en daarna eenmaal per 3 maanden.

Het verdient aanbeveling dat PIIINP bepalingen beschikbaar komen voor alle dermatologen in Nederland, bij voorkeur met een interpretatie van de waardes en een advies. Dit zou in enkele ziekenhuizen in Nederland kunnen worden bewerkstelligd. Momenteel is deze bepaling mogelijk in het UMC St. Radboud te Nijmegen en het VUMC te Amsterdam.

Aangezien overdosering voorkomt (bv. dagelijkse dosering in plaats van wekelijks) en overdosering

meestal een dodelijke afloop kent, wordt aangeraden de recepten voor methotrexaat zorgvuldig te schrijven. Duidelijk moet worden aangegeven dat het om een dosering eenmaal per week gaat. De Inspectie voor de Gezondheidszorg in Nederland geeft met klem aan tevens op het recept de indicatie te vermelden voor methotrexaat. Patiënten moeten geattendeerd worden op de wekelijkse dosering.

Betrouwbare anticonceptie wordt vereist bij mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd wegens de mutagene potentie van methotrexaat.

## Referenties

- 5
- Akhyani M, Chams-Davatchi C, Hemami MR, Fateh S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil vs methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 Dec;24(12):1447-51.
  - Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jun;54 (6):1013-8.
  - 10
  - Berends MAM, Snoek J, de Jong EM, van de Kerkhof PCM, van Oijen MGH, Drenth JPH. Liver injury in long term methotrexate treatment is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(5):805-811.
  - Berends MAM, Snoek J, de Jong EMGJ, van Krieken JH, de Knegt RJ, van Oijen MGH, et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts presence and Fibroscan predicts absence of significant liver fibrosis. *Liver International* 2007;27(5):639-645.
  - 15
  - Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little R, Horan M, et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol*. 2005 Mar;152(3):444-50.
  - 20
  - Chladek J, Simkova M, Vaneckova J, Hroch M, Chladkova J, Martinkova J, et al. The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induction period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(4):347-355.
  - 25
  - Driessen RJB, van de kerkhof PCM de Jong EMGJ. Daily practice assessment of liver injury in patients with psoriasis on methotrexate. *Br J Dermatol* 2010;162:211-213.
  - Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Mar;28(3):466-9.
  - 30
  - Ede van AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2001 Jul;44(7):1515-24.
  - Edmundson WF, Guy WB. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *AMA Arch Derm*. 1958 Aug;78(2):200-3.
  - 35
  - Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant I-M. Methotrexate vs ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. *Br J Dermatol* 2008;158:116-121.
  - Griffith SM, Fisher J, Clarke S, Montgomery B, Jones PW, Saklatvala J, et al. Do patients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folic acid 5 mg daily need to continue folic acid supplements long term? *Rheumatology* 2000;39:1102-1109.
  - 40
  - Gupta R, Gupta S. Methotrexate-betamethasone weekly oral pulse in psoriasis. *J Dermatol Treat* 2007;18(5):291-294.
  - Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2003 Aug 14;349(7):658-65.
  - 45
  - Hroch M, Chladek J, Simkova M, Vaneckova J, Grim J, Martinkova J. A pilot study of pharmacokinetically guided dosing of oral methotrexate in the initial phase of psoriasis treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;22:19-24.
  - Maurice PD, Maddox AJ, Green CA, Tatnall F, Schofield JK, Stott DJ. Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen. *Br J Dermatol*. 2005 Mar;152(3):451-8.
  - 50



- Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Young PK, Austin JV, Krumdieck CL et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:9-18.
- 5 - Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate- PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1982 Jan;6(1):46-51.
- Nyfors A, Brodthagen H. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. *Dermatologica*. 1970;140(6):345-55.
- Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000951.
- 10 - Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Combined methotrexate-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1982 Dec;7(6):758-62.
- Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease:a systematic review. *Br J Dermatol* 2009;160:622-628.
- 15 - Ranjan N, Sharma NL, Shanker V, Mahajan VK, Tegta GR. Methotrexate versus hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis:a comparative study. *J Dermatol Treat* 2007;18(5):295-300.
- Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate:a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:1169-1174.
- 20 - Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558-566.
- Shiroky JB, Neville C, Esdaile JM, Choquette D, Zimmer M, Hazeltine M, et al. Low-dose methotrexate with leucovorin (folinic acid) in the management of rheumatoid arthritis. Results of a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1993;36:795-803.
- 25 - Smith KC. Systemic therapy of psoriasis using methotrexate. *Skin Therapy Lett*. 2000;6 (3):1-2;5.
- Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis:integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3<sup>E</sup> Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1086-1093.
- Weinblatt ME, Maier AL, Coblyn JS. Low dose leucovorin does not interfere with the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis:an 8 week randomized placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1993;20:950-952.
- 30 - Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol*. 1971 Jan;103(1):33-8.
- Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of amino-terminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis:a 10- year follow-up. *Br J Dermatol*. 2001 Jan;144(1):100-3.

40

45

50

55

## Ciclosporine

Dr. Ph.I. Spuls, Drs. M. de Groot

### 5 Uitgangsvragen ciclosporine

- Wat is de effectiviteit van ciclosporine (uitgedrukt in percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie ( $\geq 90\%$ ), het percentage met partiële remissie ( $\geq 75\%$ ) (en/of remissieduur en/of percentages verbetering uitgedrukt in PASI, 'global severity', 'body surface area', 'clearance') bij volwassen patiënten met het chronisch plaque type psoriasis?
- Wat zijn de bijwerkingen en wat is de veiligheid van ciclosporine bij volwassen patiënten met het chronisch plaque type psoriasis?

### 15 Samenvatting

Er werden 83 studies geëvalueerd met betrekking tot de werkzaamheid van ciclosporine monotherapie bij psoriasis. Hiervan voldeden er 21 aan de criteria voor opname in de richtlijn. Ciclosporine is een effectieve systemische therapie voor matige tot ernstige chronisch plaque psoriasis. Na een behandelduur van 12-16 weken bereikten ongeveer 50% van de patiënten met 3 mg/kg/dag een PASI 75 in de geïncludeerde A2 studies (niveau van bewijs 1) Bij de langetermijn-therapie, moeten de voor- en nadelen voor elke individuele patiënt zorgvuldig worden afgewogen (Nakayama, 1996). Bij gebruik van ciclosporine kunnen verschillende bijwerkingen optreden en kan er een verandering in de beschikbaarheid van ciclosporine of van co-medicatie optreden. Belangrijke bijwerkingen zijn: nefrotoxiciteit, hypertensie, maar ook het potentiële verhoogde langetermijn risico op maligniteiten.

Ciclosporine	
Registratie voor psoriasis	1993
Aanbevolen controles vooafgaand aan start behandeling	Hb, leuko's en leuko diff., trombo's, creatinine, ureum, urinezuur, leverenzymen (ALAT, ASAT), bilirubine, alkalische fosfatase, gamma GT, LDH, albumine, natrium, kalium, magnesium alleen bij spierkrampen, urinesediment, cholesterol / triglyceriden, zwangerschapstest, bloeddruk controle
Aanbevolen startdosering	2,5-3 (max. 5) mg/kg per dag (4-6 weken), bij geen verbetering stijgen naar 5mg/kg/dag.
Aanbevolen onderhoudsdosering	Dosisvermindering elke twee weken naar een onderhoudsdosering van 0,5-3 mg/kg /dag, in 2 dosis verspreid. In geval van een recidief, dosering verhogen. Maximale totale duur van de therapie: 2 jaar (EDF richtlijn, 2009)
Klinisch significante respons te verwachten	na 4 weken
Responspercentage	De respons is dosisafhankelijk, na 8-16 weken met 3 mg/kg per dag; PASI 75 in ongeveer 50% na 8 weken
Absolute contra-indicaties (zie SmPC tekst)	Voorafgaande ernstige bijwerkingen of overgevoeligheid voor ciclosporine, slechte nierfunctie; ernstige leveraandoeningen, ernstige hypertensie; ernstige infecties; maligniteiten (actueel of in voorgeschiedenis, in het bijzonder hematologische of cutane maligniteiten, met uitzondering van het basaalcelcarcinoom), gelijktijdige PUVA behandeling, gecontraïndiceerde comedatie, vaccinatie levende vaccins, jicht.

<b>Ciclosporine</b>	
Meest voorkomende bijwerkingen (zie SmPC tekst)	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$ : Nierinsufficiëntie (dosisafhankelijk), irreversibele nierschade (langdurige therapie), hypertensie; gingivahyperplasie, reversibele maag-darm klachten (dosisafhankelijk), tremor, vermoeidheid, hoofdpijn, branderig gevoel in handen en voeten, reversibel hyperlipidemieën (vooral in combinatie met systemische corticosteroiden), hypertrichose, gestoorde leverfuncties
Geneesmiddeleninteracties	Veel verschillende interacties; zie SmPC tekst en in de tekst onder geneesmiddeleninteracties
Bijzondere overwegingen	Verhoogd risico op lymfoproliferatieve ziekten bij transplantatiepatiënten. Verhoogd risico op plaveiselcelcarcinoom bij psoriasispatiënten na fotochemotherapie (Nijsten, 2002)

Tabel 1: overzichtstabel

### Introductie

5 Ciclosporine (oorspronkelijk omschreven als ciclosporine A) is een sterk waterafstotend, cyclisch polypeptide (vandaar het voorvoegsel "cyclo" of "ciclo") van 11 aminozuren wat werd ontdekt in de vroege jaren 70 in de sporen (vandaar het achtervoegsel "sporin") van de schimmel *Tolypocladium inflatum* Gams. Het werd het eerst geïntroduceerd in de transplantatiegeneeskunde. Gebaseerd op de ervaringen op dat gebied, werden de effecten van ciclosporine ook onderzocht in andere immuun-gemedieerde ziekten (Muller, 1979). Ciclosporine wordt sinds 1979 gebruikt voor behandeling van

10 chronische plaque type psoriasis en werd in 1993 goedgekeurd voor deze indicatie. De absorptie van ciclosporine in de oorspronkelijke bereiding, Sandimmune®, is traag, onvolledig, moeilijk te berekenen en afhankelijk van intestinale galzuurniveaus. Tegenwoordig wordt de microformulering (Sandimmune Optoral® of Neoral®) meestal gebruikt. Deze formulering heeft een meer consistente absorptie die minder afhankelijk is van galproductie, waardoor de dosis beter correleert met

15 bloedspiegels van ciclosporine (Koo, 1998). Ciclosporine wordt tegenwoordig vooral gebruikt als een kortetermijn-therapie voor twee tot vier maanden; behandelingskuren kunnen met tussenpozen worden herhaald. Minder vaak wordt het gebruikt voor continue, langdurige therapie. Het advies is het niet langer te geven dan voor een achtereenvolgende periode van twee jaar (EDF richtlijn, 2009).

### 20 Farmacokinetiek

Ciclosporine heeft een molecuulgewicht van 1,2 kDa, waardoor het de intacte huid niet kan penetreren en niet werkzaam is als lokaal therapeuticum bij chronische plaque psoriasis (Weinstein, 1989; Gilhar, 1988). Intralesionaal heeft ciclosporine een gunstig effect op psoriasis plaques (Powles, 1988; Powles, 1989) maar wordt in de praktijk niet of nauwelijks zo toegepast. Ongeveer twee uur na orale

25 toediening van de micro-emulsie formulering wordt de hoogste bloedspiegel bereikt. Individuele variatie hierin is relatief groot, maar minder dan met de oudere formuleringen. De beschikbaarheid van ciclosporine (piekconcentratie, klaring van orale ciclosporine) is afhankelijk van de activiteit van het intestinale transport eiwit P-glycoproteïne (P-gp) en van het metabolisme door CYP3A4 en CYP3A5 isoenzymen. De expressie van CYP3A, P-gp en de isoenzymen van CYP3A is afhankelijk van

30 genetisch polymorfisme, hetgeen invloed kan hebben op de individuele dosering. Het is van essentieel belang om te weten welke co-medicatie een patiënt gebruikt omdat interacties op het niveau van CYP3A isoenzymen of P-gp kunnen leiden tot een verhoging of een verlaging van ciclosporine plasmaspiegels. Dit resulteert in een verhoogde toxiciteit of een verminderde immunosuppressieve werking. Bij het gebruik van het generieke geneesmiddel ciclosporine, kan gemiddeld een 20% lagere

35 biologische beschikbaarheid verwacht worden. In individuele gevallen kan dit leiden tot onvoldoende werkzaamheid (Hest, 2004). Eliminatie gaat via de gal en urine.

### **Farmacodynamiek**

Een belangrijk mechanisme in de activatie van T-cellen is de nucleaire translocatie van factoren die leiden tot een verhoogde expressie van pro-inflammatoire factoren. Deze groep transcriptiefactoren omvat de nucleaire factoren van geactiveerde T-cellen (NFATs). Na activering via de T-cel-receptor, zorgt het enzym fosfolipase C voor het vrijkomen van inositol trifosfaat (IP3) uit de membraan receptor fosfolipiden, wat resulteert in een toename van de concentratie van intracellulair calcium. Na binding aan calmoduline, activeert calcium een calcineurine fosfatase, dat de defosforylatie katalyseert van NFAT, zodat NFATs transloceren in de celkern. Samen met andere transcriptie factoren kunnen zij aan de regelgevende segmenten van de verschillende genen binden en hun transcriptie induceren.

Ciclosporine bindt aan cyclophiline, een cytoplasmatische immunophiline; het ciclosporine-immunophiline complex remt fosfatase activiteit van het calcium-calmodulin-calcineurin complex en dus de translocatie van NFAT en latere NFAT afhankelijk cytokineproductie. Omdat het de productie remt van belangrijke immunologische boodschapper stoffen, met name in T-cellen, wordt ciclosporine beschouwd als een selectief immunosuppressivum. Het effect is omkeerbaar en het heeft geen myelotoxische of mutagene eigenschappen (Wong, 1993).

### **Doseringsschema**

De startdosering van ciclosporine is over het algemeen 2,5 tot 3 mg/kg per dag, hoewel in een vergelijkende studie niet kon worden aangetoond dat dosering op basis van gewicht (1,25 tot 5 mg/kg per dag) beter is dan dosering onafhankelijk van het gewicht (100 tot 300 mg per dag) (Thaci, 2002). De dagelijkse dosis wordt toegediend in twee doses, één in de ochtend en één in de avond. Patiënten bij wie een snelle werking gewenst is vanwege de ernst van psoriasis kunnen ook worden behandeld met een initiële dosis van 5 mg/kg per dag. Hoewel de hogere dosis leidt tot een snellere en betere klinische respons, is het ook geassocieerd met een hoger percentage bijwerkingen.

Na ongeveer vier weken treedt de klinische verbetering van de psoriasis in en de maximale respons wordt na ongeveer 8 tot 16 weken gezien. Als de effectiviteit onvoldoende is van de initiële therapie gedurende vier tot zes weken met een lage dosis (2,5 tot 3 mg/kg per dag), kan de dosis worden verhoogd tot 5 mg/kg per dag, mits de laboratoriumparameters en bloeddruk goed zijn. Als de reactie vier weken later nog onvoldoende is (< PASI 50), dan moet staken van de ciclosporine overwogen worden.

### **Inductie van remissie**

Na aanvang van een inductietherapie wordt de patiënt behandeld totdat de nagestreefde verbetering bereikt is. Bij ciclosporine duurt dit veelal 10 tot 16 weken, waarna de behandeling met ciclosporine kan worden gestaakt of afgebouwd. Sommige studies hebben aangetoond dat het recidiefpercentage (recidief gedefinieerd als een 50% afname van de bereikte verbetering) groter is en de periode tot recidief korter is, indien ciclosporine abrupt wordt gestaakt in plaats van langzaam afgebouwd wordt (Ho, 2001; Mahrle, 1995). Mogelijke afbouwschema's zijn: verlaging met 1 mg/kg per week gedurende vier weken, of een daling van 0,5 tot 1 mg/kg iedere twee weken. Met het langzame afbouwschema is in een studie met 30 patiënten een mediane tijd tot recidief van 119,5 dagen waargenomen na een eerste behandelduur van 12 weken (Elder, 1995).

### **Effectiviteit**

Totaal 19 studies voldeden aan de criteria voor opname in de richtlijn (Koo, 1998; Thaci, 2002; Mahrle, 1995; Elder, 1995; Ellis, 1991; Engst, 1989; Finzi, 1989; Finzi, 1993; Grossman, 1994; Higgins, 1989; Laburte, 1994; Levell, 1995; Meffert, 1997; Reitamo, 2001; Heydendael, 2003; Abe, 2007; Gisondi, 2008; Ozden, 2008; Chaidemenos, 2007). Studies met combinatiebehandelingen werden niet geïncludeerd (Franchi, 2004; Petzelbauer, 1990). Ciclosporine monotherapie werd onderzocht, gebaseerd op vier publicaties met een mate van bewijs A2 (Koo, 1998; Ellis, 1991; Heydendael, 2003; Gisondi, 2008), twaalf met een mate van bewijs B (Thaci, 2002; Mahrle, 1995; Elder, 1995; Engst, 1989; Finzi, 1993; Grossman, 1994; Laburte, 1994; Levell, 1995; Meffert, 1997; Reitamo, 2001; Ozden, 2008; Chaidemenos, 2007) en drie met een mate van bewijs C (Finzi, 1989; Higgins, 1989; Abe, 2007). Dit resulteert in een niveau van bewijs van 1. Deze studies onderzochten

zowel Sandimmune ® en Sandimmune Optoral (Neoral ®). De meerderheid van de opgenomen studies toonden een klinisch relevante respons vier tot zes weken na de start van de therapie.

5 In een studie van Ellis et al. (A2) met 85 patiënten werd een complete remissie ("clear" of "extensive clearing") waargenomen na acht weken bij 65% van de patiënten die werden behandeld met 5 mg/kg per dag en bij 36% van de patiënten die werden behandeld met 3 mg/kg per dag (Ellis, 1991). In een studie van Koo et al. (1998) (A2) met 309 patiënten, werd een PASI 75 na acht weken behandeling met 2,5 tot 5 mg/kg Neoral® per dag bij 51,1% van de patiënten gezien en bij 87,3% na 16 weken. In een vergelijkende studie van Heydendael et al. (2003) (A2) met 15 tot 22,5 mg methotrexaat (MTX) per week werd bij in totaal 30/88 (40%) van MTX patiënten een complete remissie gezien, met 3 tot 5 mg/kg per dag ciclosporine bij 33% van de ciclosporine patiënten. Gedeeltelijke remissies werden 10 gezien bij 60% van de MTX patiënten en 71% van de ciclosporine patiënten na 16 weken. Echter, de gemiddelde initiële PASI van 14 was lager dan in de meeste andere studies (meestal >20). In de studie van Gisondi et al. (2008) (A2) werden 61 patiënten behandeld met of zonder caloriearm dieet en werd in 61% respectievelijk 20% een PASI 75 gezien, gemiddeld PASI 75 40%.

15 In de 12 studies met mate van bewijs B, kregen totaal 1.197 patiënten doseringen van 2,5 tot 5 mg/kg per dag met zonodig een dosisverhoging tot remissie, gevolgd door een vermindering van de dosis, gedurende een periode van 12 tot 24 weken (Thaci, 2002; Mahrle, 1995; Elder, 1995; Engst, 1989; Finzi, 1993; Grossman, 1994; Laburte, 1994; Levell, 1995; Meffert, 1997; Reitamo, 2001; Ozden, 2008; Chaidemenos, 2007).

20 In hun studie van 12 patiënten, zien Engst en Huber (1989) (B) een complete remissie (PASI 90) bij 33,3% en een gedeeltelijke remissie (PASI 75) in 50% van de patiënten na vier weken 5 mg/kg/dag. In een grote studie van Laburte et al. (1994) (B) met 251 patiënten, werd een gedeeltelijke remissie (PASI 50) waargenomen na 12 weken in 47,9% van de patiënten die behandeld werden met 2,5 mg/kg per dag en in 88,6% van de patiënten die behandeld werden met 5 mg/kg per dag. In de andere studies, 25 werd complete remissie waargenomen bij 20% tot 88% van de patiënten na 8 tot 16 weken en gedeeltelijke remissies bij 30% tot 100% van de patiënten.

In een acht-armige vergelijkende studie van Reitamo et al. (2001) (B) met sirolimus, werd gedeeltelijke remissie waargenomen na acht weken in 5 van de 19 (26%) patiënten die behandeld 30 werden met ciclosporine 1,25 mg/kg per dag en in 10 van 15 (67%) patiënten behandeld met 5 mg/kg per dag. In twee oudere studies van Finzi et al. (1993) (C) en Higgins et al. (1989) (C), werden totaal 30 patiënten behandeld met ciclosporine 3 tot 5 mg/kg per dag gedurende 9 tot 12 weken. In de open-label studie van Finzi et al. (1989), werd gedeeltelijke remissie waargenomen na 3 weken bij 92,3% van 13 patiënten. In een studie van Grossman et al. (1994) (C), bereikten 4 van 34 (12%) patiënten die 35 behandeld werden met 2 mg/kg per dag volledige remissie na zes weken.

In de 19 opgenomen studies over inductietherapie werd in vijf studies informatie verzameld over het optreden van recidieven ("relapse rate") na het stoppen van de behandeling. Hieruit blijkt dat er een relapse is van 50% tot 60% na zes maanden en 70% na acht maanden (Thaci, 2002; Finzi, 1989; Finzi, 40 1993; Higgins, 1989; Levell, 1995). Er waren geen meldingen van tachyphylaxie of rebound-verschijnselen in de klinische studies over inductietherapie. In ongeveer een derde van de patiënten kan een klinische verslechtering verwacht worden drie tot vier weken na het einde van inductietherapie, afhankelijk van de vraag of de therapie geleidelijk wordt verlaagd of abrupt gestopt. Drie maanden na einde van de behandeling is gemiddeld nog ongeveer 50% van de initiële klinische 45 verbetering aanwezig.

### **Bijwerkingen/ veiligheid**

In de geïncludeerde studies werden nadelige gevolgen van ciclosporine voornamelijk bij korte termijn therapie gerapporteerd. Bijwerkingen bleken dosisafhankelijk (Ellis, 1991). De meest frequent 50 gemelde nadelige effecten zijn:

Nieren/ bloeddruk

- Verhoging van het serum creatinine (gemiddeld 5% tot 30% voor de hele groep) (bij maximaal 20% van de gebruikers verhogingen van creatinine van meer dan 30%)
- Verminderde creatinineklaring (gemiddeld tot 20%)
- Verhoogd serum ureum bij 50% van de patiënten
- Verhoogd urinezuur bij 5% van de patiënten
- Verlaagd magnesium (gemiddeld 5% tot 15%)
- Arteriële hypertensie bij 2% tot 15% van de patiënten

10 Lever/ maagdarmkanaal

- Gastro-intestinale symptomen (misselijkheid, diarree, flatus bij 10% tot 30% van de patiënten)
- Verhoogd bilirubine bij 10% tot 80% van de patiënten
- Verhoogde transglutaminasen bij maximaal 30% van de patiënten
- Gingivahyperplasie bij maximaal 15% van de patiënten

15

Ander bijwerkingen

- Paresthesieën bij maximaal 40% van de patiënten
- Spierpijn bij 10% tot 40% van de patiënten
- Hoofdpijn bij 10% tot 30% van de patiënten
- Tremor bij 2% tot 20% van de patiënten
- Hypertrichosis bij <5% van de patiënten

Schadelijke effecten van ciclosporine behandeling worden veelvuldig gezien bij langetermijn behandeling. In een gerandomiseerde studie met 251 patiënten die ciclosporine 2,5 mg of 5 mg/kg per dag voor maximaal 21 maanden gebruikten, werden bijwerkingen waargenomen bij 54% van de patiënten. 8% van deze bijwerkingen werd als ernstig beschouwd (Laburte, 1994). In ongeveer een vijfde van de patiënten (18%), werd ciclosporine stopgezet als gevolg van bijwerkingen. De behandeling werd gestaakt als gevolg van een > 30% toename van het serum creatinine in 24 patiënten (10% van het totaal aantal patiënten) en als gevolg van arteriële hypertensie bij 6% van de patiënten. De arteriële hypertensie is niet afhankelijk van de dosering. Bij ciclosporine gebruik treedt op de lange termijn de > 30% toename van het serum creatinine op bij 46% van de patiënten (in vergelijking met 20% in de korte termijn studies) (Ho, 2001). Zoals blijkt uit een lange-termijn studie met 220 patiënten, is de incidentie van bijwerkingen gecorreleerd met de dosering, de duur van de behandeling, leeftijd, diastolische bloeddruk en serum creatinine (Grossman, 1996).

Zeer frequent	Geen
<b>Frequent</b>	Nierinsufficiëntie (dosisafhankelijk), irreversibele nierschade (langdurige therapie), hypertensie; gingivahyperplasie, reversibele maag-darm klachten (dosisafhankelijk), tremor, vermoeidheid, hoofdpijn, branderig gevoel in handen en voeten, reversibel hyperlipidemieën (vooral in combinatie met systemische corticosteroiden), hypertrichose, gestoorde leverfuncties
<b>Incidenteel</b>	Epileptisch insult, gastro-intestinale ulcera, gewichtstoename, hyperglykemie, hyperuricaemia, hyperkaliemie, hypomagnesiëmie, acne, anemie
<b>Zelden</b>	Ischemische hartziekten, pancreatitis, motorische polyneuropathie, verminderd gezichtsvermogen, verminderd gehoor, centrale ataxie, myopathie, erytheem, jeuk, leukopenie, trombocytopenie
<b>Zeer zelden</b>	Microangiopathische hemolytische anemie, hemolytisch uremisch syndroom, colitis (geïsoleerde gevallen), papiloedeem (geïsoleerde gevallen), idiopathische intracraniale hypertensie (geïsoleerde gevallen)

Tabel 2: Overzicht van belangrijke bijwerkingen

### *Maligniteiten*

Net zoals andere immunosuppressieve therapieën verhoogt ciclosporine het risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, met name van de huid. De incidentie van maligniteiten lijkt vooral afhankelijk van de mate en de duur van immunosuppressie en van andere voorgaande of gelijktijdige UV belasting en toegepaste behandelingen, zoals fotochemotherapie of methotrexaat. Voorafgaand aan behandeling en na langdurige behandeling met ciclosporine moeten patiënten gecontroleerd worden op huidmaligniteiten. Een verhoogd risico op huidkanker, vooral op plaveiselcelcarcinomen, is waargenomen bij patiënten met chronische plaque psoriasis die langdurig fotochemotherapie hebben gehad, vooral als ze een hoge cumulatieve doses van PUVA > 1000 J/cm<sup>2</sup> of 150 -200 behandelingen hebben gehad. In één studie waarbij patiënten vooraf behandeld zijn met PUVA is het risico op plaveiselcelcarcinomen zeven keer groter na het eerste ciclosporine gebruik dan in de voorgaande 5 jaar (d.w.z. vóór de behandeling ciclosporine) na correctie voor PUVA- en methotrexaatexpositie (Narcil, 2001). In dit cohort bleek ieder gebruik van ciclosporine geassocieerd met een drievoudige toename van plaveiselcelcarcinomen, namelijk vergelijkbaar met die van ten minste 200 PUVA behandelingen. In een andere cohortstudie over een periode van vijf jaar (gemiddelde duur van ciclosporine behandeling 1,9 jaar), was de incidentie van maligniteiten dubbel zo hoog als in de algemene bevolking (Paul, 2003). Dit was toe te schrijven aan een zes keer grotere kans op huidkanker, het merendeel van de gevallen plaveiselcelcarcinomen. In deze studies werden significante effecten op de incidentie van non-melanoma huidkanker gerelateerd aan de duur van de behandeling met ciclosporine en eerdere therapie met PUVA, methotrexaat, of andere immunosuppressieve agentia. Omdat plaveiselcelcarcinomen lastig te diagnosticeren kunnen zijn in geval van actieve psoriasis, dient de drempel voor het afnemen van histologisch onderzoek lager te liggen dan bij andere groepen patiënten. Case reports geven aan dat behandeling met acitretine bij psoriasispatiënten met meerdere plaveiselcelcarcinomen als gevolg van immunosuppressieve therapie, bijvoorbeeld na ciclosporine, een gunstig effect kan hebben (Agnew, 2003; van de Kerkhof, 1998). Bij sommige psoriasispatiënten die behandeld werden met ciclosporine ontstonden benigne lymfoproliferatieve veranderingen of B- en T-cel lymfomen, die echter weer verdwenen wanneer het geneesmiddel onmiddellijk werd stopgezet. In de literatuur zijn er tenminste 20 case reports van maligniteiten bij ciclosporine-behandelde patiënten met het chronische plaque type psoriasis. Hierbij worden tenminste zeven gevallen met nodulaire of cutane lymfomen en enkele gevallen met HPV-geassocieerde carcinomen gezien.

### *Infecties*

Net als andere immunosuppressieve behandelingen verhoogt ciclosporine het risico op verschillende bacteriële, parasitaire, virale en schimmelinfecties, als ook het risico op besmetting met opportunistische pathogenen. In het algemeen speelt dit verhoogde risico op infecties slechts een ondergeschikte rol bij de behandeling van chronische plaque psoriasis met ciclosporine. Infecties verdienen speciale aandacht als mogelijke uitlokkende factor voor een relaps. Patiënten bij wie een verergering van psoriasis waarschijnlijk het gevolg van een infectie is, moeten in de eerste plaats behandeld worden met een gerichte anti-infectieuze behandeling, gevolgd door een afweging of ciclosporine nog de geëigende therapie is.

### *Zwangerschap/ borstvoeding*

Er is beperkte ervaring beschikbaar over de veiligheid van het toedienen van ciclosporine aan zwangere vrouwen. Er zijn geen aanwijzingen voor teratogeniciteit. Ciclosporine is niet teratogeen gebleken bij proefdieren. Ciclosporine kan de werkzaamheid van progesteron-bevattende contraceptiva verminderen. Na een negatieve zwangerschapstest en bij een betrouwbare vorm van anticonceptie kunnen patiënten in de vruchtbare leeftijd starten met ciclosporine. Ervaringen bij solide orgaantransplantatie patiënten geven aan dat ciclosporine de kans verhoogt op zwangerschap-specifieke complicaties, zoals pre-eclampsie en vroeggeboorte met een lager geboortegewicht. Echter, er zijn aanwijzingen dat ciclosporine geen invloed heeft op de zwangerschap als het ingenomen wordt aan het begin van de zwangerschap. Bij patiënten met chronische plaque psoriasis bij wie een zwangerschap optreedt, dient, indien mogelijk, ciclosporine te worden stopgezet en moet samen met de patiënt een nieuwe afweging volgen

over de voor- en nadelen van het gebruik van ciclosporine. Indien noodzakelijk, kan ciclosporine behandeling voortgezet worden met een zorgvuldige follow-up. Ciclosporine kan overgaan in de moedermelk. Borstvoeding wordt bij gebruik van ciclosporine daarom ontraden. Mogelijk speelt hierbij ook een rol dat ciclosporine capsules 12,7% alcohol bevatten. Mogelijk is er een effect op de spermatogenese.

#### *Ciclosporine bij oudere patiënten*

Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van ciclosporine bij ouderen. Het risico op het ontwikkelen van nierinsufficiëntie boven de leeftijd van 50 jaar stijgt echter sterk. Om deze reden, moet goed gelet worden op het laboratoriumonderzoek. Specifieke aandacht moet worden gegeven in deze leeftijdsgroep aan het voorkomen van (UV-gerelateerd) huidtumoren.

#### *Maatregelen in geval van bijwerkingen*

De schadelijke effecten van ciclosporine therapie zijn in het algemeen dosisafhankelijk en reageren op dosis-reductie. Bijzondere maatregelen worden aanbevolen ten aanzien van een aantal bijwerkingen. Bij een toename van het serumcreatinine van 30% of meer ten opzichte van de gemiddelde uitgangswaarde moet de vochtinname worden gecontroleerd. Als het serumcreatinine stijgt met 30% tot 50% (zelfs indien binnen de normale grenzen), dient de dosis van ciclosporine met tenminste 25% worden verlaagd en wordt nogmaals controle binnen 30 dagen aanbevolen. Als er dan nog steeds een toename in creatinine van 30% is, moet ciclosporine worden gestaakt. Als een 50% of meer toename van serum creatinine optreedt, moet de ciclosporine dosis worden verlaagd met tenminste 50%. In deze gevallen moeten patiënten opnieuw worden onderzocht binnen 30 dagen. Als de creatininespiegel dan nog steeds >30% boven de uitgangswaarde is, moet ciclosporine worden gestaakt.

Als er hypertensie ontstaat (systolische 160 mm Hg of diastolische 90 mmHg in twee opeenvolgende metingen), moet gestart worden met antihypertensieve therapie of moet een bestaande antihypertensieve therapie worden geïntensiveerd. Er kan gebruik gemaakt worden van calciumantagonisten, zoals amlodipine (5 tot 10 mg per dag), nifedipine (cave: gingivahyperplasie) of isradipine (2,5 tot 5 mg per dag). Diverse calciumantagonisten kunnen echter ciclosporine bloedspiegels verhogen. Dit is het geval voor diltiazem, nicardipine en verapamil. Bèta-blokkers kunnen psoriasis verergeren of induceren en zijn daarom relatief gecontraïndiceerd. Behandeling met ACE-remmers (sommige kunnen ook psoriasis uitlokken of verergeren) of ATII receptor antagonisten verhogen het risico op het ontstaan van een hyperkaliëmie. Indien er, ondanks antihypertensiva, hypertensie blijft bestaan, moet de ciclosporine dosering verlaagd worden met 25%. Als dit niet leidt tot een normalisering van de bloeddruk, moet de behandeling met ciclosporine worden gestaakt. Overwogen kan worden om eerst met de huisarts en/of internist te overleggen of de hypertensie beter behandeld kan worden.

Veranderingen in het serum kalium en magnesium niveau zijn waargenomen in het bijzonder bij patiënten met uitgesproken nierinsufficiëntie.

Convulsies kunnen optreden als gevolg van magnesiumtekort. Hypomagnesiëmie moet dan worden behandeld met magnesiumsupplementen. Een gebruikelijke begindosis is 200 mg magnesium per dag, maar zonodig kan dit worden verhoogd. Er zijn geen verdere maatregelen nodig als er geen neurologische stoornissen zijn in verband met een verminderde magnesiumspiegel én de ciclosporine goed getolereerd wordt en effectief is.

Als er een hyperkaliëmie optreedt, dan wordt een kaliumarm dieet en voldoende vochtinname (2-3 L per dag) aanbevolen. Als het kalium niet voldoende daalt moet de ciclosporine dosis worden verlaagd met 25% en zonodig gestopt. In geval van hyperkaliëmie bestaat het risico op het optreden van een aritmie met de mogelijke noodzaak voor acute interventie.

De ciclosporine dosis dient verlaagd te worden bij hypokaliëmie. Indien dit onvoldoende effect heeft, is het raadzaam ciclosporine te staken.

In geval van een hyperurikemie wordt een purinearm dieet aanbevolen tesamen met voldoende intake van vloeistof (2-3 L per dag). Als er sprake is van een gebrek aan verbetering en de situatie lijkt bedreigend te zijn voor de patiënt, moet de dosering worden verlaagd met 25%. Als er geen verbetering wordt bereikt moet de medicatie worden gestaakt. Met betrekking tot co-medicatie met allopurinol, verwijzen wij u naar het hoofdstuk geneesmiddelinteracties.



- Bij een verhoging van transaminasen of totaal bilirubine van meer dan tweemaal de bovenwaarde van de normaalwaarde, wordt een verlaging van de ciclosporinedosis met 25% aanbevolen, gevolgd door een hernieuwde bepaling binnen 30 dagen. Als de laboratoriumwaarden blijven afwijken, moet ciclosporine worden gestaakt.
- Als er een stijging optreedt van de bloedlipiden (nuchtere waarden voor cholesterol en/of triglyceriden), wordt een cholesterolarm en vetarm dieet aanbevolen. Als er geen verbetering optreedt, wordt een verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling met ciclosporine aanbevolen, afhankelijk van de mate van hyperlipidemie en het risicoprofiel van de patiënt.
- Geïsoleerde gevallen van ernstige, maar reversibele aantasting van de nierfunctie met een overeenkomstige stijging van het serumcreatinine is waargenomen bij orgaantransplantatiepatiënten tijdens gelijktijdig gebruik van fibratenbevattende geneesmiddelen (bezafibrate, fenofibrate). Ciclosporine kan de klaring van de sommige HMG-CoA reductaseremmers (lovastatin) beïnvloeden; als gevolg daarvan kunnen hun plasmaspiegels en toxiciteit toenemen (spierpijn, myasthenie, myositis, en rhabdomyolyse). Nauwgezette monitoring van de serum creatininefosfokinase waarden dient plaats te vinden bij patiënten die ciclosporine en statines samen gebruiken om myopathie in een vroeg stadium te detecteren gevolgd door een dosisverlaging of, indien nodig, het staken van de statine. Gelijktijdig gebruik van ezetimibe (Ezetrol®) is mogelijk, maar interacties zijn beschreven (een toename van de gemiddelde oppervlakte onder de curve (AUC) van de totale ezetimibe). Als gingivahyperplasie ontstaat, moet optimale tandheelkundige hygiëne worden geadviseerd. Afhankelijk van de mate en de progressie van de afwijkingen, wordt een dosisvermindering of het stopzetten van ciclosporine aanbevolen.

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	<p>Ciclosporine is effectief bij de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassenen. Tussen 20-71% van de psoriasis patiënten die behandeld werden met ciclosporine 2,5 -5 mg/kg/dag behaalden een PASI 75 respons op week 8-16 en 33% van de patiënten bereikten een PASI 90 respons (volledige remissie) in week 16 met 3-5 mg/kg/dag. De meerderheid van de opgenomen studies toonden een klinisch relevante respons vier tot zes weken na de start van de therapie.</p> <p><i>A2 Heydendael et al., 2003; Gisondi et al., 2008; Koo, 1998; Ellis et al., 1991</i></p>
-----------------	---

25

### Overwegingen

#### *Absolute contra-indicaties*

- Voorafgaande ernstige bijwerkingen of overgevoeligheid voor ciclosporine
- Slechte nierfunctie
- Ernstige leveraandoeningen
- Slecht ingestelde arteriële hypertensie
- Ernstige infecties
- Maligniteit in de voorgeschiedenis (mogelijke uitzonderingen: behandeld basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinomen in situ)
- Huidige maligniteit
- Gelijktijdige PUVA behandeling
- Gecontraïndiceerde comedicatie (zie interacties)
- Vaccinatie met levende vaccins
- Jicht

40

### *Relatieve contra-indicaties*

- Voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA > 1000 J/cm<sup>2</sup> of 150-200 behandelingen)
- Voorafgaand langdurige behandeling met methotrexaat
- 5 - Psoriasis veroorzaakt door een ernstige infectie of geneesmiddelen (bèta-blokkers, lithium, anti-malaria middelen)
- Leverfunctiestoornissen
- Hyperurikemie
- Hyperkaliëmie
- 10 - Convulsies/epilepsie
- Onvoldoende effectiviteit in het verleden
- Gelijktijdige behandeling met nefrotoxische geneesmiddelen (zie geneesmiddeleninteracties)
- Polymedicatie (onder andere bij HIV)
- Gelijktijdig gebruik van andere systemische immunosuppressiva
- 15 - Gelijktijdige fototherapie
- Gelijktijdig gebruik met systemische retinoïden of therapie met retinoïden vier weken vóór de geplande aanvang van de behandeling met ciclosporine
- Drugs- of alcoholgerelateerde ziekten en misbruik van deze middelen
- Zwangerschap/borstvoeding
- 20 - Huidige behandeling met ricinusolie preparaten

### *Geneesmiddelinteracties*

De beschikbaarheid van ciclosporine is afhankelijk van de activiteit van twee moleculen het leverenzym cytochroom P450-3A4 (CYP3A4), dat betrokken is bij de stofwisseling en het intestinale P-glycoproteïne, een ATP-afhankelijk transporteiwit, dat betrokken is bij het transport van onder andere ciclosporine, vanuit de enterocyt terug in het intestinale lumen. De activiteiten van deze moleculen kunnen variëren (genetisch bepaald) en worden beïnvloed door geneesmiddelen en bestanddelen in kruiden (Mrowietz, 2003). Bovendien zijn substraten en modulators van CYP3A relevant voor de therapeutische praktijk. De calciumantagonist diltiazem, de antimycotica ketoconazol en itraconazol, macrolideantibiotica (met uitzondering van azithromycine) en grapefruitsap zijn sterke remmers van het CYP3A met het risico op een ciclosporine overdosis, terwijl het plantaardige geneesmiddel Sint-Janskruid een CYP3A inductor is, met het risico van subtherapeutische ciclosporinespiegels. Omdat ontstaan van of een toename van myopathie als gevolg van de gelijktijdige inname van HMG-CoA reductase remmers (statines) mogelijk is, moeten de risico's van gelijktijdige statinetherapie zorgvuldig worden afgewogen. Daarnaast moet gelet worden op interacties die bijwerkingen zoals nefrotoxiciteit kunnen verergeren.

Ciclosporinespiegels worden verhoogd (CYP3A remming) door:

40 Calciumantagonisten (diltiazem, nifedipine, nifedipine, verapamil, mibefradil), amiodarone, macrolideantibiotica (erytromycine, clarithromycine, josamycine posinomycine, pristinamycine), doxycycline, gentamicine, tobramycine, ticarcilline, quinolonen (bijvoorbeeld ciprofloxacine), ketoconazol en - in mindere mate - fluconazol en itraconazol, orale anticonceptiva, androgene steroïden (norethisteron, levonorgestrel, methyl-testosteron, ethinyl estradiol), danazol, allopurinol, bromocriptine, methylprednisolon (in hoge doses), ranitidine, cimetidine, metoclopramide, propafenon, proteaseremmers (bijv. saquinavir), acetazolamide, amikacine, statines (vooral atorvastatine en simvastatine), cholinezuren en derivaten hiervan (ursodeoxycholine zuren) en grapefruitsap.

Ciclosporine spiegels (CYP3A inductie) worden verlaagd door:

50 Carbamazepine, fenytoïne, barbituraten, metamizole, rifampicine, octreotide, ticlopidine, nafcilline, probucol, troglitazone, intraveneus toegediend sulfadimidine en trimethoprim, Sint-Janskruid.

Mogelijke versterking van nefrotoxische bijwerkingen door:  
Aminoglycoside (bijvoorbeeld gentamicine, tobramycine), amfotericine B, trimethoprim en sulfamethoxazol, vancomycine, ciprofloxacin, aciclovir, melphalan, NSAIDs (diclofenac, naproxen, sulindac). Het wordt aanbevolen het serum creatinine vaker te bepalen als ciclosporine wordt gebruikt  
5 in combinatie met deze middelen. Eventueel kan de dosis van de co-medicatie of de ciclosporine worden verlaagd. Een forse (vaak reversibele) aantasting van de nierfunctie is mogelijk met fibraten (bezafibraat en fenofibraat). Aan de andere kant kan ciclosporine gebruik leiden tot verhoogde plasmaspiegels van sommige medicamenten als gevolg van een verminderde klaring. Dit geldt voor digoxine, colchicine, prednisolon, sommige HMG-CoA reductase remmers (bijv. lovastatin) en voor  
10 diclofenac. De oorzaak is waarschijnlijk een verminderd first-pass-effect (verhoogd risico van nierschade).

#### *Andere interacties*

Verhoogd risico op gingivahyperplasie bij gelijktijdige behandeling met nifedipine, toegenomen  
15 immunosuppressie/tumor risico bij gelijktijdige behandeling met andere immunosuppressieve therapieën of tumorinducerende stoffen; vaccinatie kan minder effectief zijn; ciclosporine kan het effect verminderen van progesteronbevattende contraceptiva; bij hoge doseringen prednison, prednisolon of methylprednisolon is het risico op cerebrale convulsies verhoogd. Als gevolg van het  
20 disulfiram-achtige effect dat is waargenomen na de toediening van N-methylthiotetrazole cephalosporin (cefotetan), is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine (alcohol-bevattende medicatie).

#### *Gebruiksaanwijzing*

##### Voor behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skinex-29 of -17 of VAS)
- Anamnese en klinisch onderzoek moet worden toegespitst op voorgaande ziekten en comorbiditeit (bv. ernstige infecties; maligniteiten, waaronder cutane maligniteiten; nier- en leverziekten) en co-medicatie (zie geneesmiddelen interacties) en contra-indicaties moeten worden uitgesloten
- Meting van de bloeddruk op twee aparte momenten indien deze de eerste keer verhoogd is
- Laboratoriumcontroles
- Betrouwbare anticonceptie (cave: verminderde werkzaamheid van progesteron-bevattende anticonceptiva)
- Let op regelmatige gynaecologische screening volgens nationale richtlijnen op baarmoederhalscarcinoom
- Voorlichting over vaccinatie (met name met levende vaccins); gevoeligheid voor infecties (infecties serieus nemen, verlenen van adequate medische hulp); geneesmiddelinteracties (informeer andere behandelend artsen over de therapie), het vermijden van overmatige blootstelling aan de zon, adviseer gebruik van zonnebrandmiddelen

##### Tijdens de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skinex-29 of -17 of VAS)
- Klinisch onderzoek moet zich richten op de status van de huid en slijmvliezen wat betreft mogelijke huidmaligniteiten (daarnaast toename van lichaamsbehaaring, gingivaveranderingen), tekenen van infecties, gastro-intestinale of neurologische symptomen
- Herhaal de aanbeveling voor het vermijden van de zon en het nemen van zonbeschermende maatregelen
- Controleer co-medicatie
- Meting van de bloeddruk
- Laboratoriumcontroles
- Betrouwbare anticonceptie
- Als het creatinine aanzienlijk verhoogd is en/of de patiënt wordt > 1 jaar behandeld, bepaal de creatinineklaring (of creatinine-klaring EDTA indien beschikbaar).
- Bepaling van ciclosporinespiegels wordt niet routinematig aanbevolen (zie onder)

##### Na behandeling

- Na het staken van ciclosporine moet de dermatoloog alert zijn op het ontstaan van huidkanker, met name in geval van uitgebreide voorafgaande therapeutische of natuurlijke UV-blootstelling.

*Overdosering/ maatregelen in geval van overdosering*

Als overdosering wordt vermoed, wordt de volgende aanpak aanbevolen:

- Bepaal de ciclosporine serumspiegel (nuchter en 12 uur na laatste inname)
- Stop de ciclosporine
- 5 - Bepaal vitale parameters (pols, tensie, ademhaling), lever- en nierwaarden, elektrolyten
- Indien nodig, aanvullende maatregelen (met inbegrip van overleg met andere specialisten)
- Binnen een uur na inname kan een maagspoeling en geactiveerde kool geprobeerd worden.
- > 1 uur, symptomatisch behandelen

10 *Metten ciclosporine spiegels*

Bij de behandeling van patiënten met dermatologische ziekten, is het over het algemeen niet nodig om ciclosporine bloedspiegels te meten (Reitamo, 2001). Een meting kan worden uitgevoerd om informatie te verkrijgen over ciclosporine inname (in geval van een discrepantie tussen de (hogere) doses en klinische respons of discrepantie tussen de (lagere) dosering en het optreden van

- 15 bijwerkingen) of bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op ciclosporine niveaus.

Parameter	Vóór behandeling	Periode in weken				
		2	4	8	12	16
Bloedbeeld*	x	x	x	x	x	x
Leverwaarden**	x	x	x	x	x	x
Electrolyten***	x	x	x	x	x	x
Serum creatinine	x	x	x	x	x	x
Urinesediment	x		x			x
Ureum en urinezuur	x		x	x	x	x
Zwangerschaptest (urine)	x					
Cholesterol, triglyceriden	x****			x		x
Magnesium*****	x			x		x

**Tabel 3: laboratoriumcontroles**

\* Erythrocyten, leukocyten, trombocyten

- 20 \*\* Transaminasen, AF, gammaGT, bilirubine, LDH, albumine

\*\*\* Natrium, kalium

\*\*\*\* Aanbevolen twee weken vóór en op de dag van de behandeling (nuchter)

\*\*\*\*\* Alleen op indicatie (spierkrampen). Eventueel ook CPK.

25 *Bijzondere overwegingen*

*Speciale waarschuwingen:*

- De capsules bevatten alcohol (12,7 vol.% alcohol; inname van 100 mg capsules is equivalent aan 0,1 g alcohol, heel weinig dus).
- 30 - Er is een potentieel risico op geneesmiddelinteracties, met name met statines (verhoogde risico op myopathie). Vergeleken met andere systemische antipsoriatica dienen de risico's op interacties en bijwerkingen speciale aandacht te krijgen.
- Er zijn meldingen van geïsoleerde gevallen van intracraniale druk toename. Als idiopathische intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) is gediagnostiseerd, samen met
- 35 de overeenkomstige neurologische symptomen, moet ciclosporine worden stopgezet omdat dit tot een permanente vermindering van het gezichtsvermogen kan leiden.
- Een jaarlijkse meting van de glomerulaire filtratie snelheid (GFR) bij een langdurige behandeling is de meest nauwkeurige methode voor de beoordeling van de niertolerantie bij langdurige of herhaalde behandelingen (Griffiths, 2003; Kaoukhov, 2000).

- Magnesiumsuppletie lijkt de nieren te beschermen en schijnt te beschermen tegen het voorkomen van chronische ciclosporine nefrotoxiciteit door een aanpassing van stikstofmonoxide synthase activiteit (Yuan, 2005).

## 5 *Speciale aandacht bij het overschakelen van therapie*

Bij het schakelen tussen verschillende bereidingen van ciclosporine, geproduceerd door diverse fabrikanten, moet aan mogelijke verschillen in de biologische beschikbaarheid worden gedacht en de dosis eventueel worden aangepast. Er zijn geen vaste regels voor rotatietherapie met ciclosporine. Ciclosporine kan gebruikt worden na systemische therapie met retinoïden, maar pas na een interval van vier weken. Fumaraten en ciclosporine worden over het algemeen niet samen gegeven. Bij het overschakelen op fumaraten speelt mee dat er een trage “onset of action” is en dat er een exacerbatie van de psoriasis kan optreden. Als er sprake is van een onvoldoende respons op ciclosporine, is een overstap naar een biologisch mogelijk. Een periode van gelijktijdige toediening van ciclosporine en een biologisch kan overwogen worden ondanks de synergistische toxiciteit (infecties, hepatotoxiciteit).

15

### **Aanbevelingen**

Ciclosporine wordt aanbevolen voor inductietherapie met 3-5 mg/kg/dag bij patiënten met matige tot ernstige chronische plaque type psoriasis. Ciclosporine is, door de snelle werking, geschikt voor korte inductietherapie of crisis interventie.

Ciclosporine kan worden gebruikt om remissie te induceren bij volwassenen met matige tot ernstige chronische plaque type die niet voldoende kunnen worden behandeld met topische therapie en/of fotherapie.

Ciclosporine kan worden gebruikt voor langdurige therapie (tot twee jaar) in individuele gevallen, maar patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van toenemende toxiciteit, met name voor afname van de nierfunctie of ontwikkeling van hypertensie.

### **Referenties**

20

- Abe M, Ishibuchi H, Syuto T, Sogabe Y, Yokoyama Y, Ishikawa O. Clinical usefulness and patient satisfaction for treatment with low-dose cyclosporin administration in patients with moderate psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2007;34:290-3.
- Agnew KL, Bunker CB. Multiple cutaneous squamous carcinoma in a psoriatic associated with cyclosporin, alcohol abuse and ultraviolet radiation exposure which were suppressed by acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:113-4.
- Chaidemenos GC, Mourellou O, Avgoustinaki N, Papakonstantinou M, Karakatsanis G, Katsambas A. Intermittent vs. continuous 1-year cyclosporin use in chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1203-8.
- Elder CA, Moore M, Chang CT, Jin J, Charnick S, Nedelman J, et al. Efficacy and pharmacokinetics of two formulations of cyclosporine A in patients with psoriasis. *J Clin Pharmacol.* 1995;35:865-75.
- Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med.* 1991 31;324:277-84.
- Engst R, Huber J. Results of cyclosporin treatment of severe, chronic psoriasis vulgaris. *Hautarzt.* 1989;40:486-9.
- Finzi AF, Mozzanica N, Cattaneo A, Chiappino G, Pigatto PD. Effectiveness of cyclosporine treatment in severe psoriasis; a clinical and immunologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:91-7.
- Finzi AF, Mozzanica N, Pigatto PD, Cattaneo A, Ippolito F. Cyclosporine versus etretinate; Italian multicentre comparative trial in severe psoriasis. *Dermatology.* 1993;187:8-18.
- Franchi C, Cainelli G, Frigerio E, Garutti C, Altomare GF. Association of cyclosporine and 311 nM UVB in the treatment of moderate to severe forms of psoriasis; a new strategic approach. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2004;17:401-6.
- Gilhar A, Winterstein G, Golan DT. Topical cyclosporine in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:378-9.
- Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy; a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1242-7.

45

- Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi A. F, Ho VC, et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice; an international consensus statement. *Br J Dermatol.* 2004;150 Suppl 67:11-23.
- Grossman RM, Chevret S, Abi-Rached J, Blanchet F, Dubertret L. Long-term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1996;132:623-9.
- 5 - Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, Souteyrand P, Guilhou JJ, Thomas P, et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine; results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:68-74.
- Hest RM van, Gelder T van. Formuleringen ciclosporine niet zonder meer uitwisselbaar. *Pharmaceutische Weekblad* 2004;139:1643-7.
- 10 - Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658-65.
- Higgins E, Munro C, Marks J, Friedmann PS, Shuster S. Relapse rates in moderately severe chronic psoriasis treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol.* 1989;121:71-4.
- 15 - Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis; a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:643-51.
- Kaoukhov A, Paul C, Lahfa M, Blanchet F, Dubertret L. Renal function during long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *Ann Dermatol Venereol.* 2000;127:180-3.
- 20 - Kerkhof PC van de, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P, et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;138:84-9.
- Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. OLP302 Study Group. *Br J Dermatol.* 1998;139:88-95.
- 25 - Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama K. H, Dubertret L. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1994;130:366-75.
- Levell NJ, Shuster S, Munro CS, Friedmann PS. Remission of ordinary psoriasis following a short clearance course of cyclosporin. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:65-9.
- 30 - Mahrle G, Schulze HJ, Farber L, Weidinger G, Steigleder GK. Low-dose shortterm cyclosporine versus etretinate in psoriasis; improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:78-88.
- Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin; nested cohort crossover study. *Lancet.* 2001;358:1042-5.
- 35 - Maurice PD, Maddox AJ, Green CA, Tatnall F, Schofield JK, Stott DJ. Monitoring patients on methotrexate; hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen. *Br J Dermatol* 2005;152:451-8.
- Meffert H, Brautigam M, Farber L, Weidinger G. Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A; treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol.* 1997;77:137-41.
- 40 - Mrowietz U. *Ciclosporin in der Dermatologie.* New York; Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2003
- Müller W, Hermann B. Beeinflussung der Psoriasis durch Cyclosporin A. *Dtsch Med Wochenschr.* 1979;104:1047.
- 45 - Nakayama J, Hori Y, Nakagawa H, Ishibashi Y, Horikoshi T, Ozawa A, et al. Comparison of two therapeutic regimens, continuous monotherapy and intermittent therapy, for long-term maintenance of remission of psoriasis with cyclosporin A. *Eur J Dermatol.* 1996;6:341-3.
- Nijsten TE, Stern RS. Genital squamous cell carcinoma in men treated by photochemotherapy. A cancer registry-based study from 1978 to 1998. *Br J Dermatol.* 2002;147:184-5; author reply 185-6.
- 50 - Ozden MG, Ilter N, Suer OE, Solaktekin N, Güreç MA. Increased insulin-like growth factor binding protein-3 expression level in psoriatic tissue before and after systemic treatment with cyclosporine A and methotrexate. *Int J Dermatol.* 2008;47:1177-83.
- Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine; a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003;120:211-6.
- 55 - Petzelbauer P, Honigsmann H, Langer K, Anegg B, Strohal R, Tanew A, et al. Cyclosporin A in combination with photochemotherapy (PUVA) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1990;123:641-7.
- Powles AV, Baker BS, McFadden J, Rutman AJ, Griffiths CE, Fry L, et al. Intralesional injection of cyclosporin in psoriasis. *Lancet.* 1988;1:537.

- Powles AV, Baker BS, McFadden JP, Valdimarsson H, Fry L. Intralesional cyclosporin in psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;146:148-9; discussion 9-50.
- Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, Lahfa M, Claudy A, Griffiths CE. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis; a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2001;145:438-45.
- Thaci D, Brautigam M, Kaufmann R, Weidinger G, Paul C, Christophers E. Bodyweight- independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology*. 2002;205:383-8.
- Weinstein MD. Oral and Topical Cyclosporine Therapy for Psoriasis. *West J Med*. 1989;151:651–652.
- Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanisms of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis. *Immunol Today*. 1993;14:69-74.
- Yuan J, Zhou J, Chen BC, Zhang X, Zhou HM, Du DF, et al. Magnesium supplementation prevents chronic cyclosporine nephrotoxicity via adjusting nitric oxide synthase activity. *Transplant Proc*. 2005;37:1892-5.

## Retinoïden

**Drs. M. te Booij, Prof. dr. P. van de Kerkhof, Dr. M. Pasch**

### Uitgangsvragen retinoïden

- Wat is de effectiviteit van retinoïden (uitgedrukt in percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie ( $\geq 90\%$ ), het percentage met partiële remissie ( $\geq 75\%$ ) (en/of remissieduur en/of percentages verbetering uitgedrukt in PASI, 'global severity', 'body surface area', 'clearance') bij volwassen patiënten met het chronisch plaque type psoriasis?
- Wat zijn de bijwerkingen en wat is de veiligheid van retinoïden bij volwassen patiënten met het chronische plaque type psoriasis?

### Samenvatting

Volgens de zeven geëvalueerde studies kan er geen definitieve conclusie worden getrokken met betrekking tot de effectiviteit van retinoïden in de behandeling van chronische plaque type psoriasis (evidence 3).

Hoewel bewijs voor de effectiviteit van combinatietherapie van retinoïden met andere antipsoriatische behandelingen beperkt is, wordt de waarde van de combinatie met calcipotriol en foto(chemo)therapie ondersteund door succesvolle klinische ervaringen.

Met uitzondering van bot toxiciteit en teratogeniciteit, kunnen de bijwerkingen als mild worden beschouwd en zijn zij reversibel. Bij hoge doseringen kunnen de bijwerkingen ernstig zijn.

Retinoïden	
Registratie voor psoriasis.	1992 (Duitsland)
Aanbevolen controles voorafgaand aan start behandeling	Hb, Ht, leuko's, trombo's, leverenzymen (ASAT, ALAT), Af, gammaGT, serum creatinine, zwangerschapstest, nuchter bloed glucose, triglyceriden/cholesterol/HDL, röntgenonderzoek van botten alleen bij klachten (Ormerod, 2010)
Aanbevolen startdosering	0,3-0,5 mg/kg/dag gedurende 4 weken; vervolgens 0,5-0,8 mg/kg/dag
Aanbevolen onderhoudsdosering	Individuele dosis afhankelijk van respons en tolerantie
Klinisch significante respons te verwachten	Na 4-8 weken
Responspercentage	Sterk variërend en dosisafhankelijk, geen eenduidige informatie mogelijk; partiële remissie (PASI 75) bij 25-75% van de patiënten (30-40 mg/dag) (niveau van bewijs 3)
Absolute contra-indicaties (zie SmPC tekst)	Nier- en leverschade; kinderwens bij vrouwelijke patiënten; met retinoïden inter-acterende comedatie; hepatotoxische comedatie; zwangerschap; lactatie; alcoholmisbruik; bloeddonatie
Meest voorkomende bijwerkingen (zie SmPC tekst)	$\geq 1/10$ : Vitamine A toxiciteit (cheilitis, xerosis, neusbloedingen, alopecia, verhoogde kwetsbaarheid huid) $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ : Conjunctivitis (cave: contactlenzen), haarverlies, fotosensitiviteit, hyperlipidemie
Geneesmiddeleninteracties	Fenytoïne, tetracyclines, methotrexaat, alcohol, mini-pil, lipiden verlagende middelen (zie ook tabel 3)



Retinoïden	
Bijzondere overwegingen	Anticonceptie tot 2 jaar na staken bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd

**Tabel 1: overzichtstabel**

### Introductie

Lokale en orale retinoïden worden in de behandeling van psoriasis al tientallen jaren gebruikt. Etretinaat, acitretine en isotretinoïne zijn gebruikt in de behandeling van psoriasis. De eerste studie met etretinaat werd in 1975 gepubliceerd, de eerste studie met acitretine in 1984. Beide retinoïden zijn geregistreerd voor de behandeling van psoriasis, dit in tegenstelling tot isotretinoïne, dat niet voor deze indicatie is geregistreerd, aangezien het minder effectief is gebleken dan etretinaat (Moy, 1985). Etretinaat is effectiever gebleken dan acitretine bij gelijke dosering (Gollnick, 1988; Kragballe, 1989; Ledo, 1988; Meffert, 1989). Echter, acitretine heeft een kortere halfwaardetijd en is minder lipofiel dan etretinaat (Goldfarb, 1988). Om deze reden is sinds 1988 alleen acitretine als systemisch retinoïd beschikbaar in de meeste Europese landen. Geregistreerde indicaties voor acitretine zijn ernstige vormen van psoriasis waarbij lokale behandelingen of lichttherapie onvoldoende effectief zijn, evenals erythrodermatische of pustuleuze psoriasis. Daarnaast kan acitretine effectief zijn bij palmoplantaire psoriasis.

### Werkingsmechanismen

Het precieze werkingsmechanisme van retinoïden is nog steeds niet geheel duidelijk. Retinoïden binden aan receptoren die tot de “steroïd receptor superfamily” behoren. Het receptor/ligand-complex bindt vervolgens aan specifieke gen regulatie regio’s om genexpressie te moduleren. Retinoïden hebben anti-proliferatieve en immuunmodulerende eigenschappen. In de epidermis reduceert acitretine de proliferatie en verbetert het de orthodifferentiatie van epidermale keratinocyten. Retinoïden remmen de productie van onder andere vasculaire endotheliale groeifactoren door keratinocyten (Young, 2006) en kunnen verschillende anti-inflammatoire eigenschappen tot uiting brengen, inclusief een reductie van de intraepidermale migratie van neutrofielen. Retinoïden remmen ook IL-6 gemedieerde inductie van Th17-cellen, die een hoofdrol spelen in de pathogenese van psoriasis en de differentiatie van regulatoire T-cellen bevorderen (Mucida, 2007). Na orale inname wordt 36% tot 95% van acitretine in de darmen geabsorbeerd. Omdat acitretine aan albumine bindt, niet erg lipofiel is en niet opgeslagen wordt in vetweefsel, wordt het sneller uitgescheiden dan etretinaat. Echter, een klein gedeelte van acitretine wordt omgezet in etretinaat en deze omzetting wordt bevorderd door ethanol.

### Dosering

Een relatief lage dosis van 0,3-0,5 mg/kg/dag wordt aanbevolen als startdosis. Na drie tot vier weken wordt de dosis verhoogd of verlaagd, afhankelijk van het effect en de tolerantie. De gemiddelde dosis is 0,5-0,8 mg/kg/dag met een maximum dosering van 1 mg/kg/dag. In het algemeen wordt de dosis in de eerste drie maanden verhoogd, totdat patiënten een lichte schilfering van de lippen ervaren. Dit is een bruikbare klinische maat voor een adequate biologische beschikbaarheid (Gollnick, 1997). Voor de lange termijn behandeling wordt een onderhoudsdosering gehanteerd die wordt verdragen door de individuele patiënt en ook voldoende effectief is. De duur van de onderhoudsbehandeling is afhankelijk van de verbetering van het klinische beeld en de tolerantie van de individuele patiënt. Doorgaans wordt bij patiënten met een chronische plaque psoriasis een combinatiebehandeling geselecteerd (acitretine + lokale behandeling of acitretine + foto(chemo)therapie) om voldoende effect te bereiken. Bij patiënten met erythrodermatische psoriasis of pustuleuze psoriasis wordt monotherapie met acitretine geadviseerd (Lebwohl, 1999; Murray, 1991).

### Samenvatting van de literatuur

Er is gezocht naar evidence door gebruik te maken van de zoekstrategie beschreven in de bijlage. Bij de beantwoording van de uitgangsvragen is gebruik gemaakt van de richtlijn ‘European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris’ van het European Dermatology Forum. In deze richtlijn is de literatuur tot en met augustus 2006 bestudeerd. Daarnaast is relevant onderzoek

meegenomen dat gepubliceerd is na juli 2006 en zijn alleen onderzoeken geïnccludeerd die voldeden aan de criteria.

### **Effectiviteit**

Een totaal van zeven studies voldeed aan de criteria om geïnccludeerd te worden in de richtlijnen (Kragballe, 1989; Gupta, 1989; Lauharanta, 1989; Saurat, 1988; Berbis, 1989; van de Kerkhof, 1998; Magliocco, 2006). Van de studies die monotherapie onderzochten, kreeg één studie een mate van bewijs A2 (Kragballe, 1989) en één een mate van bewijs B (Lauharanta, 1989). Omdat de effectiviteit van acitretine in de studies een grote variabiliteit liet zien en vanwege de grote heterogeniteit van de onderzoekspopulatie en de variërende definities van therapeutisch succes, is het moeilijk om de therapeutische effectiviteit van acitretine te beoordelen. Dit vertaalt zich in een niveau van bewijs 3. Kragballe et al. (1989) (A2) behandelden 127 patiënten met acitretine gedurende 12 weken. Gedurende de eerste vier weken werden doseringen van 40 mg per dag toegediend, gevolgd door 0,54 mg/kg/dag. PASI scores daalden gemiddeld met 76% gedurende de 12 weken van de behandeling. Complete remissie werd beschreven bij 11% van de patiënten. Andere vormen van psoriasis (o.a. pustuleuze psoriasis) waren tevens in beperkte mate geïnccludeerd in deze studie. Van de Kerkhof et al. (1998) (B) behandelden 59 patiënten met een startdosering van 20 mg acitretine per dag (niet afhankelijk van gewicht) en deze dosis werd met een interval van 14 dagen opgehoogd tot een dosis van 70 mg. Na 12 weken ondervond 41% van de patiënten een duidelijke verbetering of volledig verdwijnen van de huidafwijkingen. In een studie van Gupta et al. (1989) (B) met 24 patiënten, leidde behandeling met acitretine 10 mg of 25 mg per dag niet tot enige verbetering van de huidafwijkingen, terwijl doseringen van 50 mg en 75 mg per dag resulteerde in een verbetering van ten minste 75% in 25% van de patiënten. De toename van bijwerkingen bij oplopende doseringen maakte het moeilijk om met effectieve medicijnconcentraties te behandelen en leidde tot een hoog uitvalspercentage in de studies. Bij lage doseringen tot 20 mg per dag werden geen of enkel milde bijwerkingen gezien, maar kon geen bevredigend resultaat worden behaald (Lauharanta, 1989; Saurat, 1988; van de Kerkhof, 1998).

### **Bijwerkingen/ veiligheid**

Bijwerkingen die in de literatuur zijn gerapporteerd voor acitretine staan vermeld in Tabel 13. Alle bijwerkingen zijn reversibel, met uitzondering van hyperostose. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een kinderwens worden uitgesloten van behandeling met acitretine. Lactatie is eveneens een absolute contra-indicatie. Indien kinderen worden behandeld met acitretine, wordt geadviseerd om de groei met regelmatige intervallen te controleren. Indien de groeicurve afbuigt dient een foto van de epifysairschijven gemaakt te worden. Het maken van wervelkolomfoto's om DISH op te sporen is geïndiceerd bij kinderen die langdurig met hoge doses retinoïden behandeld worden.

Een droge huid en mucosa kan worden verbeterd door invetten van de huid en het gebruik van oogdruppels. Contactlenzen moeten worden vermeden. Het is van belang dat patiënten worden geïnformeerd over mogelijk verlies van haar en het feit dat retinoïden-geïnduceerd haarverlies reversibel is.

Fotosensibiliteit tijdens retinoïdgebruik vereist het vermijden van excessieve zonblootstelling en het gebruik van zonnebrandmiddelen. Bij stijging van serumlipiden en leverenzymen worden alcohol abstinantie en een vetarm en koolhydraatarm dieet geadviseerd. In het geval van een hyperlipidemie, moeten serum lipiden frequent worden gecontroleerd en indien noodzakelijk, acitretine worden gestopt. Het gebruik van lipiden verlagende middelen (bijvoorbeeld gemfibrozil of statines) zou geassocieerd zijn met een verhoogd risico op myotoxiciteit. In het geval van botpijn of een verminderde mobiliteit is röntgenonderzoek geïndiceerd. Bij patiënten met spierpijn moet excessieve lichamelijke activiteit worden vermeden en zijn NSAID's geïndiceerd.

<b>Zeer frequent</b>	Vitamine A toxiciteit (xerosis, cheilitis)
<b>Frequent</b>	Conjunctivitis (cave: contactlenzen), haarverlies, fotosensitiviteit, hyperlipidemie
<b>Incidenteel</b>	Spier-, gewrichts- en botpijn, retinoïden dermatitis
<b>Zelden</b>	Gastro-intestinale klachten, hepatitis, icterus. Botveranderingen bij langdurig gebruik
<b>Zeer zelden</b>	Idiopathische intracranieële hypertensie, verminderd kleurenzien en nachtblindheid

Tabel 2: Overzicht van belangrijke bijwerkingen

## Conclusies

<b>Niveau 2</b>	<p>Acitretine is effectief bij de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassenen. 11% (A2) - 50% (B) van de psoriasis patiënten die behandeld werden met acitretine 0,5 mg/kg/dag behaalden een PASI 90 respons op week 8-12 en 25-41% van de patiënten bereikten een PASI 75 respons in week 8 -12 met 10-75 mg/dag.</p> <p>A2 Kragballe et al., 1989 B Gupta et al., 1998; van de Kerkhof et al., 1998</p>
-----------------	---

## Overwegingen

### Absolute contra-indicaties

- Ernstige nier- of leverfunctiestoornissen
- Hepatitis
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd: zwangerschap, lactatie, kinderwens of onvoldoende garantie op effectieve voorbehoedsmaatregelen tot twee jaar na staken van de therapie
- Excessief alcoholgebruik
- Comedicatie die is gecontraïndiceerd
- Bloeddonatie

### Relatieve contra-indicaties

- Alcoholgebruik (Gronhoj, 2000)
- Diabetes mellitus
- Dragen van contactlenzen
- Kinderleeftijd
- Voorgeschiedenis van pancreatitis
- Hyperlipidemie (met name hypertriglyceridemie) en medicamenteus behandelde hyperlipidemie
- Arteriosclerose

### Geneesmiddelen interacties

Verskillende geneesmiddelen kunnen interacties geven met het retinoïdenmetabolisme.

Geneesmiddel	Soort interactie
Tetracycline	Inductie van idiopathische intracranieële hypertensie
Fenytoïne	Plasmaproteïnen verschuiving
Vitamine A	Versterking van retinoïden effect
Methotrexaat	Hepatotoxiciteit
Lage dosis progesteron pil	Onvoldoende anticonceptief effect
Lipidenverlagende middelen	Verhoogd risico op myotoxiciteit
Antifungale imidazolen	Hepatotoxiciteit

Tabel 3: lijst van belangrijkste geneesmiddelen met potentiële interacties

## Gebruiksaanwijzing

### Voor behandeling

- Anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op spier- en skeletproblemen. Indien de patiënt klachten aangeeft kan aanvullend beeldvormend onderzoek worden verricht
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skindex-29 of -17 of VAS)
- Zwangerschap/lactatie uitsluiten: patiënten moeten expliciet en uitgebreid geïnformeerd worden over het teratogene risico van het middel, de noodzaak van effectieve en langdurige anticonceptie, tot twee jaar na stop van de acitretinebehandeling en de mogelijke consequenties van een zwangerschap tijdens retinoïdegebruik; dit dient goed gedocumenteerd te worden
- Patiënten informeren over de specifieke risico's van overmatig alcoholgebruik. Vrouwelijke patiënten informeren over de verhoogde omzetting van acitretine in etretinaat.
- Aangeven dat bloeddonatie gedurende en tot één jaar na behandeling niet is toegestaan
- Laboratoriumonderzoek (zie Tabel 15)

### Tijdens de behandeling

- Capsules innemen tijdens de maaltijd of met wat melk
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skindex-29 of -17 of VAS)
- Vermijden van zwangerschap is vereist. Start behandeling op tweede of derde dag van de menstruatiecyclus, na adequate anticonceptie vanaf tenminste één maand voorafgaande aan de behandeling. Dubbele anticonceptie wordt aangeraden (bijvoorbeeld condoom + pil; IUD/Nuva-Ring + pil; cave: geen lage dosis progesteron preparaten/mini-pil) gedurende de behandeling en tot twee jaar na staken van de behandeling; effectiviteit van bepaalde orale anticonceptie kan verminderd worden door acitretine
- Vermijden van overmatig alcoholgebruik
- Vraag patiënt naar rug- en gewrichtsklachten bij controles. Indien de patiënt klachten aangeeft, kan aanvullend beeldvormend onderzoek worden verricht.
- Laboratoriumonderzoek (zie Tabel 15)

### Na behandeling

- Betrouwbare anticonceptie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tot twee jaar na staken van de behandeling
- Dubbele anticonceptie, zoals boven beschreven, wordt aangeraden
- Patiënten mogen geen bloed doneren tot één jaar na staken van de behandeling

### Overdosis/ maatregelen in geval van overdosis

Omdat acitretine een lage acute toxiciteit kent, zijn bijwerkingen na een overdosis in het algemeen reversibel na staken van het preparaat. Hoofdpijn, misselijkheid en/of braken, vermoeidheid, prikkelbaarheid en pruritus zijn symptomen van een acute overdosis.

Maatregelen in geval van overdosis:

- Staken van retinoïden
- Monitoring van vitale parameters, lever- en nierfunctie, elektrolyten
- Consulteren van andere specialisten om bijwerkingen die buiten het gebied van de dermatologie reiken te behandelen

Parameter	Vóór behandeling	Periode in weken					
		1	2	4	8	12	16
Bloedbeeld*	x				x		x
Leverenzymen**	x		x	x	x		x
Serum creatinine	x						
Zwangerschapstest (urine)	x	Maandelijks tijdens behandeling					
Nuchtere bloedsuiker	x						
Triglyceriden, cholesterol, HDL	x			x			x
<i>Aanvullend specifiek onderzoek kan nodig zijn, afhankelijk van klinische symptomen, risico en blootstelling.</i>							

\* Hb, Ht, leukocyten, trombocyten

\*\* ASAT, ALAT, AF,  $\gamma$ GT

Tabel 15: laboratoriumcontroles

### *Bijzondere overwegingen*

#### *Anticonceptie*

De betrouwbaarheid van orale anticonceptiva die uitsluitend progestativa bevatten (minipil), wordt verminderd door acitretine. Dubbele anticonceptie wordt aangeraden (bijvoorbeeld condoom + pil; IUD/Nuva-Ring + pil; cave: geen lage dosis progesteron preparaten/mini-pil). Maandelijkse zwangerschapstesten worden aanbevolen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Anticonceptie is een vereiste bij vrouwen gedurende de behandeling en tot twee jaar na staken van de behandeling.

#### *Stijging van leverenzymen tijdens behandeling met acitretine*

Stijging van leverenzymen tijdens behandeling met acitretine vraagt om verdere aandacht. Een duidelijke bovengrens voor leverenzymwaarden zou de controle vergemakkelijken. Echter, stijgingen van leverenzymen zijn vaak van voorbijgaande aard. Om die reden moet het bloedonderzoek bij verhoogde leverenzymwaarden, worden herhaald. Het is belangrijk om de behandeling te staken indien sterk verhoogde waarden optreden. Een arbitraire maximaal accepteerbare waarde kan lokaal gedefinieerd worden.

#### *Combinatietherapie*

Acitretine kan gecombineerd worden met calcipotriol of lichttherapie (van de Kerkhof, 1998). Dit valt nu nog buiten de scope van deze richtlijn. Hoewel anekdotische artikelen suggereren dat de combinatie van acitretine met biologics effectief is (Conley, 2006), zijn meer studies nodig.

### **Aanbevelingen**

Acitretine wordt aanbevolen voor inductietherapie met 0,5 mg/kg per dag voor matige tot ernstige psoriasis.

Indien, na 10 tot 16 weken, de inductietherapie als succesvol wordt beschouwd, kan onderhouds-therapie worden overwogen met de laagste effectieve dosis.

Acitretine wordt niet aangeraden als eerstekeus 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.

### **Referenties**

- Berbis P, Geiger JM, Vaisse C, Rognin C, Privat Y. Benefit of progressively increasing doses during the initial treatment with acitretin in psoriasis. *Dermatologica*. 1989;178(2):88-92.
- Conley J, Nanton J, Dhawan S, Pearce DJ, Feldman SR. Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis - a case series. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(2):86-9.
- Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol*. 2008 Jun;158(6):1345-9.
- Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Apr;18(4 Pt 1):655-62.
- Gollnick HP, Dummmler U. Retinoids. *Clin Dermatol*. 1997 Sep-Oct;15(5):799-810.
- Gollnick H, Bauer R, Brindley C, Orfanos CE, Plewig G, Wokalek H, et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Sep;19(3):458-68.
- Gronhoj Larsen F, Steinkjer B, Jakobsen P, Hjorter A, Brockhoff PB, Nielsen-Kudsk F. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol*. 2000 Dec;143(6):1164-9.
- Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Jun;20(6):1088-93.
- Kerkhof van de PC, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P, et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998 Jan;138(1):84-9.

- Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, Bjerke JR, Falk ES, Gip L, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol.* 1989;69(1):35-40.
- Lauharanta J, Geiger JM. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol.* 1989 Jul;121(1):107-12.
- Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 2):S22-4.
- Ledo A, Martin M, Geiger JM, Marron JM. Acitretin(Ro 10-1670) in the treatment of severe psoriasis. A randomized double-blind parallel study comparing acitretin and etretinate. *Int J Dermatol.* 1988 Nov;27(9):656-60.
- Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Apr;24(4):591-4.
- Magliocco MA, Pandya K, Dombrovskiy V, Christiansen L, Wong Y, Gottlieb AB. A randomized, double-blind, vehicle-controlled, bilateral comparison trial of bexarotene gel 1% versus vehicle gel in combination with narrowband UVB phototherapy for moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Jan;54(1):115-8.
- Meffert H, Sonnichsen N. Acitretin in the treatment of severe psoriasis:a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. *Acta Derm Venereol Suppl(Stockh).* 1989;146:176-7.
- Moy RL, Kingston TP, Lowe NJ. Isotretinoin vs etretinate therapy in generalized pustular and chronic psoriasis. *Arch Dermatol.* 1985 Oct;121(10):1297-301.
- Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science.* 2007 Jul 13;317(5835):256-60.
- Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, Schacter RK, Ross JB, Steward WD, et al. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin:results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Apr;24(4):598-602.
- Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ; BAD Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol.* 2010 May;162(5):952-63.
- Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, Beani JC, Boulanger A, Claudy A, et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica.* 1988;177(4):218-24.
- Young HS, Summers AM, Read IR, Fairhurst DA, Plant DJ, Campalani E, et al. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006 Feb;126(2):453-9.
- Young HS, Summers AM, Read IR, Fairhurst DA, Plant DJ, Campalani E, et al. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006 Feb;126(2):453-9.

## Fumaraten

**Dr. H.B. Thio, Prof. dr. E. Prens**

### Uitgangsvragen fumaraten

- Wat is de effectiviteit van fumaraten (uitgedrukt in percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie ( $\geq 90\%$ ), het percentage met partiële remissie ( $\geq 75\%$ ) (en/of remissieduur en/of percentages verbetering uitgedrukt in PASI, 'global severity', 'body surface area') bij volwassen patiënten met het chronische plaque type psoriasis?
- Wat zijn de bijwerkingen en wat is de veiligheid van fumaraten bij volwassen patiënten met het chronische plaque type psoriasis?

### Samenvatting

Fumaraat tabletten zijn in Nederland niet geregistreerd. Uit onderzochte studies blijkt bij 24% (gewogen gemiddelde, 18-46%) van de patiënten een nagenoeg volledige remissie op te treden na een behandelduur van 16 weken. Een partiële remissie (PASI-75 respons) wordt behaald bij 50-70% van de patiënten na een behandelduur van 16 weken. Gastro-intestinale bijwerkingen en flushing verschijnselen vormen de aanleiding tot het voortijdig staken van systemische fumaraten therapie bij circa 30-40% van de patiënten.

Fumaraten	
Registratie voor psoriasis.	1994 (Duitsland); in Nederland niet geregistreerd
Aanbevolen controles voorafgaand aan behandeling	Volledig bloedbeeld, leverenzymen, serum creatinine, urinesediment, zwangerschapstest
Aanbevolen startdosering	Zie opbouwschema (Tabel 2)
Aanbevolen onderhoudsdosering	Individueel te bepalen
Klinisch significante respons te verwachten	Na 6 weken
Responspercentage	PASI 90 bij 18-46% van 16 weken behandeling PASI 75 bij 50-70% na 16 weken behandeling
Absolute contra-indicaties (zie SmPC tekst)	Ernstige lever- en/of nieraandoeningen; gastro-intestinale ziekten, hematologische maligniteiten en zwangerschap of borstvoeding.
Meest voorkomende bijwerkingen (zie SmPC tekst)	$\geq 1/10$ : diarree, flushing verschijnselen $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ : Buikkrampen, flatulentie, lymfocytopenie, eosinofilie
Geneesmiddeleninteracties	Geen bekend
Bijzondere overwegingen	Met name geschikt voor langdurige behandeling

**Tabel 1:** overzichtstabel

### Introductie

De fumaraten zijn specifiek ontwikkeld voor de behandeling van psoriasis. Fumaraten werden in 1959 voor het eerst in Duitsland toegepast bij psoriasis (Schweckendiek, 1959; Schaefer, 1984). Er volgden een reeks open en gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies met gunstige resultaten, maar slechts een klein aantal van die klinische studies voldoet aan de huidige criteria van evidence-based medicine.

Fumaraten vormen een interessant alternatief voor de bestaande conventionele systemische behandelingen bij psoriasis. Echter, de behandeling met fumaraten is in Nederland niet geregistreerd. In Nederland zijn zowel combinatie- als monopreparaten van fumaarzuuresterderivaten in gebruik. De

samengestelde preparaten (Fumaderm; Loco/Fagron/De magistrale bereider) en fumarate samengesteld e.c. 215 mg bevat 120 mg dimethyl fumarate (DMF) en 95 mg calciumzouten van monoethyl fumarate (MEF). De e.c. 105 mg samengestelde tabletten bevatten 30 mg DMF en 75 mg MEF. De monopreparaten (oa. Psorinovo en Fagron) bevatten enkel dimethyl fumarate resp. 30 en 120 mg. In het verleden werd niet alleen gebruik gemaakt van tabletten, maar ook van fumaratenhoudende zalven en specifieke eliminatie-dieetadviezen.

### Werkingsmechanisme

Het actieve bestanddeel DMF wordt snel gemetaboliseerd, waarna monomethyl fumarate (MMF), de meest bioactieve metaboliet, gemakkelijk in het serum kan worden aangetoond. De interactie van DMF met intra- en extracellulaire thiolen, wordt beschouwd als het belangrijkste werkingsmechanisme. Dit leidt tot een verminderde translocatie van nucleaire factor kappa B (NF-κB) van het cytosol naar de kern, met als gevolg remming van de NF-κB-gemedieerde transcriptie van tumor necrosis factor-alfa (TNF-α), interleukine 8 (IL-8) en van adhesie moleculen zoals E-selectine, ICAM-1, en VCAM-1.

DMF en de monomethyl fumarate ester (MMF) remmen de rijping van dendritische cellen, die een belangrijke rol spelen bij initiatie en onderhoud van immunologische ontstekingsreacties. Monomethyl fumarate remt de proliferatie van T-helper-cellen en ook hun productie van gamma-interferon (Thio, 1999). Daarnaast wordt de verschuiving van Th1-naar Th2-type responsen gestimuleerd o.a. door de productie van de Th2-specifieke cytokinen IL-4 en IL-5 te stimuleren (de Jong, 1996). DMF induceert apoptose, met name in geactiveerde T-cellen, maar ook bij hogere concentraties *in vitro* in vrijwel alle onderzochte cellen. *In vitro* waren DMF, MEF en MMF in staat de groei van humane keratinocyten op een dosisafhankelijke wijze te remmen. In humane monocyten en macrofagen stimuleerde MMF de productie van interleukine (IL)-10 dat een remmende invloed heeft op Th1-cellen en gunstig is voor de Th1-/Th2-balans (Thio, 1999).

### Doseringsschema

Behandeling van ernstige psoriasis met fumaraten gebeurt volgens een vastgesteld doseringsschema (tabel 2). Een langzame verhoging van de dosering wordt beschouwd als de standaard voor de behandeling, dit ter reductie van nevenwerkingen, vooral die van het maagdarmkanaal. Individuele aanpassing van de dosering is vaak noodzakelijk en hangt af van het therapeutische respons en mogelijke bijwerkingen.

	Dimethyl fumarate 30 mg	Dimethyl fumarate 120 mg
Tijdstip	aantal tabletten per dag	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: indien PASI reductie ≥ 50 indien PASI reductie ≤ 50% Verder ophogen zoals ondervermeld	1-1-2 handhaven
Week 8	-	2-1-2
Week 9	-	2-2-2

**Tabel 2:** Doseringsschema voor inductiefase van behandeling met fumaraten (dimethyl fumarate en monomethyl fumarate zouten).

Het verdient aanbeveling de klinische respons bij week 8 van het doseringsschema te evalueren. Bij voldoende respons (bijv. PASI 50) kan de dosering van vier tabletten dimethyl fumarate 120 mg per



dag worden aanhouden. Uit de praktijk blijkt dat bij continuering van deze dosis verdere verbetering is te verwachten. Bij onvoldoende respons wordt aanbevolen de fumaraten verder op te hogen naar vijf tabletten dimethyl fumaraat 120 mg per dag.

In week 9 is de maximale dosering van driemaal daags twee tabletten dimethyl fumaraat 120 mg bereikt. Deze maximale dosering blijft gehandhaafd totdat een (vrijwel) complete remissie van de psoriasis is bereikt. Niet bij alle patiënten is deze dosis noodzakelijk voor een goed klinisch resultaat. De individuele onderhoudsdosis wordt bereikt door geleidelijke verlaging van de dagdosis met maandelijks een tablet vermindering. De gemiddelde dagelijkse dosis is 2-3 tabletten dimethyl fumaraat 120 mg.

Indien na 12 weken gebruik van de effectieve dosering geen verbetering is opgetreden, staakt men het gebruik van de fumaraattabletten. Dit kan zonder afbouwschema, daar rebound verschijnselen of pustuleuze exacerbaties niet zijn beschreven.

### **Effectiviteit**

Totaal zijn tien studies gevonden betreffende fumaraten bij psoriasis. Twee van de studies werden ingedeeld in mate van bewijs A2 (Altmeyer, 1994; Gollnick, 2002), drie in mate van bewijs B (Nugteren-Huying, 1990; Kolbach, 1992; Nieboer, 1990) en vijf in mate van bewijs C (Altmeyer, 1996; Bayard, 1987; Litjens, 2003; Carboni, 2004; Mrowietz, 1998). Dit resulteert in een niveau van bewijs 1.

In een Duitse studie naar de klinische effectiviteit van oraal toegediende fumaraten werd na 16 weken behandeling een PASI-daling geobserveerd van 21,6 naar 10,8 (50% reductie) in een groep van 50 psoriasispatiënten (Altmeyer, 1994). In deze studie werd bij 24% van de patiënten een volledige remissie waargenomen. In een andere gerandomiseerde, dubbelblinde studie werd de effectiviteit van orale fumaraattherapie vergeleken met de combinatie van orale fumaraattherapie met lokale calcipotriol (Gollnick, 2002). Een reductie in PASI score van 52% na 13 weken behandeling werd gemeten in de groep die alleen behandeld werd met orale fumaraattherapie (n = 66). In een Nederlandse gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie uit 1990 werd bij 75% van de patiënten een daling van meer dan 70% in aangedane lichaamsoppervlakte gevonden (Nugteren-Huying, 1990). Een andere Nederlandse studie vergeleek DMF met de combinatie van DMF met MEF. In deze studie trad bij 53% van de patiënten een verbetering in huidafwijkingen op van ten minste 75% (Kolbach, 1992). In een ander gerandomiseerde, dubbelblind onderzoek toonden 4 van de 23 (17%) met 860 mg fumaraten per dag behandelde patiënten een nagenoeg volledige remissie (> 90%) van de psoriasis (Nieboer, 1990). In een studie van Altmeyer et al. (1996) en collega's werd een PASI-reductie van 79% na 16 weken behandeling geobserveerd. Een kleinere studie met 13 psoriasispatiënten beschreef substantiële reductie of volledige remissie bij 45% van de patiënten na 12 weken behandeling (Bayard, 1987). Een soortgelijke studie onder 20 patiënten liet na 12 weken behandeling met fumaraten een PASI-daling van 53% zien (Litjens, 2003). Carboni en collega's (2004) rapporteerden in 71% van 40 patiënten een substantiële verbetering van de huidsymptomen of een nagenoeg volledige remissie. In een open label studie werd na 16 weken orale therapie met fumaraten bij 46% een reductie van 80% van de PASI-score gevonden in een groep van 70 psoriasispatiënten (Mrowietz, 1998).

In de geïncludeerde studies werden reducties tussen de 50 en 80% gezien na 16 weken behandeling met fumaraat tabletten. Na 6 tot 8 weken is een klinische relevante respons te verwachten. De effectiviteit van fumaraten wordt niet alleen in de inductiefase behaald, maar ook tijdens lange termijn onderhoudstherapie.

### **Bijwerkingen/ veiligheid**

De voornaamste bijwerkingen die bij systemische therapie met fumaraten kunnen optreden zijn opvliegers (flushing) en gastro-intestinale klachten, die bij maximaal 60% van de patiënten optreden en dan met name in de eerste weken na start van de therapie. Opvliegers kunnen gepaard gaan met een gevoel van warmte, rood worden van het gelaat en hoofdpijn en kunnen minuten tot uren aanhouden. Tot de gastro-intestinale klachten behoren diarree, een frequente stoelgang, misselijkheid en buikkrampen.

Minder voorkomende bijwerkingen zijn pruritus, vermoeidheid, nier- en leverfunctiestoornissen, cholesterolstijging, transiënte eosinofilie, leukocytopenie en lymfocytopenie (Thio, 1999; Meinardi, 1994; Reich, 2009).

Proteïnurie treedt wel eens op tijdens fumaraten therapie, maar verdwijnt na dosisverlaging of stopzetting van de behandeling. In zeldzame gevallen kan een geïsoleerde verhoging van ALAT of bilirubine worden gezien.

Tot op heden zijn er geen opportunistische infecties waargenomen. Sommige psoriasispatiënten zijn gedurende 14 jaar continu behandeld met fumaraten; bij deze patiënten zijn geen maligniteiten of een verhoogde gevoeligheid voor infecties waargenomen (Hoefnagel, 2003).

Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij oudere patiënten of bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Er is onvoldoende bekend omtrent het gebruik van fumaraten tijdens de zwangerschap of borstvoeding. Tot nu toe zijn er geen toxicologische bewijzen van teratogene of mutagene effecten van fumaraten.

Geconcludeerd kan worden dat de systemische behandeling van psoriasis met fumaraten een goed veiligheidsprofiel heeft op de lange termijn. De toepasbaarheid wordt echter beperkt door de gastro-intestinale bijwerkingen.

<b>Zeer frequent</b>	Diarree, flushing verschijnselen
<b>Frequent</b>	Buikkrampen, flatulentie, lymfocytopenie, eosinofilie
<b>Incidenteel</b>	Misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, proteïnurie, creatinine-stijging, leverenzymstijging
<b>Zelden</b>	Geïsoleerde stijging van ALAT of bilirubine

**Tabel 3:** Overzicht van belangrijke bijwerkingen

### Maatregelen/ voorzorgen bij bijwerkingen

In het geval van bijwerkingen dient de dosering te worden aangepast door in de meeste gevallen het aantal fumaratatabletten te reduceren. De gastro-intestinale tolerantie kan worden verbeterd door het innemen van de tabletten met melk of met voedsel. Acetylsalicylzuur en/of antihistaminica zouden kunnen helpen bij flushing klachten.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	<p>Fumaraten geven in 24% (gewogen gemiddelde, 18%-46%) van de patiënten een nagenoeg volledige remissie na een behandelduur van 16 weken. Een partiële remissie (PASI-75 respons) wordt gezien bij 50-70% van de patiënten na 16 weken. Goede effectiviteit werd waargenomen zowel op de korte termijn als bij langdurige onderhoudstherapie.</p> <p><i>A2 Altmeyer et al., 1994; Gollnick et al., 2002</i>  <i>B Nugteren-Huying et al., 1990; Kolbach et al., 1992; Nieboer et al., 1990</i>  <i>C Altmeyer et al., 1996; Bayard et al., 1987; Litjens et al., 2003; Carboni et al., 2004; Mrowietz et al., 1999</i></p>
-----------------	---

### Overwegingen

#### *Absolute contra-indicaties*

- Ernstige lever- en/of nierziekten
- Gastro-intestinale ziekten/aandoeningen bijv. chronische diarree
- Hematologische maligniteiten
- Zwangerschap en borstvoeding (Thio, 1999; Mrowietz, 1999).

#### *Relatieve contra-indicaties*

- Hematologische aandoeningen (bloedbeeld afwijkingen)
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een bekende potentiële nefrotoxiciteit.

### Geneesmiddeleninteracties

Er zijn tot op heden weinig tot geen gegevens beschikbaar over mogelijke, farmacologisch relevante interacties tussen fumaraten en andere geneesmiddelen. Het wordt in principe niet gecombineerd met lichttherapie of met immunosuppressieve therapie.

### Wijze van toepassing

Regelmatige bloed (leukocytenaantal en differentiatie, creatinine, ureum, cholesterol) en urine controle (sediment, eiwit): maandelijks in de eerste drie maanden, vervolgens afhankelijk van de gevonden uitslagen eenmaal per drie maanden en na één jaar eenmaal per zes maanden (Thio, 1999; Hoefnagel, 2003).

Dosisreductie c.q. tijdelijk stoppen is te overwegen bij leukocyten  $< 3 \times 10^9/l$ , lymfocyten  $< 0,5 \times 10^9/l$ , eosinofilie  $> 25\%$ , creatininstijging  $> 30\%$  ten opzichte van baseline en proteinurie.

### Gebruiksaanwijzing

#### Voor behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skindex-29 of -17 of VAS)
- Anamnese en klinisch onderzoek
- Laboratorium-parameters (zie Tabel 4)

#### Tijdens de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skindex-29 of -17 of VAS)
- Klinisch onderzoek
- Laboratorium-parameters (zie Tabel 4)

#### Na behandeling

- Geen

Parameter	Vóór behandeling	Periode in maanden		3 maanden, daarna eenmaal per 3 maanden, en na 1 jaar eenmaal per 6 maanden
		1	2	
Volledig bloedbeeld (leukocytenaantal, differentiatie)	x	x	x	x
Leverenzymen ( $\gamma$ -GT, ALAT, ASAT)	x	x	x	x
Serum creatinine	x	x	x	x
Ureum	x	x	x	x
Cholesterol	x	x	x	x
Urinesediment	x	x	x	x
Urine eiwit	x	x	x	x
Zwangerschapstest (urine)	x			

**Tabel 4:** laboratoriumcontroles

Fumaraat tabletten zijn in Nederland niet geregistreerd.

## Aanbevelingen

Fumaraten worden volgens schema aanbevolen voor inductietherapie voor patiënten met matige tot ernstige chronische plaque type psoriasis.

Indien, na 10 tot 16 weken, de inductietherapie als succesvol wordt beschouwd, kan onderhoudstherapie worden overwogen met de laagste effectieve dosis.

Fumaraten zijn te overwegen als eerste keus systemische monotherapie.

## Referenties

- Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, Frosch PJ, Ruppert P, et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Jun;30(6):977-81.
- Altmeyer P, Hartwig R, Matthes U. Efficacy and safety profile of fumaric acid esters in oral longterm therapy with severe treatment refractory psoriasis vulgaris. A study of 83 patients. *Hautarzt* 1996;47:190-196.
- Bayard W, Hunziker T, Krebs A, Speiser P, Joshi R. Peroral long-term treatment of psoriasis using fumaric acid derivatives. *Hautarzt* 1987;38:279-285.
- Carboni I, De Felice C, De Simoni I, Soda R, Chimenti S. Fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: an Italian experience. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:23-26.
- Gollnick H, Altmeyer P, Kaufmann R, Ring J, Christophers E, Pavel S, et al. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002;205(1):46-53.
- Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003 Aug;149(2):363-9.
- Jong R de, Bezemer AC, Zomerdijk TPL, Pouw-Kraan T van de, Ottenhoff THM, Nibbering PH. Selective stimulation of T helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethylfumarate. *Eur J Immunol* 1996;26:2067-74.
- Kolbach DN, Nieboer C. Fumaric acid therapy in psoriasis: results and side effects of 2 years of treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1992 Nov;27(5 Pt 1):769-71.
- Litjens NH, Nibbering PH, Barrois AJ, Zomerdijk TP, van den Oudenrijn AC, Noz KC, et al. Beneficial effects of fumarate therapy in psoriasis vulgaris patients coincide with downregulation of type 1 cytokines. *Br J Dermatol* 2003;148:444-51.
- Meinardi MMHM, Spuls PH, Witkamp L, Bos JD, Voorst Vader PC van, Dooren van-Greebe RJ. Protocolen voor systemische behandeling van psoriasis met acitretine, methotrexaat, fumaarzuur en ciclosporine A. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 1994;4:65-71.
- Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of psoriasis with fumaric acid esters: results of a prospective multicentre study. German Multicentre Study. *Br J Dermatol* 1998;138:456-460.
- Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P, for the German Fumaric Acid Ester Consensus Conference. Treatment of severe psoriasis with fumaric acid esters: scientific background and guidelines for therapeutic use. *Br J Dermatol* 1999;141:424-9.
- Nieboer C, Hoop D de, Langendijk PNJ, Loenen AC van, Gubbels J. Fumaric acid therapy in psoriasis; A double-blind comparison between fumaric acid compound therapy and monotherapy with dimethylfumaric acid ester. *Dermatologica* 1990;181:22-7.
- Nugteren-Huying WM, Schroeff JG van der, Hermans J, Suurmond D. Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:311-2.
- Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis--a retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 Jul;7(7):603-11.
- Schaefer GN. Fumarsaeure lindert die Schuppenflechte. *Selecta* 1984;15:1260-1.
- Schweckendiek W. Heilung von Psoriasis vulgaris. *Med Monatschr* 1959;13:103-4.
- Thio HB. Clinical and basic aspects of fumarates in psoriasis. Proefschrift Universiteit Leiden 1999;1-130.

## BIOLOGICS

### Uitgangsvragen biologics

- Wat is de effectiviteit van de verschillende biologics (uitgedrukt in percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie ( $\geq 90\%$ ), het percentage met partiële remissie ( $\geq 75\%$ ) (en/of remissieduur en/of percentages verbetering uitgedrukt in PASI, 'global severity', 'body surface area', 'clearance') bij volwassen patiënten met het chronische plaque type psoriasis?
- Wat zijn de bijwerkingen en wat is de veiligheid van de verschillende biologics bij volwassen patiënten met het chronische plaque type psoriasis?

### *Algemeen deel biologics*

#### **Dr. T. Nijsten**

##### *Therapierespons*

De voornaamste indicator van therapierespons blijft de verbetering in klinische ziekte-ernst (PASI 75 of een PGA mild tot afwezig), maar patiëntgebonden uitkomstmaten (o.a. voorkeur van de patiënt, tevredenheid met behandeling en/of verbetering van kwaliteit van leven) zijn ook erg belangrijk (Mrowietz, 2011). Het gewicht van patiëntenvoorkeur neemt toe in de afweging van de therapierespons met de klinische effecten bij intermediaire en matige klinische effecten (bijvoorbeeld PASI 75%-50% en PASI 50%).

Indien de therapierespons in overleg met de patiënt als onvoldoende wordt beschouwd, dan zijn er verschillende mogelijkheden waaronder: verhogen dosis of doseringsfrequentie, combinatie-behandeling (bijvoorbeeld toevoegen lokale therapie of methotrexaat) of het switchen naar andere (biologic) behandeling.

Het tijdstip waarop de behandeling wordt geëvalueerd is preferentieel 24 weken (initiatieperiode), maar kan voor sommige behandelingen al op 16 weken gebeuren (o.a. adalimumab en infliximab).

##### *Transitie*

Klinische ervaring leert dat het zinvol is om patiënten die onvoldoende reageren op een biologic van de antiTNF- $\alpha$  klasse over te zetten naar een andere biologic, eventueel uit dezelfde groep. Onvoldoende therapierespons op een TNF- $\alpha$  antagonist betekent niet perse dat dit ook geldt voor de andere middelen uit deze groep. Natuurlijk kan een patiënt die onvoldoende reageert op een TNF- $\alpha$  antagonist ook overgezet worden op ustekinumab, wat een volledig ander werkingsmechanisme heeft. Hetzelfde geldt vice versa. De evidence voor dergelijke transitie berust op observationele studies en (retrospectieve) case series (Lecluse, 2009; van Lumig, 2010).

##### *Hepatitis/ HIV*

Gezien de immunosuppressieve eigenschappen van de biologics is het wenselijk om de chronische en actieve infecties met HBV, HCV en HIV uit te sluiten voor de start van de therapie. De volgende aanbevelingen zijn gebaseerd op kleine case-series omdat goede klinische studies ontbreken.

Wegens het risico op reactivering (met als complicatie acuut leverfalen) moeten chronische dragers van hepatitis B (Ag-s positief) niet worden behandeld met biologics, tenzij onder behandeling met nucleoside analogen en onder begeleiding van een MDL arts.

In tegenstelling tot HBV nestelt het HCV zich niet in het DNA van de hepatocyt en is er dientengevolge geen risico op flares van HCV, wat betekent dat er wel gestart kan worden met een biologic onder adequate monitoring en in overleg met MDL arts.

Ook voor psoriasispatiënten met een HIV infectie geldt dat indien de infectie onder controle is met anti-virale HAART therapie, er een mogelijkheid is de TNF- $\alpha$  antagonisten te gebruiken. Extra controle is vereist gezien de kans op geneesmiddeleninteracties. Vanzelfsprekend dient de behandeling in nauwe samenspraak te gebeuren met de behandelend specialist. Dergelijke ervaringen zijn nog niet opgedaan voor ustekinumab.

### *Maligniteiten*

Het risico op maligniteiten (vooral lymfomen en plaveiselcelcarcinomen) bij het gebruik van immunosuppressieve geneesmiddelen, waaronder de biologics, blijft een punt van zorg. De ondersteunende data voor deze associatie zouden moeten voortkomen uit grote postmarketing fase IV studies, maar deze ontbreken nu grotendeels nog voor de biologics in psoriasis. Het feit dat er veel (psoriasis) patiënten zijn die een biologic hebben gebruikt en het aantal patiëntjaren van blootstelling aanzienlijk is, is geruststellend, maar maakt het toch nog onvoldoende mogelijk om de lange termijn veiligheid van deze groep geneesmiddelen goed in te schatten. De huidige veiligheidsdata berusten namelijk op enerzijds een beperkte follow-up van een kleine groep van relatief gezonde patiënten met relatief weinig blootstelling (deelnemers van klinische studies) en spontane geneesmiddelen bewaking door registratie instanties (waaronder het Nederlandse Lareb). Deze laatsten hebben een signaleringsfunctie, maar kunnen geen inschatting geven van de mate van risico en maken het niet mogelijk om hoog risico patiënten te identificeren. Om de langetermijn veiligheid inclusief het stimulerend effect op de carcinogenese van de biologics optimaal te kunnen beoordelen zijn er dus goede en liefst onafhankelijke postmarketing veiligheidsstudies nodig. Vooralsnog zijn er weinig publicaties over de veiligheid op lange termijn (Papp, 2010; van Lumig, 2011). Internationale prospectieve registraties (o.a. PsoNet) van gebruikers van biologics kunnen behulpzaam zijn in het detecteren en inschatten van risico's geassocieerd met het gebruik van biologics en het geniet dan ook de voorkeur om deel te nemen aan dergelijke registraties als er de (lokale) mogelijkheid is. In vergelijking met de populatie met psoriasis worden de TNF- $\alpha$  antagonisten al langer en frequenter gebruikt in andere patiëntenpopulaties zoals die met reumatoïde artritis, spondylartropathieën en inflammatoire darmziekten, maar de gegevens in deze populaties kunnen niet direct worden geëxtrapoleerd naar psoriasispatiënten.

De relatie tussen infliximab en adalimumab en (hepatosplenisch T-cel) lymfoom is nog niet goed duidelijk. Daarom is voorzichtigheid geboden.

Patiënten met psoriasis zouden volgens een associatiestudie (Gelfand, 2006) mogelijk bij aanvang al een hoger risico op een lymfoom hebben in vergelijking met de algemene bevolking, maar deze associatiestudie berust waarschijnlijk op een misclassificatie bias. Psoriasispatiënten hebben in ieder geval een verhoogd risico op het ontwikkelen van huidkanker als gevolg van eerdere UV-fototherapie (in het bijzonder PUVA) en het gebruik van immunosuppressiva (voornamelijk ciclosporine) (Marcil, 2001; Nijsten, 2003; Lim, 2005). Als gevolg daarvan dienen alle patiënten, vooral die met een intensieve immunosuppressieve therapie in de voorgeschiedenis, evenals psoriasis patiënten met voorafgaande PUVA therapie, onderzocht te worden op melanoom en niet-melanoom huidkanker, zowel vóór als tijdens TNF- $\alpha$  antagonist therapie.

Langetermijn effecten van ustekinumab zijn nog niet bekend, wel werd bij een enkele patiënt in de bovenbeschreven trials een basaalcelcarcinoom ontdekt gedurende de behandeling. Vandaar dat screening op het bestaan van maligniteiten, door middel van lichamelijk onderzoek (met name de huid) en een volledig bloedonderzoek aangeraden wordt alvorens de therapie met ustekinumab te starten.

### *Demyeliniserende ziekten*

TNF- $\alpha$  blokkers zijn geassocieerd met de ontwikkeling of verergering van demyeliniserende ziekten en multiple sclerose.

### *Cardiovasculaire ziekten*

TNF- $\alpha$  antagonisten kunnen ook (vooraf bestaand) hartfalen verergeren en daarom moeten patiënten met ernstig congestief hartfalen (NYHA graad III of IV) geen TNF- $\alpha$  blokkers krijgen. Degenen met mildere vormen van hartfalen dienen onder behandeling met een TNF- $\alpha$  antagonist waakzaam te worden gevolgd, mede door een cardioloog.

Uit de klinische registratiestudies van ustekinumab (en briakinumab) lijkt het risico op een myocardinfarct, cerebrovasculair accident en cardiovasculair overlijden zelfs op korte termijn toe te nemen (Ryan, 2011). Dit moet verder worden onderzocht, maar dit lijkt wel een specifieke complicatie te zijn van deze klasse van biologics.

### *Infecties*

De TNF- $\alpha$  blokkers blijken een verhoogd risico op infecties, waaronder tuberculose, met zich mee te brengen. De meest gebruikelijke infecties die zich voordoen zijn die van de bovenste- en onderste luchtwegen, urinewegen en weke delen/huid (Furst, 2008). De re-activatie van (latente) tuberculose is vooral bij infliximab, adalimumab en in mindere mate bij etanercept een probleem (zie voor verdere uitleg over [tuberculose screening](#)). Ook infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* en *Listeria monocytogenes* en virale infecties als herpes zoster worden vaker gezien. Deze bevindingen hebben geleid tot aanscherping van voorzorgsmaatregelen, waarbij patiënten, voordat met een biologic wordt gestart, worden gescreend op de aanwezigheid van (latente) tuberculose en zo nodig (preventief) behandeld worden in samenspraak met een longarts.

In een meta-analyse werd bij patiënten met reumatoïde artritis de invloed van het gebruik van TNF $\alpha$ -blokkers op het krijgen van infecties onderzocht (Bongartz, 2006). In de uiteindelijke analyse werden 5014 patiënten met reumatoïde artritis meegenomen die behandeld waren met infliximab of adalimumab. Het risico op ernstige infecties bij gebruik van deze antiTNF- $\alpha$  middelen bleek significant verhoogd (odds ratio 2.0, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.3-3.1). In navolging van de meta-analyse van Bongartz et al. (2006) werd recent een overzichtartikel gepubliceerd waarin een overzicht van beschikbare data tot februari 2008 over infecties bij gebruik van TNF- $\alpha$  blokkers werd weergegeven (Dommasch, 2011). Ook nu werd een 2 tot 4 keer verhoogd risico op ernstige infecties gevonden. In psoriasispatiënten blijkt het risico op ernstige infecties bij het gebruik van TNF- $\alpha$  antagonisten ook verhoogd, maar ontbreken er nog goede fase IV veiligheidstudies om het risico goed in te schatten. De huidige aannames zijn gebaseerd op kleine studies met vaak beperkte follow-up duur en cumulatieve blootstelling aan het geneesmiddel (Brimhall, 2008). Schmitt et al. (2008) liet in een systematic review zien dat de effectiviteit van biologics aanzienlijk verschilt. Infliximab werd als meest effectief bevonden (77% meer kans dan placebo op PASI 75), gevolgd door adalimumab. In de review van Langley et al. (2010), werd niet alleen de effectiviteit van de drie TNF- $\alpha$  blokkers, maar ook risico's op diverse ernstige bijwerkingen onderzocht. Dit werd gebaseerd op gemiddeld 11 maanden blootstelling aan adalimumab of etanercept of ca. 8 maanden aan infliximab. Uit deze analyse bleek niet alleen een lagere effectiviteit van etanercept, maar ook dat niet één TNF- $\alpha$  blokker een wezenlijk gunstiger veiligheidsprofiel had.

Ook al is er momenteel nog relatief weinig klinische ervaring met ustekinumab en is de langetermijn veiligheid nog onvoldoende bekend, het is zeer waarschijnlijk dat het risico op ernstige infecties ook bij het gebruik van ustekinumab verhoogd is. In de registratietekst wordt een geringe toename van infecties gerapporteerd (25.9% ten opzichte van 23% in de placebo groep) in 1.970 patiënten, waarvan de meerderheid (85%) psoriasis heeft en slechts 14% van de patiënten langer dan 6 maanden is behandeld.

Het spreekt voor zich dat bij actieve ernstige infecties niet gestart dient te worden met behandeling met biologics. Bij verdenking van (ernstige) infecties dient de haard pro-actief opgespoord te worden en behandeld. De behandeling van infecties wijkt niet af bij patiënten die biologics gebruiken. Het wordt aanbevolen dat patiënten die biologics gebruiken jaarlijks een influenzavaccinatie aangeboden krijgen en een pneumococcenvaccinatie is te overwegen. Tevens wordt aangeraden om de TBC screening jaarlijks te herhalen (Rychly, 2005; Conceptrichtlijn biologics, 2010).

### *Zwangerschap en borstvoeding*

Gecontroleerde studies zijn over dit onderwerp niet voorhanden. Onze kennis hieromtrent is derhalve gebaseerd op dierexperimenteel onderzoek, op theoretische basisprincipes vanuit met name farmacologie en op ervaringen uit de alledaagse praktijk, dat wil zeggen casuïstiek en grote (inter)nationale sets met registratiegegevens over zwangerschap en geboortes bij patiënten en hun partners. In de meest recente FDA-rapportage van spontane meldingen wordt wel een verhoogd risico gesuggereerd met betrekking tot het zogenaamde VATER-syndroom bij het gebruik van TNF- $\alpha$  antagonisten.

Zoals eigenlijk bij elke vorm van medicatie is ook de ervaring met biologics vlak vóór en gedurende de zwangerschap te gering om te kunnen claimen dat (doorgaand) gebruik veilig is. (Carter, 2006; Carter, 2009; Klink; 2008; Ostensen, 2009; Gisbert, 2009/2010). In dierstudies is geen risico voor de foetus aangetoond van TNF- $\alpha$  blokkers, net zo min als in series van zwangere patiënten

die infliximab of adalimumab in de periode vlak voor zwangerschap en gedeeltelijk of geheel tijdens de zwangerschap gebruikten. Het effect op de spermatogenese is onbekend maar vooralsnog zijn er geen aanwijzingen op ongunstige bijwerkingen. De TNF- $\alpha$  blokkers zijn derhalve geclassificeerd in groep B.

Preconceptuele counseling en zwangerschapsbegeleiding door een gynaecoloog is bij een vrouwelijke patiënt, die een biological gebruikt, met een zwangerschapswens wenselijk.

#### *Fertiliteit*

Een TNF- $\alpha$  blokker remt de apoptose van zaadcellen, stimuleert androgeenreceptorexpressie op de cellen van Sertoli, remt de steroïdogenese op transcriptieniveau van de cellen van Leydig. De resultaten van een aantal kleine studies suggereert dat er geen sprake is van een fertiliteitsprobleem tijdens behandeling met infliximab. Al met al is het echter niet uitgesloten dat TNF- $\alpha$  blokkers de spermatogenese kunnen remmen (La Montagna, 2005; Mahadevan, 2005; Paschou, 2009). Over de invloed van TNF- $\alpha$  blokkade op de vrouwelijke fertiliteit zijn geen data gepubliceerd.

#### *Transplacentaire passage*

De moleculaire structuur van adalimumab, infliximab en etanercept maakt dat enige placentaire passage mogelijk is gedurende het eerste trimester en in toenemende mate in het tweede en zeker in het derde trimester (Simister, 2003). Serumspiegels van infliximab waren bij vijf pasgeborenen niet verschillend van de spiegels bij hun moeders en bleven aantoonbaar tot zelfs zes maanden post-partum: dit betekent wellicht een verlengde halfwaardetijd bij de neonat (Vasiliauskas, 2006).

#### *Borstvoeding*

Er zijn verschillende case reports over onschadelijkheid van borstvoeding gedurende antiTNF- $\alpha$  therapie bij de moeder, waarbij het kind normale groeicurves en een normale ontwikkeling lijkt door te maken. Al met al kan men stellen dat het onvoldoende bekend is in welke mate TNF- $\alpha$  blokkers uitgescheiden worden in moedermelk, of dat baby's relevante spiegels kunnen opbouwen via ingestie c.q. borstvoeding. Moeders die moedermelk willen geven, moeten geïnformeerd worden dat onvoldoende kennis voorhanden is voor een positief advies en dat er een goed alternatief voor borstvoeding is (Peltier, 2001; Ostensen, 2004).

## **Antistofvorming**

### **Dr. L.L.A. Lecluse**

Zoals bij alle lichaamsvreemde eiwitten, kunnen ook tegen de biologics antistoffen worden gevormd. Relevant is of deze antistoffen neutraliserend zijn en dus het geneesmiddel wegvangen.

Neutraliserende antistoffen zijn tot op heden aangetoond tegen adalimumab, infliximab en ustekinumab (Krieckaert, 2010; Papp, 2008).

Niet-neutraliserende antistoffen zijn aangetoond voor etanercept (de Vries, 2008).

In tegenstelling tot in de reumatologie, zijn binnen de dermatologie weinig data beschikbaar betreffende de mate en gevolgen van antistofvorming. Het lijkt zo te zijn dat de patiënten met neutraliserende antistofvorming uiteenvallen in twee groepen, één met een lage antistoftiter en één met een hoge antistoftiter. Bij de eerste groep zijn de gevolgen voor de effectiviteit heel wisselend en is het mogelijk dat de patiënt een goede effectiviteit van de biologic blijft ervaren. Bij een hoge antistoftiter is er vrijwel altijd sprake van ineffectiviteit van het geneesmiddel.

In een studie uitgevoerd bij patiënten met psoriasis die startten met adalimumab, werd bij 45% van de patiënten antistoffen aangetoond, waarvan de helft met een hoge en de helft met een lage antistoftiter (Lecluse, 2010). In de fase III registratiestudie van adalimumab werd een aanzienlijk lager percentage antistofvorming gevonden (Menter, 2008). Er is hierbij sprake van een andere studieopzet geweest en van een ander gebruikte antistofbepaling wat het verschil zou kunnen verklaren.

Van de andere biologics zijn (nog) onvoldoende gegevens bekend in welke mate antistofvorming optreedt bij patiënten met psoriasis.



### *Wanneer bepalen?*

Het bepalen van antistoffen kan geïndiceerd zijn bij patiënten die adalimumab of infliximab gebruiken wanneer:

- De patiënt de eerder behaalde effectiviteit verliest tijdens het gebruik.
- Geen verbetering van het huidbeeld optreedt sinds start van de behandeling.
- Een infusiereactie optreedt (alleen bij infliximab).

### *Hoe te bepalen?*

Antistoffen tegen adalimumab en infliximab kunnen routinematig worden aangevraagd via [www.sanquin.nl](http://www.sanquin.nl). De spiegel van het geneesmiddel wordt automatisch meebepaald. Voor het aanvragen van antistoffen tegen etanercept bestaat momenteel geen indicatie, aangezien neutraliserende antistoffen niet zijn aangetoond.

Een reguliere bepaling voor antistoffen tegen ustekinumab is (nog) niet beschikbaar.

Het is belangrijk dat de bloedafname wordt verricht ten tijde van een dalspiegel van de biologic, dus vlak voor de volgende toediening. Dit omdat de antistoffen binden aan de biologic en dan niet meer door de test kunnen worden gedetecteerd.

### *Interpretatie*

#### Situatie I

Er is sprake van een afname van de werkzaamheid van de biologic en de antistofbepaling geeft een lage antistoftiter aan en daling van de biologic spiegel in het bloed.

→ De biologic kan gecontinueerd worden, maar het valt te overwegen de toedieningsfrequentie of de dosis van de biologic te verhogen. Het is bekend dat op die manier de vorming van antistoffen 'overruled' kan worden en de effectiviteit weer toeneemt. In dit geval nemen echter de kosten van de behandeling evenredig toe.

#### Situatie II

Er is geen klinische werkzaamheid van de biologic en de antistofbepaling geeft een hoge antistoftiter en geen aantoonbaarheid van de biologic in het bloed aan.

→ In dit geval heeft het geen zin de behandeling te continueren, aangezien er zoveel antistoffen zijn dat de biologic volledig wordt weggevangen. Overweeg te switchen naar een biologic met eenzelfde of een ander werkingsmechanisme.

#### Situatie III

Er is geen klinische werkzaamheid van de biologic en de antistofbepaling geeft geen antistoftiter en normale hoeveelheid van de biologic in het bloed aan.

→ De patiënt reageert in dit geval blijkbaar niet op de aangeboden therapie. Overweeg te switchen naar een biologic met een ander werkingsmechanisme.

Voor meer informatie op dit gebied, zie Wolbink et al. (2009).

### *Combinatietherapie met methotrexaat*

Op basis van de huidige gegevens lijkt het toevoegen van een lage dosering methotrexaat bij de behandeling met adalimumab, etanercept en infliximab een synergistisch effect te hebben. Echter, door gebrek aan data betreffende patiënten met psoriasis, kan deze richtlijn geen directe adviezen hieromtrent geven en wordt het overgelaten aan de expertise van de behandelaar.

In de reumatologie is combinatiebehandeling met methotrexaat standaard procedure en heeft volgens de richtlijn voor reumatoïde artritis zelfs de voorkeur boven monotherapie met biologics (Richtlijn reumatoïde artritis, 2009). Studies hebben aangetoond dat het aantal patiënten dat antistoffen vormt tegen infliximab en adalimumab bij combinatietherapie met methotrexaat halveert ten opzichte van monotherapie en even veilig lijkt te zijn qua bijwerkingen (Krieckaert, 2010).

Of het toevoegen van methotrexaat zin heeft nádat er antistoffen zijn gevormd, is niet bekend.

Over het combineren van ustekinumab met methotrexaat zijn nog geen gegevens bekend.

## Referenties

- Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug; 64 (8): 1150-7.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006 May 17;295(19):2275-85.
- Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):274-85.
- Carter JD, Valeriano J, Vassey FB. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition and VATER association: a causal relationship? *J Rheumatol* 2006; 33: 1014-7.
- Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):635-41.
- Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Feb 9. [Epub ahead of print]
- Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Apr;39(5):327-46. Epub 2008
- Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006 Oct;126(10):2194-201.
- Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 May;16(5):881-95.
- Hanuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol*. 2000 Mar; 114 (3): 587-90.
- Hanuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J, et al. *J Invest Dermatol*. 2000;114:587-595.
- Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol*. 2008;2008:271363.
- Krieckaert CL, Bartelds GM, Lems WF et al. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 217.
- Langley RG, Strober BE, Gu Y, Rozzo SJ, Okun MM. Benefit-risk assessment of tumour necrosis factor antagonists in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2010 Jun;162(6):1349-58.
- Lecluse LL, de Groot M, Bos JD, Spuls PI. Experience with biologics for psoriasis in daily practice: switching is worth a try. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):948-51
- Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2010; 146: 127-32.
- Lim JL, Stern RS. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. *J Invest Dermatol*. 2005 Mar;124(3):505-13.
- Lümig van PP, Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, et al. Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4):838-46
- Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Apr;11(4):395-9.
- Marciel I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet*. 2001 Sep 29;358(9287):1042-5.
- Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(1):106-115.
- Montagna GL, Malesci D, Buono R, Valentini G. Asthenoazoospermia in patients receiving anti-tumour necrosis factor {alpha} agents. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11):1667.
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: an European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011 Jan;303(1):1-10
- Nederlandse vereniging van reumatologie (NVR), conceptrichtlijn verantwoord gebruik biologicals (versie 290810), 2010.
- Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003 Aug;121(2):252-8.
- Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol*. 2004 May;31(5):1017-8.
- Østensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Jul;5(7):382-90.

- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-84.
- Paschou S, Voulgari PV, Vrabie IG, Saougou IG, Drosos AA. Fertility and reproduction in male patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *J Rheumatol.* 2009 Feb;36(2):351-4.
- Peltier M, James D, Ford J et al. Infliximab levels in breast-milk of a nursing Crohns patient. Presented at the Am Coll 5 of Gastroenterol 66th Ann Scient Meeting 2001; Las Vegas (NV), Oct 22-26, 2001
- Reich K, Langley RG, Lebwohl M, Szapary P, Guzzo C, Yeilding N, Li S, Hsu MC, Griffiths CE. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol.* 2011 Feb 17. [Epub ahead of print]
- Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2011 Aug 24;306(8):864-71.
- Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(3):513-26.
- Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine.* 2003 Jul 28;21(24):3365-9.
- Vasilauskas EA, Church JA, Silverman N, et al. Case report: evidence for trans-placental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255-8.
- Vries de MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Ann Rheum Dis* 2008.
- Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 211-5

## **Tuberculose screening**

### *Stappenplan voor tuberculose screening bij biologics in de dermatologie*

**Drs. A.Q. de Vries, Dr. H. van Deutekom, Dr. T. Nijsten, Dr. Ph.I. Spuls**

Dit stappenplan geeft de dermatoloog een handvat voor de tuberculosescreening voorafgaand aan het starten met een biologic. Dit stuk is gebaseerd op de British Guidelines voor psoriasis (Smith, 2005), American Thoracic Society (Diagnostic Standards of Tuberculosis, 2000), CPT (Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, 2010), richtlijn Interferon gamma Release Assays bij de diagnostiek van Tuberculose 2010 en enkele artikelen.

Voor aanvang van behandeling en jaarlijks tijdens behandeling met biologics, dient een screening op tuberculose plaats te vinden.

### **Anamnese en lichamelijk onderzoek**

Symptomen verdacht voor tuberculose, zoals hoesten, hemoptoë, koorts, nachtzweeten en afvallen moeten worden uitgevraagd. Tevens is van belang te vragen of patiënt tuberculose in de voorgeschiedenis heeft gehad en daarvoor adequaat (na 1960 in Nederland) behandeld is, tuberculose expositie heeft gehad, afkomstig is uit een endemisch gebied of daar langdurig heeft verbleven (>3 maanden), zoals Oost-Europa, Afrika, Azië en Midden- of Zuid-Amerika, een risico patiënt is (HIV, i.v. drugs gebruikers), mensen of werknemers bij wie een hoog risico op tbc aanwezig is, zoals gedetineerden of daklozen, personeel van een mycobacterieel laboratorium en personen met hoog risico op basis van medische conditie (immunosuppressie) en of patiënt een BCG (Bacillus Calmette-Guérin) vaccinatie heeft gehad.

Lichamelijk onderzoek is te overwegen, waarbij een mogelijk BCG litteken, meestal op de linker bovenarm van de patiënt te zien kan zijn. Bevindingen bij auscultatie van de longen zijn niet specifiek voor diagnose tuberculose, maar kan men overwegen bij symptomen.

### **Aanvullend onderzoek**

X-thorax, een Mantoux (Tuberculine Huidtest (THT)) en IGRA (interferon-gamma release assay) (bloedtest) (Altena, 2010).

- **X-Thorax:** Vraagstelling: aanwijzingen voor TBC (TBC in voorgeschiedenis, latente TBC (Latente Tuberculose infectie (LTBI)) of actieve TBC).

Bij biologics mag de X-thorax maximaal 3 maanden oud zijn, afhankelijk van reisgedrag en anamnese. Op indicatie kan men deze echter herhalen.

### **- Mantoux-test:**

Bij een Mantoux-test wordt 0.1 ml tuberculine zeer oppervlakkig (intracutaan) ingespoten in de onderarm, waarbij een kwaddel ontstaat. Na 72 tot 96 uur moet de Mantoux-test afgelezen worden. Bij het aflezen gaat het om de induratie grootte.

Een BCG vaccinatie kan een kruisreactie geven met een Mantoux-test waardoor een vals positieve uitslag ontstaat. Bij een daadwerkelijke TBC infectie zal de uitslag van de Mantoux echter meestal groter zijn dan bij een kruisreactie. Met de tijd kan de BCG vaccinatie ook vervagen en zal de kruisreactie niet meer optreden (Diagnostic Standards of Tuberculosis, 2000; Altena, 2010).

Bij de screening voorafgaand aan het starten van een immunosuppressivum wordt, ongeacht de BCG vaccinatiestatus, een induratie van  $\geq 5$  mm als positief aangehouden (Altena, 2010). Een patiënt kan dan rechtstreeks naar de longarts verwezen worden.

Bij een Mantoux uitslag  $< 5$  mm induratie zal bij leeftijd  $\geq 65$  jaar de Mantoux na 2 weken herhaald worden (Diagnostic Standards of Tuberculosis, 2000). Bij deze patiëntengroep kan de eerste Mantoux vals-negatief zijn doordat de infectie lang geleden opgelopen is en met de tijd is vervaagd. Bij herhaling van de Mantoux-test na 2 weken (boosteren) kan de respons toenemen.

Bij een Mantoux uitslag  $< 5$  mm induratie in de leeftijd  $< 65$  jaar of bij een herhaalde Mantoux  $< 5$  mm bij patiënten  $\geq 65$  jaar, zal een IGRA test worden gedaan in verband met de kans op een vals negatieve Mantoux (zoals bij immunosuppressiva of oude tbc infectie). Idealiter kan men het bloed voor de IGRA meteen bij het aflezen van de Mantoux afnemen. Indien de bloedafname voor de IGRA langer dan 3 dagen na het zetten van de Mantoux gebeurt, kan de Mantoux de IGRA 'boosten' en een vals-positieve uitslag geven (Altena, 2010).

### **- Interferon-gamma release assay (IGRA)**

IGRA is een specifieke bloedtest. Eiwitten van Mycobacterium tuberculosis activeren na een besmetting T-cellen tot de productie van interferon-gamma. Er zijn twee testen die de interferon-gamma meten (Smith, 2005); Quantiferon-TB Gold-test (QFT-G) die de totale IFN-gamma productie in een vaststaand volume meet en de T-SPOT TB test (T-SPOT) die het aantal IFN-gamma producerende T-lymfocyten in een vaststaand aantal witte bloedcellen meet. De IGRA maakt geen onderscheid tussen actieve tuberculose (symptomen) of LTBI (symptoomloos).

De sensitiviteit van testen gebaseerd op de T-cel respons, is afgenomen bij een onderdrukt immuunsysteem (Altena, 2010). Een positieve bevinding zal dan alleen overtuigend zijn, terwijl negatieve uitslagen een tuberculose infectie niet kunnen uitsluiten. Immunosuppressie kan de IGRA dus beïnvloeden (vals-negatief). Een negatieve Mantoux en IGRA sluiten een tuberculose infectie bij HIV-geïnfekteerde patiënten met een laag CD-4 aantal niet uit (Altena, 2010).

De QFT-G is goedkoper en minder bewerkelijk en wordt in Nederland meer toegepast (*bron: GGD-tuberculosefonds*) bij tuberculose diagnostiek dan de T-SPOT (Smith, 2005).

## Stappenplan tuberculose screening

Diagnostiek van TBC, ongeacht de BCG vaccinatiestatus, voorafgaande aan en follow-up bij biologische behandeling. Men moet gedurende de behandeling en tot 6 maanden na stoppen van een biologic alert blijven op tuberculose (Smith, 2005). Tijdens behandeling wordt jaarlijkse screening op latente tbc geadviseerd. Zowel anamnese, Mantoux als IGRA worden dan aanbevolen. Om de invloed van immunosuppressieve medicatie op de Mantoux en IGRA te beperken, kan men een therapievrij interval van een week voor bepaling aanhouden.

1. Anamnese:
  - Symptomen verdacht voor tuberculose
  - TBC in voorgeschiedenis, eventueel adequate behandeling
  - Expositie aan tuberculose
  - Afkomstig uit of recent langdurig verblijf in endemisch gebied
  - Risicopatiënt
  - BCG vaccinatie
  
2. Lichamelijk onderzoek, te overwegen:
  - Auscultatie van de longen bij symptomen (niet-specifiek voor diagnose TBC)
  - Litteken (linker) bovenarm (kan duiden op BCG vaccinatie)
  
3. X-Thorax:
  - aanwijzingen voor actieve of doorgemaakte TBC?  
→ Bij afwijkingen consulteer de longarts
  
4. Mantoux:
  - $\geq 5$  mm induratie → positief → overweeg LTBI of actieve TBC → icc longarts
  - $< 5$  mm induratie:
    - leeftijd  $< 65$  jaar: bloedafname voor IGRA test
    - leeftijd  $\geq 65$  jaar: Mantoux na 2 weken herhalen
    - $\geq 5$  mm induratie → positief → icc longarts
    - $< 5$  mm induratie → bloedafname voor IGRA test
  
5. IGRA (Altena, 2010)

Mantoux	IGRA	Diagnose	Beleid
$< 5$ mm	negatief	Afhankelijk van anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indien geen anamnese en symptomen verdacht voor TBC, geen TBC in voorgeschiedenis, geen TBC expositie, niet (recent) afkomstig uit een endemisch gebied of risicopatiënt, kan een biologic gestart worden.</li> <li>- Indien wel aanwezig consulteer de longarts voor eventuele verdere diagnostiek en behandeling.</li> <li>- TBC infectie is bij HIV-geïnfecteerde patiënten met een laag CD-4 aantal nog niet uitgesloten.</li> </ul>
$\geq 5$ mm $< 10$ mm	negatief	LTBI en actieve TBC sterk overwegen	Consulteer de longarts voor eventuele verdere diagnostiek en behandeling
$> 10$ mm	negatief	LTBI	Consulteer de longarts voor behandeling
Elke waarde	QFT-G 0.2-0.35 U/ml	LTBI sterk overwegen	Consulteer de longarts voor eventuele verdere diagnostiek en behandeling

Elke waarde	Positief (QFT-G > 0.35 U/ml)	LTBI	Consulteer de longarts voor behandeling
-------------	------------------------------	------	---

6. Behandeling:

A

Actieve TBC of (overwogen) LTBI → consulteer longarts voor behandeling, in enkele gevallen voor 9 maanden (Altena, 2010).

Gedurende LTBI behandeling kan vaak na een aantal maanden (1-3) al met een biologic gestart worden. Hierover is geen consensus, daarom moet dit altijd in overleg met de longarts plaats vinden (Smith, 2005; Altena, 2010).

B

**Biologic voorkeur:** (zie ook tabel 2) Studies suggereren dat reactivatie van tuberculose minder voorkomt bij behandeling met etanercept dan met infliximab of adalimumab (Altena, 2010; Tubach, 2009). Dit zou betrekking hebben op het werkingsmechanisme en de binding van TNF- $\alpha$ . Met betrekking tot ustekinumab is hierover nog nagenoeg niets bekend.

Tabel 1: Stappenplan tuberculose screening

Medicatie ingedeeld naar tuberculose risico	
Hoog risico (Altena, 2010; Tubach, 2009)	Infliximab Adalimumab Prednison $\geq$ 15mg/dag Cytostatica
Gemiddeld risico (Altena, 2010; Tubach, 2009)	Etanercept
Laag risico	Methotrexaat (één geval gerapporteerd bij LAREB)  Ciclosporine (één geval gerapporteerd bij LAREB)
Te weinig gegevens beschikbaar	Ustekinumab

Tabel 2: Medicatie ingedeeld naar tuberculose risico

## Referenties

- Altena van R, Arend SM, Bossink AWJ, Erkens CGM, van Kuijk SJTh, van Leth F et al. Richtlijn: Interferon Gamma Release Assays bij de diagnostiek van tuberculose 2010. [www.kncvtbc.nl](http://www.kncvtbc.nl) . 18-4-2011.
- Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005;153:486-97.
- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.

## Adalimumab

### Dr. H.B. Thio

#### Samenvatting

Drie studies van verschillende auteurs, die onderzoek deden naar de werkzaamheid van adalimumab, voldeden aan de criteria voor opname in de richtlijn en verkregen een mate van bewijs A2.

Adalimumab is zeer effectief bij de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassenen. Tussen 53% en 80% van de psoriasispatiënten die behandeld werden met adalimumab behaalden een PASI 75 respons in week 16 en 17-20% van de patiënten bereikten de maximale PASI 100 respons (volledige remissie). De meest voorkomende bijwerkingen waren reacties op de injectieplaats, bovenste luchtweginfecties, hoofdpijn, rash en sinusitis. Hoewel zeer zeldzaam, kunnen ernstige infecties optreden tijdens de behandeling met adalimumab. De potentiële rol van adalimumab bij de ontwikkeling van maligniteiten is onbekend.

Adalimumab	
Registratie voor psoriasis.	December 2007 (EMA)
Aanbevolen controles voorafgaand aan behandeling	Volledig bloedbeeld, leverenzymen, bezinking (BSE) / CRP, serum creatinine, urinesediment, zwangerschapstest, HBV / HCV, HIV (voorafgaand aan de behandeling), Voor tuberculose screening zie algemene stuk: samengevat: anamnese, lichamelijk onderzoek, X-thorax, mantoux- en Quantiferontest.
Aanbevolen startdosering	Oplaaddosis: 80 mg subcutaan
Aanbevolen onderhoudsdosering	40 mg subcutaan eenmaal per twee weken
Klinisch significante respons te verwachten	Na 4 weken
Responspercentage	PASI 75 in 53-80% PASI 90 24-52%
Absolute contra-indicaties (zie SmPC tekst)	Overgevoeligheid voor adalimumab of een onderdeel van de formulering, ernstige actieve infecties, chronische hepatitis B, actieve TBC, hartfalen (NYHA klasse III/IV), zwangerschap en lactatie, recente voorgeschiedenis maligniteit of lymfoproliferatieve aandoening (< 5 jaar en uitzondering voor BCC, KIN III en CIN III) demyeliniserende aandoeningen, vaccinatie met een levend vaccin.
Meest voorkomende bijwerkingen (zie SmPC tekst)	≥ <b>1/10</b> : luchtweginfecties (waaronder lagere en hogere luchtweginfecties, pneumonie, sinusitis, faryngitis, nasofaryngitis en virale herpes pneumonie), leukopenie (waaronder neutropenie en agranulocytose), anemie, verhoogde lipiden, hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid en braken, verhoogde leverenzymen, uitslag (waaronder schilferende uitslag), skeletspierpijn, reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem op de injectieplaats) ≥ <b>1/100 tot &lt; 1/10</b> : systemische infecties (waaronder sepsis, candidiasis en influenza), intestinale infecties (waaronder virale gastroenteritis), huid- en onderhuidinfecties (waaronder paronychia, cellulitis, impetigo, fasciitis necroticans en herpes zoster), oorontstekingen, orale infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en tandinfecties), genitale infecties waaronder vulvovaginale schimmelinfectie), urineweginfecties (waaronder pyelonefritis), schimmelinfecties, benigne neoplasma, huidkanker met uitzondering van melanoom (waaronder basaalcelcarcinoom en epitheelcelcarcinoom), trombocytopenie, leukocytose, hypersensitiviteit, allergieën



<b>Adalimumab</b>	
	(waaronder hooikoorts), hypokaliëmie, verhoogd urinezuur, afwijkend bloednatrium, hypocalciëmie, hyperglycemie, hypofosfatemie, verhoogd bloedkalium, stemmingswisselingen (waaronder depressie), angst, slapeloosheid, paresthesiën (waaronder hypoesthesie), migraine, ischias, visusstoornis, conjunctivitis, draaiduizeligheid, tachycardie, hypertensie, blozen, hematoom, hoesten, astma, dyspneu, maagdarmbloeding, dyspepsie, refluxoesofagitis, siccasyndroom, pruritus, urticaria, blauwe plekken (waaronder purpura), dermatitis (waaronder eczeem), breken van de nagels, overmatig zweten, spierspasmen (waaronder verhoging van de hoeveelheid creatininefosfokinase in het bloed), hematurie, nierfunctiestoornissen, pijn op de borst, oedeem, stollings- en bloedingsstoornissen (waaronder verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd), positieve test op autoantilichamen (waaronder antilichamen tegen dubbelstrengs DNA), verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed, vertraagd herstel
Geneesmiddeleninteracties	Abatacept, anakinra
Bijzondere overwegingen	Zie onder subhoofdstuk 'overwegingen'.

**Tabel 1: overzichtstabel**

### Introductie

Adalimumab is een recombinant humaan immunoglobuline G1 (IgG1) monoklonaal antilichaam dat alleen humane eiwitreeksen bevat. Adalimumab is geproduceerd met behulp van recombinant DNA technologie in een expressiesysteem van zoogdiercellen. Het bestaat uit 1330 aminozuren en heeft een moleculair gewicht van ongeveer 148 kDa. Adalimumab bestaat uit regio's van afwisselend zware en lichte humane ketens die specifiek zijn voor zowel humaan TNF als voor de zware keten van humaan IgG1 en de kappa lichte keten reeksen. Adalimumab bindt met hoge affiniteit en specificiteit aan oplosbaar TNF- $\alpha$ , maar niet aan lymfotoxine (TNF- $\beta$ ) (Tabel 1) (Tracey, 2008; U.S. Food and Drug administration, 2008; European Medicines Agency, 2008). In de Europese Unie is adalimumab geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstige psoriasis die niet reageert op conventionele systemische therapieën (PUVA, MTX en/of ciclosporine) of wanneer deze behandelingen niet verdragen worden door de patiënt of dat er contra-indicaties voor zijn.

### Werkingsmechanisme

Adalimumab bindt specifiek aan TNF- $\alpha$  en neutraliseert de biologische werking van TNF- $\alpha$  door het blokkeren van de interactie met de p55- en p75-TNF-receptoren op het celoppervlak. Adalimumab moduleert ook de biologische responsen die worden geïnduceerd of gereguleerd door TNF- $\alpha$ . Na behandeling met adalimumab zullen de spiegels van acute-fase reactie-eiwitten betrokken bij inflammatie (C-reactief proteïne (CRP), bloedbezinking (BSE)) en serum cytokinen snel afnemen (Tracey, 2008; U.S. Food and Drug administration, 2008; European Medicines Agency, 2008; Alwawi, 2008; Traczewski, 2008).

### *Farmacokinetiek/ farmacodynamiek.*

Bij gezonde volwassenen wordt de maximale serumconcentratie na een enkele subcutane dosis van 40 mg ( $4,7 \pm 1,6$  microgram/mL) bereikt binnen  $131 \pm 56$  uur (Tracey, 2008; U.S. Food and Drug administration, 2008; European Medicines Agency, 2008). De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 64%. Er treedt een evenwichtssituatie van adalimumab in het serum op bij eenmaal per week subcutane toediening. Adalimumab vertoont een lineaire kinetiek over het dosisbereik van 0,5-10 mg/kg na een enkele intraveneuze dosis voor patiënten met reumatoïde artritis. Distributie van adalimumab is grotendeels beperkt tot het vasculaire compartiment. De gemiddelde terminale halfwaardetijd was 11,8 dagen na een dosis van 0,5 mg/kg en 13,3 dagen na een dosis van 10 mg/kg.

Slechts een klein deel van de klaringsvariantie van adalimumab kon worden verklaard door het lichaamsgewicht van de patiënt, wat suggereert dat een vaste dosis voor alle patiënten geschikt is. Er zijn echter geen gegevens over patiënten die meer wegen dan 100 kg (Tracey, 2008; U.S. Food and Drug administration, 2008; European Medicines Agency, 2008; Alwawi, 2008; Traczewski, 2008).

### **Doseringsschema**

Adalimumab wordt subcutaan toegediend. Volgens de drie klinische studies die voldeden aan de criteria voor opname in de richtlijnen (zie hieronder Effectiviteit) is het aanbevolen doseringsschema één subcutane injectie van 80 mg bij aanvang van de behandeling, gevolgd door 40 mg subcutaan eenmaal per twee weken voor de onderhoudsbehandeling die 1 week na de inductiedosis gestart moet worden (Tracey, 2008; U.S. Food and Drug administration, 2008; European Medicines Agency, 2008).

### **Effectiviteit**

Drie studies, uitgevoerd door verschillende auteurs, deden onderzoek naar de werkzaamheid van adalimumab. Zij voldeden aan de criteria voor opname in de richtlijnen en verkregen een mate van bewijs A2 (Gordon, 2006; Menter, 2008; Saurat, 2008). Dit vertaalt zich in een niveau van bewijs van 1.

Een studie was een 12 weken durende, gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde trial (Gordon, 2006). De onderzoekspopulatie bestond uit 147 volwassen personen met stabiele, matige tot ernstige chronische plaque psoriasis met een BSA  $\geq$  5%. De proefpersonen werden gerandomiseerd om (i) een 80 mg subcutane oplaaddosis van adalimumab te krijgen in week 0, gevolgd door 40 mg subcutaan eenmaal per twee weken vanaf week 1, (ii) een 80-mg oplaaddosis in week 0 en 1, gevolgd door 40 mg per week subcutaan te beginnen in week 2, of (iii) corresponderende placebo-injecties. Na 12 weken behandeling in de studie bereikten in totaal 53,3% van de proefpersonen die behandeld werden met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken en 80% van de proefpersonen die behandeld werden met adalimumab 40 mg per week een PASI 75 respons, in tegenstelling tot 3,8% van de patiënten die een placebo kregen ( $P < 0,001$  versus placebo, gemodificeerde ITT populatie).

Adalimumab heeft ook een klinisch relevante en statistisch significante verbetering in kwaliteit van leven bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis aangetoond, zoals blijkt uit verschillende secundaire effectiviteits-eindpunten.

In dezelfde studie werd een uitbreidingsfase van 48 weken uitgevoerd voor patiënten die de eerste 12 weken afmaakten om de lange termijn werkzaamheid en veiligheid van adalimumab te onderzoeken; 72% van de patiënten die hadden deelgenomen aan de eerste fase hebben de behandeling voortgezet tot 60 weken. Alle 137 proefpersonen die meededen aan de uitbreidingsfase van dit onderzoek bleven hun vorige doseringsschema van adalimumab ontvangen (40 mg eenmaal per 2 weken of 40 mg per week, beiden middels een subcutane injectie) tot en met week 12 of waren overgestapt op een 80 mg subcutane dosis van adalimumab in week 12 en een 40 mg subcutane dosis van adalimumab eenmaal per twee weken beginnend in week 13 (patiënten die eerder een placebo kregen). De weken 25-60 waren een open-label fase waarin de patiënten in de placebo/eenmaal per 2 weken groep en de eenmaal per 2 weken adalimumab groep in aanmerking kwamen voor dosis-escalatie (voor adalimumab 40 mg per week) als zij minder dan een PASI 50 respons hadden bereikt. Zowel adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken en adalimumab 40 mg per week waren zeer effectief. Een PASI 75 in week 60 werd gezien bij 64%, 56% en 45% van de patiënten die behandeld waren met respectievelijk adalimumab 40 mg per week, adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken en eerder met placebo. Ten aanzien van door patiënt gerapporteerde uitkomsten bleef adalimumab effectief in het verbeteren van de kwaliteit van leven bij personen met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis gedurende maximaal 60 weken van de behandeling.

De tweede studie van Menter et al. (2008) was een 52 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter trial waarin de klinische werkzaamheid en veiligheid van een 40 mg dosis van adalimumab subcutaan eenmaal per twee weken, toegediend bij personen met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis, op zowel korte termijn (16 weken) als lange termijn (52 weken) werd geëvalueerd. Bovendien werd de tijd tot het verlies van een adequate respons geëvalueerd (gedefinieerd als PASI 50 respons na week 33 en een stijging van de PASI-score van ten minste zes punten ten opzichte van de PASI-score in week 33). De studie bestond uit drie verschillende studieperiodes: Tijdens periode A (weken 1-15) kregen de patiënten een oplaaddosis van adalimumab van

80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf week 1 (814 patiënten) of corresponderende placebo-injecties (398 patiënten) voor de evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid. Tijdens periode B (weken 16-32) kregen de patiënten open-label adalimumab met een dosis van 40 mg eenmaal per twee weken voor de evaluatie van lange termijn respons. Om te kunnen continueren in het open-label deel van de studie (i.e. periode B), moesten de patiënten een PASI 75 respons hebben in week 16 (580 met adalimumab behandelde patiënten en 26 met placebo behandelde patiënten uit periode A). Tijdens periode C (weken 33-52) werden de patiënten opnieuw gerandomiseerd naar 40 mg eenmaal per twee weken of een vergelijkbare dosering placebo als een manier om de tijd van het verlies van een adequate reactie te evalueren. In week 33 bleven de patiënten met een PASI 75 respons (490 patiënten) adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken ontvangen of een gelijkende placebo in een geblindeerde vorm. Het eerste primaire eindpunt was de PASI 75 respons in week 16 (71% in de adalimumab groep, 7% in de placebo groep). Het tweede primaire eindpunt was het percentage van de proefpersonen die een adequate respons verloren na week 33 en op of vóór week 52 (28% in de groep opnieuw gerandomiseerd naar placebo, 5% in de groep opnieuw gerandomiseerd naar adalimumab). Tijdens periode B toonde de meerderheid van de proefpersonen die oorspronkelijk werden gerandomiseerd voor adalimumab een onveranderde reactie op de behandeling in alle eindpunten zoals PASI, PGA en DLQI, terwijl de proefpersonen die oorspronkelijk werden gerandomiseerd voor placebo alleen een verbetering toonden in hun antwoorden na de behandeling met adalimumab. De primaire werkzaamheid-eindpunten zijn berekend op basis van de ITT (intention-to-treat) -populatie.

De derde studie van Saurat et al. (2008) betreft de enige head-to-head-trial (een trial waarbij een medicijn uit een bepaalde groep vergeleken wordt met een ander medicijn uit dezelfde groep) bij patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis die de behandeling met adalimumab (80 mg subcutaan in week 0, gevolgd door 40 mg eenmaal per 2 weken, n = 108) vergelijkt met methotrexaat (7,5 mg oraal, indien noodzakelijk alsmede getolereerd opgehoogd tot 25 mg, n = 110) en een placebo (n = 53) gedurende 16 weken. Het primaire effectiviteits eindpunt was het deel van de patiënten dat tenminste een PASI 75 bereikte na 16 weken behandeling. De veiligheid werd tevens beoordeeld op alle bezoeken gedurende 16 weken. Na 16 weken dubbel-blinde behandeling haalde 80% van de adalimumab-behandelde patiënten een PASI 75, vergeleken met 36% van de met methotrexaat behandelde patiënten ( $p < 0,001$  vs. adalimumab) en 19% in de placebogroep ( $p < 0,001$  vs. adalimumab). PASI 100 (complete remissie) werd bereikt bij 17% van de met adalimumab-behandelde patiënten, 7% van de met methotrexaat behandelde patiënten en 2% van de placebogroep. De adalimumab-respons was snel, in week 4 werd er een verbetering van 57% van de gemiddelde PASI geobserveerd. Bijwerkingen waren gelijk in de behandelingsgroepen. Bijwerkingen die leidden tot het discontinueren van de studie kwamen het meest voor in de methotrexaat groep, met name vanwege de hepatisch gerelateerde bijwerkingen. Adalimumab vertoonde een significant superieure werkzaamheid en snellere verbetering van de psoriasis vergeleken met methotrexaat of placebo. Deze conclusie is bekritiseerd, omdat de CHAMPION studie ontworpen was als een noninferiority studie (Nijsten, 2008). Het superieur zijn van adalimumab ten opzichte van methotrexaat is gebaseerd op een post-hoc analyse. Vanuit methodologisch perspectief kan dus alleen worden geconcludeerd dat adalimumab niet slechter is dan methotrexaat, alhoewel de gerapporteerde data suggereren dat het superieur zou kunnen zijn (Nijsten, 2008; Schmitt, 2009).

### **Bijwerkingen/ veiligheid**

In placebo-gecontroleerde trials waren locale injectiereacties (erytheem, jeuk, pijn, zwelling, bloedingen) de meest frequente gemelde bijwerkingen, die zich voordeden bij 20% van de patiënten behandeld met adalimumab, tegenover 14% van de patiënten die een placebo kregen. Het gebruik van adalimumab kan worden geassocieerd met infectieuze bijwerkingen. Deze bestonden voornamelijk uit de bovenste luchtweginfecties, bronchitis en urineweginfecties. Meer ernstige infecties die zijn waargenomen omvatten pneumonie, septische artritis, prothese -en post-operatieve infecties, erysipelas, cellulitis, diverticulitis en pyelonefritis. Hematologische bijwerkingen van adalimumab, met inbegrip van trombocytopenie en leukopenie, zijn zelden gemeld. Andere zeldzame bijwerkingen van adalimumab zijn ernstige allergische reacties (rash, urticaria, jeuk, moeite met ademen, beklemming op de borst, zwelling van mond, gezicht, lippen of tong). Hoofdpijn kwam voor bij 3.5 % van de patiënten. Er is een geval van pancreatitis (n = 1) beschreven als levensbedreigende bijwerking

van adalimumab. Behandeling met adalimumab zou kunnen resulteren in de vorming van auto-antistoffen en zelden in de ontwikkeling van een lupus-like syndroom. Maligniteiten, met name lymfomen, die geassocieerd zijn met het gebruik van adalimumab komen zeer zelden voor (Tracey, 2008; U.S. Food and Drug administration, 2008; European Medicines Agency, 2008; Alwawi, 2008; Traczewski, 2008; Saurat, 2008; Schmitt, 2009). Minder duidelijk is de relatie tussen adalimumab en heptosplenisch T-cel lymfoom. (Zie algemene hoofdstuk biologics.) Daarom is voorzichtigheid geboden.

Bijwerkingen zouden meer voor kunnen komen bij oudere patiënten, die meestal gevoeliger zijn dan jongere volwassenen voor de effecten van adalimumab. Adalimumab veroorzaakt meer ernstige infecties en maligniteiten bij ouderen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar van patiënten met lever -of nierfunctiestoornissen. Adalimumab is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met psoriasis vulgaris.

Hoewel de voorlopige gegevens erop wijzen dat er geen verhoogd risico op negatieve uitkomsten in de zwangerschap is voor vrouwen blootgesteld aan adalimumab tijdens het eerste trimester, wordt het gebruik van adalimumab niet aanbevolen tijdens de zwangerschap (zwangerschap categorie B voor alle trimesters). Er zijn geen adequate studies bij vrouwen voor de bepaling van het zuigelingenrisico wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt tijdens de borstvoeding.

Tegen adalimumab kan antistofvorming optreden (zie hoofdstuk antistofvorming).

<b>Zeer frequent</b>	Reacties op de injectieplaats, luchtweginfecties, hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid en braken, uitslag, spierpijn, beenmergdepressie.
<b>Frequent</b>	(Ernstige) infecties, benigne tumoren, huidkanker, stemmingswisselingen (oa. depressie), angst, vermoeidheid, gevoelsstoornissen, migraine, duizeligheid, jeuk, zuurbranden
<b>Incidenteel</b>	Tuberculose, lymfoom
<b>Zelden</b>	-
<b>Zeer zelden</b>	Drug-induced lupus, acute hartdood, MS

**Tabel 2: Overzicht van belangrijke bijwerkingen**

### Conclusie

<b>Niveau 1</b>	Adalimumab is effectief bij de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassenen. Tussen 53% en 80% van de psoriasis patiënten die behandeld werden met adalimumab behaalden een PASI 75 respons en 24-52% van de patiënten bereikten de PASI 90 respons in week 16 (Gordon et al. in week 12).  <i>A2 Gordon et al., 2006; Menter et al., 2008; Saurat et al., 2008</i>
-----------------	--

### Overwegingen

#### *Absolute contra-indicaties*

- Overgevoeligheid voor adalimumab of een onderdeel van de formulering
- Ernstige actieve infecties
- Chronische hepatitis B
- Actieve TBC
- Hartfalen (NYHA klasse III/IV)
- Zwangerschap en lactatie
- Recente voorgeschiedenis maligniteit of lymfoproliferatieve aandoening (< 5 jaar en uitzondering voor BCC, KIN III en CIN III)
- Demyeliniserende aandoeningen
- Vaccinatie met een levend vaccin.

#### *Relatieve contra-indicaties*

- Hartfalen (NYHA klasse I / II)
- Lever-en galwegaandoeningen
- Hepatitis C infectie

- PUVA > 1000 J/cm<sup>2</sup> of 150-200 behandelingen (vooral indien reeds ciclosporine is gegeven nadien)
- HIV of AIDS
- M. Wegener

#### *Geneesmiddeleninteracties*

Ernstige infecties komen vaker voor wanneer adalimumab wordt gecombineerd met anakinra of abatacept. Levende-verzwakte vaccins mogen niet worden toegediend tijdens de behandeling met een van de biologische agentia. Afhankelijk van hun halfwaardetijd, moeten biologics 4 tot 8 weken voorafgaand aan een immunisatie worden gestaakt en zij kunnen 2 tot 3 weken later weer herstart worden.

Geneesmiddel	Soort interactie
Anakinra	Verhoogd risico op ernstige infecties
Immunosuppressieve geneesmiddelen (ciclosporine, andere biologics)	Verhoogde immunosuppressie
PUVA	Risico op huidkanker

**Tabel 3: lijst van belangrijkste geneesmiddelen met potentiële interacties**

#### *Overdosering / maatregelen in geval van overdosering*

Dosis-afhankelijke toxiciteit is niet onderzocht in klinische studies. De hoogst geobserveerde dosering was meerdere intraveneuze infusies van 10 mg/kg (Abbott Laboratories, 2008).

#### *Gebruiksaanwijzing*

Door het ontbreken van lange-termijn data is de werkgroep van mening dat voorzichtigheid geboden is en dat er tijdens de behandeling periodieke controles moeten worden uitgevoerd.

##### Voor behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skindex-29 of -17 of VAS)
- Anamnese en klinisch onderzoek moeten zich richten op therapeutische voorgeschiedenis, maligniteiten, infecties, congestief hartfalen en neurologische symptomen
- Aanbevolen maatregelen omvatten:
  - Controleer op huidkanker
  - Controleer op lymfadenopathie
  - Laboratorium-parameters (zie Tabel 4)
  - Thoraxfoto
  - Mantoux-test en/of QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold test<sup>®</sup> test
  - In geval van twijfel, contact specialist
  - Zwangerschapstest
- Anticonceptie

##### Tijdens de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Jaarlijkse tbc screening (anamnese, mantoux en IGRA)
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skindex-29 of -17 of VAS)
- Klinisch onderzoek moet zich richten op maligniteiten, risicofactoren voor ernstige infecties, congestief hartfalen en neurologische symptomen
- Aanbevolen maatregelen omvatten:
  - Controleer op huidkanker
  - Controleer op lymfadenopathie
  - Laboratorium-parameters (zie Tabel 4)
  - Urinesediment
- Anticonceptie

##### Na behandeling

- Na het beëindigen van de behandeling met adalimumab moeten patiënten worden vervolgd door middel van medische anamnese en lichamelijk onderzoek
- Betrouwbare anticonceptie tot 5 maanden na de behandeling, indien van toepassing (volgens het label)
- Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten in te (laten) schrijven in een register (indien beschikbaar).

In registers worden deze patiënten vervolgd om de effectiviteit en (lange termijn) veiligheid te evalueren.

Parameter	Vóór behandeling	Periode in weken		Daarna elke 3 maanden
		4	12	
Volledig bloedbeeld	x	x	x	x
Leverenzymen	x	x	x	x
Serum creatinine	x	x	x	x
Urinesediment	x	x	x	x
Bezinking (BSE), CRP	x	x	x	x
Zwangerschapstest (urine)	x	x	x	x
HBV / HCV	x			
HIV	x			
Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling				

**Tabel 4: laboratoriumcontroles**

### Aanbevelingen

Adalimumab wordt aanbevolen voor inductietherapie met 80 mg op week 0 en vervolgens 40 mg om de 2 weken voor patiënten met matige tot ernstige chronische plaque-type psoriasis, indien foto(chemo)therapie en conventionele systemische behandelingen ontoereikend of gecontra-indiceerd zijn of niet worden verdragen.

### Referenties

- Abbott Laboratories Ltd. Fachinformation Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze. January 2008. Available at: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
- Alwawi EA, Mehli SL, Gordon KB. Treating psoriasis with adalimumab. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(2):345-51.
- European Medicines Agency. Summary of product characteristics, Humira 40 mg solution for injection. 2008. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/H-481-Plen.pdf>.
- Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):598-606.
- Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000;114(3):587-90.
- Marciel I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358(9287):1042-5.
- Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):106-15.
- Nijsten T, Spuls PI. Adalimumab may be better or no worse than methotrexate in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159(1):257-8.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158(3):558-66.
- Schmitt J, Wozel G. Targeted treatment of psoriasis with adalimumab: a critical appraisal based on a systematic review of the literature. *Biologics* 2009;3:303-18.
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117(2):244-79.
- Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66(5):618-25.
- U.S. Food and Drug administration. Full prescribing information, Humira (adalimumab). 2008. Available at: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/125057s114lbl.pdf>.

## Etanercept

### Dr. T. Nijsten

#### Samenvatting

In totaal voldeden tien studies aan de inclusiecriteria van de richtlijn. Etanercept is effectief in de behandeling van matig tot ernstige plaque psoriasis. Ongeveer 33% en 49% van de patiënten behandeld met respectievelijk 2 x 25 en 2 x 50 mg/week haalde een PASI 75 op week 12. Deze percentages verhogen met circa 10% op week 24. Monitoring van (potentiële) gebruikers van etanercept richt zich primair op infecties en ontwikkeling van kanker. De geneesmiddeleninteracties zijn beperkt, behalve het verdiepen van het immunosuppressieve effect indien gecombineerd met andere immunosuppressieve geneesmiddelen. De meest voorkomende bijwerking is een lokale injectiereactie. Etanercept kan het risico op (ernstige) infecties, inclusief reactivatie van tuberculose, verhogen. De lange termijn veiligheid van etanercept met oog op de ontwikkeling van (hematologische) maligniteiten is niet goed bestudeerd in psoriasispatiënten.

Etanercept	
Registratie voor psoriasis.	september 2004 (EMA)
Aanbevolen controles voorafgaand aan start behandeling	Volledig bloedbeeld, leverenzymen, BSE/CRP, serum creatinine, urinesediment, zwangerschapstest, HBV / HCV, HIV Voor tuberculose screening zie algemene stuk: samengevat: anamnese, lichamelijk onderzoek, X-thorax, mantoux- en Quantiferontest.
Aanbevolen startdosering	2x25 mg/week, 1x50 mg/week of 2x50 mg/week (week 0-12)
Aanbevolen onderhoudsdosering	2x25 mg/week, 1x50 mg/week of 2x50 mg/week
Klinisch significante respons te verwachten	na 6-8 weken
Responspercentage	PASI 75 in 33 of 49% na 12 weken (2x25 of 2x50 mg/week)
Absolute contra-indicaties (zie SmPC tekst)	Overgevoeligheid voor etanercept of een onderdeel van de formulering, ernstige actieve infecties, chronische hepatitis B, actieve TBC, hartfalen (NYHA klasse III/IV), zwangerschap en lactatie, recente voorgeschiedenis maligniteit of lymfoproliferatieve aandoening (< 5 jaar en uitzondering voor BCC, KIN III en CIN III) demyeliniserende aandoeningen, vaccinatie met een levend vaccin.
Meest voorkomende bijwerkingen (zie SmPC tekst)	≥ 1/10: infecties (waaronder infecties van de bovenste luchtwegen, bronchitis, cystitis, huidinfecties), reacties op de injectieplaats (waaronder bloeding, blauwe plekken, erytheem, jeuk, pijn, zwelling) ≥ 1/100 tot < 1/10: allergische reacties (zie Huid- en onderhuidaandoeningen), auto-antilichaamvorming, pruritus, koorts
Geneesmiddeleninteracties	Anakinra, abatacept, immunosuppressiva (ciclosporine, andere biologics), PUVA.
Bijzondere overwegingen	gewichtstoename

Tabel 1: overzichtstabel

## **Introductie**

Etanercept is een vrij circulerende en gemodificeerde TNF- $\alpha$  receptor die TNF- $\alpha$  bindt en neutraliseert. Dit cytokine speelt een belangrijke rol in verschillende inflammatoire ziekten waaronder reumatoïde artritis, Morbus Crohn en psoriasis. In de Europese Unie is etanercept geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstige psoriasis die niet reageert op conventionele systemische therapieën (PUVA, MTX en/of ciclosporine) of wanneer deze behandelingen niet verdragen worden door de patiënt of dat er contra-indicaties voor zijn.

## **Werkingsmechanisme**

### *Farmacokinetiek*

Etanercept is een humaan dimerisch fusieproteïne van het extracellulair gedeelte van de TNF- $\alpha$  receptor, gebonden aan het Fc gedeelte van humaan immunoglobuline G1. Etanercept wordt traag geabsorbeerd van de injectieplaats. De absolute biologische beschikbaarheid is geschat op 76% met een piekconcentratie na 51 uur met een halfwaardetijd van 68 uur. Het concentratieprofiel in de tijd suggereert dat de plateau fase ('steady state') ruimschoots bereikt wordt voor week 12. De serumconcentratie van de hoge dosis 2 x 50 mg/week is tweemaal zo hoog als die van 2 x 25 en er blijkt nauwelijks stapeling van etanercept plaats te vinden na multiële toedieningen (Nestorov, 2006). Etanercept wordt waarschijnlijk gemetaboliseerd door proteolytische processen alvorens het via de urine of gal wordt uitgescheiden.

### *Farmacodynamiek*

Etanercept remt de activiteit van TNF- $\alpha$  door een competitieve binding aan te gaan met de receptor van dit pro-inflammatoire cytokine, dat is gelegen op het celoppervlak. De dimerische structuur van dit molecuul zorgt ervoor dat er twee vrije- of receptorgebonden moleculen van TNF- $\alpha$  met een hoge affiniteit gebonden kunnen worden, waardoor de interactie van TNF- $\alpha$  met deze receptor verhinderd wordt.

## **Doseringsschema**

*Startdosering* (0-12 weken): De aanbevolen dosis is 2x 25 mg of 1 X 50 mg/week. Eventueel kan voor maximaal 12 weken 2x50 mg/week gebruikt worden.

*Onderhoudsdosering* (week 13-24):

Indien PASI 75 is bereikt na 12 weken: 2 x 25 mg/week of 1 x 50 mg/week

Indien PASI 75 niet is bereikt na 12 weken: 2 x 50 mg/week tot week 24.

In het licht van de lange termijn veiligheid en kosten van het geneesmiddel wordt geadviseerd om lage doseringen etanercept (1 x 50 mg/week) te gebruiken indien er een PASI 75 bereikt is of als de patiënt tevreden is met het bereikte resultaat. Dit impliceert een dosis reductie in de onderhoudsfase zo mogelijk naar 50 mg/week. Het verlengen van het interval tussen de toedieningen lijkt niet verstandig omdat een recente studie aantoonde dat het verval van effectiviteit kleiner was bij het continueren van wekelijks etanercept na een goede respons op week 12, dan over te stappen naar een maandelijkse dosering (Moore, 2007). Een recente kosteneffectiviteit studie suggereerde dat etanercept het meest kosteneffectief is bij patiënten met een lage levenskwaliteit en degenen met een hoog risico op hospitalisatie voor hun psoriasis (Woolacott, 2006). Deze studie toonde ook aan dat intermitterend lage doseringen van etanercept minder duur is dan lage doseringen in continue gebruik en intermitterende behandeling met hoge dosis etanercept.

## **Effectiviteit**

In totaal voldeden tien studies die monotherapie met etanercept evalueerden aan de inclusiecriteria van de richtlijn. Van deze tien studies waren er vier met mate van bewijs A2 (Gottlieb, 2003; Leonardi, 2003; Papp, 2005; Tying, 2006), vier met mate van bewijs B (Moore, 2007; Cassano, 2006; Tying, 2007; van der Kerkhof, 2008) en twee met C (Costanzo, 2005; Gelfand, 2008). Dit resulteerde in een niveau van bewijs 1.



In een fase II studie van Gottlieb et al. kregen 57 patiënten 2 x 25 mg/week etanercept en 55 controle patiënten een placebo (A2). Een PASI 75 werd gehaald door 30% in de behandelde groep en in slechts 2% van de met placebo behandelde groep na 12 weken. Na 24 weken had 56% de patiënten behandeld met een lage dosis etanercept een PASI 75 in vergelijking met 5% in de controlegroep (Gottlieb, 2003).

Een grote registratiestudie met 672 patiënten van Leonardi et al. (A2) liet een verbetering tot minstens een PASI 75 zien in 4% (placebo), 14% (25 mg/week), 34% (2 x 25mg/week) en 49% (2 x 50mg/week) van de psoriasispatiënten na 12 weken. Na 24 weken steeg het percentage van patiënten met een PASI 75 tot respectievelijk 25%, 44% en 59%.

Vergelijkbare resultaten werden gezien in drie andere studies (Papp, 2005; Tyring, 2006; Cassano, 2006). Na 12 weken 2 x 25 mg etanercept per week werd een PASI 75 vastgesteld bij 34% en een PASI 90 in 11% van de deelnemers. Het percentage PASI 75 steeg tot 45% na 24 weken. Twee A2 studies toonde aan dat de PASI 75 werd bereikt door 47% en 49% van de patiënten behandeld met 2 x 50 mg/week en een PASI 90 werd geobserveerd in 21% van de patiënten na 12 weken (Papp, 2005; Tyring, 2006). In de studie door Tyring et al. (2007) vond er een open-label extensie fase plaats (mate van bewijs B). Het grootste deel van de studiepopulatie uit deze studie kreeg vervolgens etanercept 50 mg tweemaal per week voor 96 weken. Na 24 weken had 60% een PASI 75. De PASI 75 respons bleef gehandhaafd en was 51% op week 96. Rond week 48 werd de hoogste percentage van PASI 75 responders gemeten (circa 60%).

In de studie van Cassano et al. (2006) hadden 54% van de patiënten behandeld met etanercept 2 x 50 mg/week een PASI 75 na 12 weken. Een verdubbeling van de al hoge dosis etanercept naar 2 x 100mg/week had geen bijkomend effect (50% had een PASI 75 na 12 weken).

De open-label studie van Moore et al. (2007) bestond uit twee periodes. In de eerste 12 weken kregen de patiënten in beide studie-armen etanercept 2 x 50 mg/week (PGA van  $\leq 2$  voor respectievelijk 71% en 72 % op week 12). Vanaf week 13 kreeg vervolgens één studiearm 50 mg/week en bij degenen met een goede respons in de andere arm werd de behandeling gestaakt en opnieuw gestart bij een relaps (gedefinieerd als verlies van responder status) op week 16 of 20. Effectiviteits analyses op week 24 lieten zien dat 71% van de continue behandelende groep een PGA  $\leq 2$  had en 59,5% van de intermitterende groep. Het duurde ongeveer 40 dagen tot de relaps optrad en 35 dagen om na relaps weer een PASI 75 te halen. Uit de placebo gecontroleerde studie door van der Kerkhof et al. (2008) blijkt dat 38% van de 96 patiënten die eenmalig 50 mg/week kregen een PASI 75 behaalden op week 12. Dit percentage verhoogde tot 71% na 24 weken 50 mg/week etanercept.

De significante dalingen van de PASI scores werden vergezeld door verbeteringen in globale beoordelingen door artsen en een toename van de levenskwaliteit van de patiënten. In de grote registratiestudie verbeterde de Dermatology Quality of Life Index (DLQI) met respectievelijk 51% en 61% in de groep van patiënten behandeld met etanercept 2 x 25 mg/week en 2 x 50 mg/week (Tyring, 2006). De studie van Cassano et al. (2006) toonde een gemiddelde verbetering van de DLQI van 68% en van de visual analog scale (VAS) voor pruritus met 69% na 12 weken 2 x 50 mg/week etanercept (dit was vergelijkbaar met de groep die 2 x 100 mg/week kreeg toegediend). De evaluatie van patiëntgebonden uitkomsten (waaronder levenskwaliteit, tevredenheid met behandeling en bijkomende nood aan gezondheidszorg) uit de effectiviteitsstudie van Moore et al. (2007) suggereert dat continue behandeling met etanercept beter werd beoordeeld dan een onderbroken regime met etanercept door de patiënten.

### **Bijwerkingen/ veiligheid**

Etanercept is een redelijk veilig geneesmiddel op de korte termijn en wordt goed verdragen door de patiënt. Het risico op orgaan toxiciteit zoals nier- en leverdysfunctie is laag. Een behoorlijk aantal patiënten (>10%) heeft last van een spontaan voorbijgaande ontstekingsreactie op de injectieplaats. Opvallend voor dit geneesmiddel zijn de hematologische bijwerkingen die zich manifesteren als trombocytopenie, anemie en/of leukopenie. Het risico op (ernstige) infecties en reactivatie van tuberculose is gestegen bij patiënten behandeld met etanercept. Wat betreft de kans op kanker is er veel onduidelijkheid, maar lijkt deze wel verhoogd voor plaveiselcelcarcinomen bij patiënten met hoge doseringen UV therapie en/of ciclosporine in de voorgeschiedenis en voor hematologische maligniteiten (zie later). Een studie die gedurende 96 weken 464 patiënten volgde toonde geen

toename van maligniteiten en serieuze infecties in vergelijking met degene die placebo kregen of met de algemene bevolking (Tyring, 2007).

<b>Zeer frequent</b>	Infusiereacties, infecties (bovenste luchtwegen, bronchitis, huidinfecties)
<b>Frequent</b>	Pruritus, antistof vorming, allergie
<b>Incidenteel</b>	Thrombocytopenie, urticaria, angioedema, ernstige infecties (bijvoorbeeld; pneumonie, cellulitis en sepsis), uveitis, 'Non Melanoma' huidkanker, interstitieel longbeeld, rash
<b>Zelden</b>	Anemie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie, vasculitis, subacute and discoïde LE, demyeliniserende ziekte, TBC reactivatie, insulten, hartfalen, ernstige allergie, leverfunctiestoornissen
<b>Zeer zelden</b>	Aplastische anemie

**Tabel 2: Overzicht van belangrijke bijwerkingen van etanercept**

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Etanercept is effectief in de behandeling van matig tot ernstige plaque psoriasis bij volwassen patiënten. Bij gebruik van 2 x 25 mg per week werd een PASI 75 op week 12 gezien bij 30%-34% van de patiënten, een PASI 90 bij 11% van de patiënten. Met 2 x 50mg/week op week 12 een PASI 75 bij 47%-49% van de patiënten en een PASI 90 bij 21% van de patiënten. Deze percentages verhogen met circa 10% op week 24.  <i>A2 Gottlieb et al., 2003; Leonardi et al., 2003; Tyring et al., 2006; Papp et al., 2005</i>
-----------------	---

### Overwegingen

#### *Belangrijke contra-indicaties*

##### *Absolute contra-indicaties*

- Overgevoeligheid voor etanercept of een onderdeel van de formulering
- Ernstige actieve infecties
- Chronische hepatitis B
- Actieve TBC
- Hartfalen (NYHA klasse III/IV)
- Zwangerschap en lactatie
- Recente voorgeschiedenis maligniteit of lymfoproliferatieve aandoening (< 5 jaar en uitzondering voor BCC, KIN III en CIN III)
- Demyeliniserende aandoeningen
- Vaccinatie met een levend vaccin.

##### *Relatieve contra-indicaties*

- Hartfalen (NYHA klasse I / II)
- Lever-en galwegaandoeningen
- Hepatitis C infectie
- PUVA 150 - 200 behandelingen of > 1000 J/cm<sup>2</sup> (vooral indien reeds ciclosporine is gegeven nadien)
- HIV of AIDS
- M. Wegener

#### *Geneesmiddeleninteracties*

In tabel 3 staan de belangrijkste interacties met etanercept. Levend-verzwakte vaccins mogen niet worden toegediend tijdens behandeling met een van de biologische agentia. Afhankelijk van hun halfwaardetijd, moeten biologics vier tot acht weken voorafgaand aan een immunisatie gestaakt worden en mogen twee tot drie weken later weer opnieuw worden opgestart.

Geneesmiddel	Type interactie
Anakinra	Neutropenie en serieuze infecties
Immunosuppressieve geneesmiddelen (ciclosporine, andere biologics)	Diepere immunosuppressie
PUVA	Huidkankerrisico (voornamelijk plaveiselcelcarcinoom)

Tabel 3: Lijst van de meest relevante medicamenten met een mogelijk interactie

#### *Overdosering/ maatregelen in geval van overdosering*

In klinische studies van patiënten met reumatoïde artritis werd geen dosisgerelateerde toxiciteit waargenomen. De hoogste dosis intraveneus etanercept bestudeerd was 32 mg per m<sup>2</sup> en 16 mg per m<sup>2</sup> tweemaal per week voor subcutane toediening. Er is geen antidotum voor etanercept (Wyeth, 2007).

#### *Gebruiksaanwijzing*

Door het ontbreken van lange-termijn gegevens, is de werkgroep richtlijn psoriasis van mening dat voorzichtigheid is geboden en monitoring tijdens de behandeling dient plaats te vinden.

##### Voor behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skinindex-29 of -17 of VAS)
- Voorgeschiedenis gericht op de eerdere blootstelling aan behandelingen. Voorgeschiedenis en klinisch onderzoek moet zich richten op maligniteiten, infecties, congestief hartfalen en neurologische symptomen
- Aanbevolen maatregelen omvatten:
  - Controleer voor huidkanker
  - Controleer voor lymfadenopathie
  - Laboratorium parameters
  - Urinesediment
  - X-thorax
  - Mantoux-test en / of QuantiFERON ®-TB Gold test ®-test
  - In geval van twijfel contact op met een specialist
  - Zwangerschap test
- Anticonceptie

##### Tijdens de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Jaarlijkse tbc screening (anamnese, mantoux en IGRA)
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skinindex-29 of -17 of VAS)
- Klinisch onderzoek moet zich richten op maligniteiten, risicofactoren voor ernstige infecties, congestief hartfalen en neurologische symptomen
- Aanbevolen maatregelen omvatten:
  - Controleer voor huidkanker
  - Controleer voor lymfadenopathie
  - Laboratorium parameters
  - Urinesediment
- Anticonceptie

##### Na behandeling

- Na het beëindigen van de behandeling met etanercept, moeten patiënten worden vervolgd met medische anamnese en lichamelijk onderzoek
  - Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten zich in (te laten) schrijven in een register (indien beschikbaar). In registers worden deze patiënten vervolgd om de effectiviteit en (lange termijn) veiligheid te evalueren.

Parameter	Vóór behandeling	Periode in weken		Daarna elke 3 maanden
		4	6	
Volledig bloedbeeld	x	x	x	x
Leverenzymen	x	x	x	x
Serum creatinine	x	x	x	x
Urinesediment	x	x	x	x
Bezinking (BSE), CRP	x	x	x	x
Zwangerschapstest	x	x	x	x
HBV / HCV	x			
HIV	x			
Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling				

Tabel 4: laboratoriumcontroles

### *Bijzondere overwegingen*

Etanercept kan gestopt worden indien er een langdurige remissie van psoriasis is zonder dat er verlies van effectiviteit zou optreden. Tijd tot relaps (gedefinieerd als verlies van minstens van de PASI verbetering) na stoppen van behandeling is 70 tot 90 dagen en lijkt langer te zijn voor de 2 x 50 mg/week dosering. Het tijdsverschil tot het optreden van een relaps indien wordt afgebouwd met etanercept of als abrupt wordt gestopt is niet gedocumenteerd, maar afbouwen lijkt niet geïndiceerd vanwege het lage risico op rebound.

### **Aanbevelingen**

Etanercept wordt aanbevolen voor de inductietherapie (2 x 25 mg, 1x 50 mg of 2 x 50 mg/week) (tot maximaal 24 weken) van patiënten met matige tot ernstige chronische plaque-type psoriasis, als foto(chemo)therapie en conventionele systemische behandelingen ontoereikend of als deze gecontra-indiceerd zijn of niet worden getolereerd.

Indien na 10–16 weken het effect van de inductietherapie met etanercept succesvol is, kan worden overgeschakeld naar een onderhoudsbehandeling van 2 x 25 mg/week of 1 x 50 mg/week.

### **Referenties**

- Cassano N, Loconsole F, Galluccio A, Miracapillo A, Pezza M, Vena GA. Once weekly administration of high-dosage Etanercept in patients with plaque psoriasis: results of a pilot experience (power study). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006 Jan-Mar;19(1):225-9.
- Costanzo A, Mazzotta A, Papoutsaki M, Nistico S, Chimenti S. Safety and efficacy study on etanercept in patients with plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2005 Jan;152(1):187-9.
- Gelfand JM, Kimball AB, Mostow EN, Chiou CF, Patel V, Xia HA, et al. Patient-reported outcomes and health-care resource utilization in patients with psoriasis treated with etanercept: continuous versus interrupted treatment. *Value Health*. 2008 May-Jun;11(3):400-7.
- Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003 Dec;139(12):1627-32.
- Kerkhof van de PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008 Nov;159(5):1177-85.
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):2014-22.
- Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Apr;56(4):598-603.

- Nestorov I, Zitnik R, DeVries T, Nakanishi AM, Wang A, Banfield C. Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanercept in subjects with psoriasis. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Oct;62(4):435-45.
- Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005 Jun;152(6):1304-12.
- Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebocontrolled randomised phase III trial. *Lancet.* 2006 Jan 7;367(9504):29-35.
- Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007 Jun;143(6): 719-26.
- Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Vergel YB, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2006 Nov;10(46):1-233,i-iv.
- Wyeth Europa Ltd.: Fachinformation Enbrel® 50 mg Fertigspritze. November 2007.  
Beschikbaar op: URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>

## Infliximab

**Drs. M. de Groot**

### Samenvatting

Zeven klinische studies werden geïdentificeerd die voldeden aan de criteria voor opname in de richtlijn. Infliximab is zeer effectief bij de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis, met ongeveer 80% van de behandelde patiënten die een PASI 75 respons behalen en meer dan 50% die een PASI 90 respons behalen in week 10 (niveau van bewijs 1). De meerderheid van de patiënten behoudt de klinische respons voor ten minste een jaar van de behandeling en mogelijk langer, zoals getoond in studies bij artritis psoriatica. Het effect op de huidsymptomen wordt geassocieerd met aanzienlijke verbeteringen in de kwaliteit van leven en de arbeidsproductiviteit. In een kleine subgroep van ongeveer 10% tot 20% van de patiënten, gaat de eerste therapeutische reactie verloren, vermoedelijk door dalende infliximab serumspiegels. Deze patiënten kunnen profiteren van de combinatietherapie met een lage dosis methotrexaat. Belangrijke bijwerkingen met infliximab zijn infecties en infusiereacties.

Infliximab	
Registratie voor psoriasis.	september 2005 (EMA)
Aanbevolen controles voorafgaand aan start behandeling	Volledig bloedbeeld, leverenzymen, BSE/CRP, serumcreatinine, urinesediment, zwangerschapstest, HBV / HCV, HIV Voor tuberculose screening zie algemene stuk: samengevat: anamnese, lichamenlijk onderzoek, X-thorax, mantoux- en Quantiferontest
Aanbevolen startdosering	5 mg / kg lichaamsgewicht
Aanbevolen onderhoudsdosering	5 mg / kg lichaamsgewicht week 2, 6, en daarna om de 8 weken.
Klinisch significante respons te verwachten	na 2-5 weken
Responspercentage	PASI 75 in ongeveer 80% van de patiënten na 10 weken
Absolute contra-indicaties (zie SmPC tekst)	Overgevoeligheid voor infliximab of een onderdeel van de formulering, ernstige actieve infecties, chronische hepatitis B, actieve TBC, hartfalen (NYHA klasse III/IV), zwangerschap en lactatie, recente voorgeschiedenis maligniteit of lymfoproliferatieve aandoening (< 5 jaar en uitzondering voor BCC, KIN III en CIN III) demyeliniserende aandoeningen, vaccinatie met een levend vaccin.
Meest voorkomende bijwerkingen (zie SmPC tekst)	≥ 1/10: geen ≥ 1/100 tot < 1/10: virale infecties (bv. griep, virale herpesinfectie), op serumziekte lijkende reactie, hoofdpijn, vertigo, duizeligheid, flush, lagere luchtweginfectie (bv. bronchitis, pneumonie), hogere luchtweginfectie, sinusitis, dyspneu, abdominale pijn, diarree, misselijkheid, dyspepsie, verhoogde transaminasen, urticaria, uitslag, pruritus, hyperhidrose, droge huid, aan infusie gerelateerde reactie, pijn op de borst, vermoeidheid, koorts
Geneesmiddeleninteracties	Abatacept, anakinra
Bijzondere overwegingen	betrouwbare anticonceptie tot 6 maanden na afloop van de behandeling bij vrouwen in de

<b>Infliximab</b>	
	vruchtbare leeftijd verplicht.

**Tabel 1: overzichtstabel**

### **Introductie**

Infliximab is een monoklonaal antilichaam en behoort tot de zogenoemde TNF- $\alpha$  antagonisten. Het bindt met hoge affiniteit en specificiteit aan TNF- $\alpha$  en heeft ook meerdere bindingsplaatsen voor TNF- $\alpha$ . Via de remmende, neutraliserende en cytotoxische activiteit, interfereert het met de pathomechanismen van psoriasis en andere inflammatoire aandoeningen die worden gekenmerkt door overproductie van TNF. Infliximab is een chimerisch antilichaam. De variabele regio's zijn van muizenproteïnen afkomstig en gekoppeld aan humaan IgG1 en kappa constante domeinen.

### **Werkingsmechanisme**

Verhoogde concentraties van TNF- $\alpha$  zijn waarneembaar in actieve huid en gewrichten van psoriasis en in serum van patiënten (Etehad, 1994; Partsch, 1997). In vitro gegevens en recente diersmodellen suggereren dat TNF- $\alpha$  al vroeg een rol speelt tijdens de eerste manifestatie van psoriasis (Boyman, 2004; Leibovich, 1987; Mac Dermott, 1996; Matsuno, 2002), alsmede het bewerken van een verscheidenheid van secundaire gebeurtenissen die bijdragen aan het persisteren van het ziekte proces. Door het antagoneeren van TNF- $\alpha$  en eventueel door het uitputten van TNF- $\alpha$ -producerende cellen, wordt infliximab verondersteld (a) de toename van adhesiemoleculen op endotheliale cellen en de vasculaire veranderingen gezien bij psoriasis te verminderen, (b) het vrijkomen van pro-inflammatoire cytokinen van antigeen-presenterende cellen en T-cellen te verminderen, (c) de verhoogde en afwijkende proliferatie van keratinocyten te verminderen en (d) de bevordering van synoviale weefsel schade te verminderen (Leibovich, 1987; Mac Dermott, 1996; Matsuno, 2002).

TNF- $\alpha$  is waarneembaar als een oplosbaar cytokine, dat meestal actief is als homotrimeer en ook is gevonden als een monomeer, dimeer en trimeer op het oppervlak van TNF- $\alpha$ -producerende cellen. Infliximab bindt alle vormen van oplosbare en membraangebonden TNF- $\alpha$  met een hoge specificiteit, maar in tegenstelling tot het antagonistische fusie-eiwit TNF etanercept, bindt het lymfotoxine (TNF- $\beta$ ) niet. Infliximab en TNF- $\alpha$  zijn polyvalent. Het is aangetoond dat, bij een overmaat aan antigeen, een infliximab molecuul twee verschillende TNF- $\alpha$  trimeren kan binden, terwijl bij een overmaat aan antilichaam, drie infliximab moleculen kunnen binden aan een TNF- $\alpha$  trimeer. De hoge affiniteit door de vorming van grote immuuncomplexen, vermindert aanzienlijk de mogelijkheid om bioactieve TNF- $\alpha$  te kunnen loskoppelen van infliximab. Het vermogen van infliximab met meerdere bindingsplaatsen te binden aan membraan gebonden TNF- $\alpha$  zou verantwoordelijke kunnen zijn voor een aantal van de cel-afbrekende effecten (apoptose, cellysis, antilichaam-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit), die zijn beschreven in vitro (Scallan, 1995) en in vivo (van den Brande, 2003) en veronderstelt bijdragen aan de klinische effecten van infliximab, zowel voor de effectiviteit als voor reactivering of verergering van granulomateuze infecties (Di Sabatino, 2004; Wallis, 2007; Wallis, 2005; Wallis, 2004). Er zijn ook aanwijzingen dat de relevantie van infliximab-gemedieerde apoptose als onderdeel van de mechanismen die ten grondslag liggen aan de klinische effecten kunnen variëren tussen verschillende ziekten. Meer recente bevindingen bij reumatoïde artritis duiden op een vermindering van de synoviale cel infiltratie, onafhankelijk van celdood (Smeets, 2003).

### **Doseringsschema**

De dosis is 5 mg/kg lichaamsgewicht per infuus. Infliximab wordt geleverd als een gevriesdroogd poeder in 100 mg flacons. Het poeder moet worden opgeslagen bij een temperatuur tussen 2° C en 8° C. Na oplossing van het poeder in 10 ml steriel water, is de juiste totale dosis van infliximab verdund tot 250 ml van een 0,9% zoutoplossing oplossing en toegediend met behulp van een filter-systeem. Het geneesmiddel dient bij voorkeur binnen drie uur na oplossing van het poeder te worden toegediend en niet later dan 24 uur na de interim-opslag tussen 2° C en 8° C (mits de reconstitutie en verdunning aseptisch is uitgevoerd). Infliximab wordt intraveneus toegediend gedurende een periode van twee uur. Bij geselecteerde patiënten kan overwogen worden om de infusieduur te verkorten tot minimaal 1 uur indien de eerste drie infusies normaal zijn verlopen met een inlooptijd van twee uur.

Volgens het etiket voor plaque-type psoriasis, wordt de therapie gestart met infusies in week 0, 2 en 6, die kunnen worden beschouwd als een inductie regime en daarna voortgezet om de 8 weken voor onderhoudstherapie. Andere doses of behandeling met tussenpozen zijn op dit moment niet aanbevolen voor deze indicatie.

### **Effectiviteit**

Zeven klinische studies werden geïdentificeerd die voldeden aan de criteria voor opname in de richtlijn (Antoni, 2005; Chaudhari, 2001; Gottlieb, 2004; Menter, 2007; Reich, 2005; Schopf, 2002; Smith, 2006). Vier werden beoordeeld met een mate van bewijs A2, één een mate van bewijs B, en twee een mate van bewijs C. Het totale niveau van bewijs werd geclassificeerd als 1. Zes studies omvatten voornamelijk patiënten met plaque-type psoriasis en stelden klinische werkzaamheid vast in week 10 (drie infusies), twee studies rapporteerden bovendien over de werkzaamheid in week 50 (acht infusies) in een grotere patiëntenpopulatie. Een van de opgenomen studies onderzocht het effect van infliximab in artritis psoriatica en heeft ook het klinisch effect op de psoriatische huidsymptomen op week 22 gemeten. In een dubbel-blind, placebo-gecontroleerde pilotstudie bij 33 patiënten (mate van bewijs B), bereikten 82% van patiënten die 5 mg/kg kregen een PASI 75 respons in week 10, vergeleken met 18% in de placebo-groep (Chaudhari, 2001). Drie infusies bij een hogere dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht leidde niet tot verbeterde klinische werkzaamheid. In een ander onderzoek (mate van bewijs A2), kregen 249 patiënten een inductiebehandeling met placebo, of infliximab in een dosis van 3 mg/kg of 5 mg/kg lichaamsgewicht (Gottlieb, 2004). In week 10, bereikten 88% van de patiënten behandeld met 5 mg/kg PASI 75 in vergelijking met 72% van de patiënten behandeld met 3 mg/kg dosis en met 6% van de patiënten die placebo kregen. Een PASI 90 respons in week 10 werd gezien bij 58% van de patiënten in de 5 mg/kg dosis groep (3 mg/kg lichaamsgewicht, gewicht: 46%; placebo: 2%). In week 26 van de studie, 20 weken na de laatste infusie, had 30% van de patiënten in de 5 mg/kg groep nog steeds een PASI 75 respons (placebo: 6%). In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (mate van bewijs A2) werden 835 patiënten met matige tot ernstige psoriasis eerst gerandomiseerd voor inductie behandeling met 3 mg/kg, 5 mg/kg of placebo. PASI 75 responders van de infliximab groep werden op week 14 opnieuw gerandomiseerd voor continue (elke 8 weken) of intermitterende therapie (alleen infliximab indien de PASI verbetering in vergelijking met baseline minder dan 75% was) met de oorspronkelijke inductie dosering. Patiënten die tijdens de inductiefase placebo hadden gekregen, kregen op week 16, 18 en 22 een inductiebehandeling met infliximab 5 mg/kg en vervolgens tot en met week 46 elke 8 weken (Menter, 2007). In week 10 bereikten 70,3% van de patiënten PASI 75 in de 3 mg/kg groep en 75,5% van de patiënten in de 5 mg/kg groep, in vergelijking met 1,9% in de placebo groep. PASI 90 werd bereikt door 37,1% (3 mg/kg), 45,2% (5 mg/kg) en 0,5% (placebo). In week 50 werd PASI 75 bereikt door 54,5% (5 mg/kg elke 8 wkn), 43,8% (3 mg/kg elke 8 wkn), 38,1% (5 mg/kg zo nodig) en 25,4% (3 mg/kg zo nodig). PASI 90 werd bereikt door 34,3% (5 mg/kg elke 8 wkn), 25% (3 mg/kg elke 8 wkn), 10,4% (5 mg/kg zo nodig) en 9,5% (3 mg/kg zo nodig). De mediane (25<sup>ste</sup> en 75<sup>ste</sup> percentiel) percentuele PASI verbetering tussen week 2 en 50 was 69,1% (65,5%;51-84,7%) voor patiënten op 3 mg/kg infliximab elke 8 weken, vergeleken met 81,3% (73,5%;63,4-89,4%) voor patiënten op 5 mg/kg elke 8 weken (P=0,003). In een fase III onderhoudsstudie van bijna een jaar (mate van bewijs A2), kregen 301 patiënten een inductie behandeling met infliximab van 5 mg/kg en verder alle volgende infusies om de 8 weken t/m week 46 (Reich, 2005). In week 24 werden patiënten in de placebo groep (n = 77) overgezet op infliximab 5 mg/kg inductie- en onderhoudstherapie. In totaal 80% van de patiënten behandeld met infliximab bereikten PASI 75 in week 10 vergeleken met 3% in de placebogroep. Een PASI 90 respons werd bereikt door 57% van de met infliximab behandelde patiënten in week 10 vergeleken met 1% in de placebogroep en 26% van de patiënten behandeld met infliximab waren vrij van psoriatische huidsymptomen (PASI 100). In week 50, gebaseerd op alle beschikbare datasets (n = 281), had 61% van de patiënten in de infliximab groep een PASI 75 respons en 73,6% van de patiënten met PASI 75 in week 10 hadden deze reactie gehandhaafd tot en met week 50. Deze studie toonde ook een aanzienlijke verbetering van de nagel psoriasis, hoewel de verbetering langzamer is opgetreden dan de verbetering van de huidsymptomen. PASI 75 respons in week 10 in ongeveer 80% van de patiënten behandeld met infliximab werden ook gezien in twee kleinere studies (Schopf, 2002; Smith, 2006) met respectievelijk 8 en 23 patiënten (mate van bewijs C). In een studie van artritis psoriatica (Antoni, 2005) waren de PASI 75 en PASI 90 respons in week 22 respectievelijk



64% (placebo: 2%) en 41% (placebo: 0%). Echter, deze resultaten zijn moeilijk te vergelijken met de resultaten in de andere studies als gevolg van de verschillende geïnccludeerde patiëntenpopulaties. In het algemeen werd in week 10 een PASI 75 respons bereikt door 77% tot 88% van de plaque-type psoriasis patiënten behandeld met de aangegeven dosis van 5 mg/kg lichaamsgewicht en ongeveer 75% van de patiënten behield deze respons bijna een jaar na de behandeling (Reich, 2005). Hoewel gestreefd wordt naar een minimale PASI respons van 75%, kan een PASI vermindering van 50% al waargenomen worden binnen ongeveer twee tot vijf weken van de behandeling. Tenminste drie grote studies vertoonden ook een significante verbetering van de kwaliteit van leven parameters bij patiënten die behandeld werden met infliximab, zoals de DLQI (Menter, 2007; Smith, 2006; Reich, 2006); de arbeidsproductiviteit parameters verbeterden ook met een behandeling (Reich, 2007).

### **Bijwerkingen/ veiligheid**

Door het gebruik van infliximab in een verscheidenheid van indicaties, waaronder reumatoïde artritis, artritis psoriatica, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, spondylitis ankylopoetica en psoriasis, is infliximab het meest gebruikte TNF- $\alpha$  antagonist tot nu toe, met meer dan 10 jaar patiëntenblootstelling en veiligheidsdata. Gedurende de 19 jaar dat het nu op de markt is, zijn 1.500.000 patiënten behandeld met infliximab wat overeenkomt met ongeveer 1.909.941 patiëntjaren; deze cijfers zijn voornamelijk gebaseerd op het gebruik van infliximab bij reumatoïde artritis, spondylartropathieën en de ziekte van Crohn. Het totale veiligheidsprofiel van infliximab lijkt gelijk te zijn voor alle verschillende indicaties. Momenteel zijn er echter onvoldoende langetermijn gegevens over de veiligheid van infliximab bij patiënten met plaque-type psoriasis. Belangrijke overwegingen voor de veiligheid van infliximab zijn vaak voorkomende bijwerkingen (vooral infecties en infusiereacties), evenals zeldzame maar belangrijke bijwerkingen, zoals opportunistische infecties, in het bijzonder tuberculose. Minder duidelijk is de relatie tussen infliximab en een aantal zeldzame bijwerkingen zoals ernstige leverbeschadiging, demyeliniserende ziekten of (hepatosplenisch T-cel) lymfoom. (Zie algemene hoofdstuk biologics.) Daarom is voorzichtigheid geboden. Een overzicht van belangrijke bijwerkingen geassocieerd met infliximab wordt weergegeven in de tabel 2.

<b>Zeer frequent</b>	Infusiereacties, infecties, misselijkheid, diarree, moeite met ademen, duizeligheid, vermoeidheid
<b>Frequent</b>	Hoofdpijn, flushing, pruritus, urticaria, koorts, transaminase verhoging
<b>Incidenteel</b>	Serum-ziekte-achtige ziekte, (cutane) lupus erythematoses syndroom, ernstige infecties, anafylactoïde reactie, circulatie problemen, depressie
<b>Zelden</b>	Opportunistische infecties, tuberculose, pancytopenie, vasculitis, demyeliniserende ziekten
<b>Zeer zelden</b>	Myelitis transversa, psoriasis (incl. psoriasis pustulosa), hepatocellulaire beschadiging. Bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa kan hepatosplenisch T-cellymfoom optreden

**Tabel 2: Overzicht van belangrijke bijwerkingen**

#### *Infusiereacties*

In klinische studies, waren infusiereacties (gedefinieerd als ongewenste voorvallen die tijdens of binnen een uur na voltooiing van de infusie ontstaan) de meest voorkomende redenen voor het stopzetten van de therapie. Infusiereacties werden gezien bij ongeveer 20% van de met infliximab behandelde patiënten. De meeste van deze infusiereacties zijn mild tot matig, met inbegrip van symptomen zoals flushing, pruritus, koude rillingen, hoofdpijn en urticaria. Ernstige infusiereacties, zoals anafylactische reacties, alsmede serum-ziekte-achtige vertraagd-type overgevoeligheidsreacties (myalgie, artralgie en/of exantheem ontstaan tussen 1 en 14 dagen na infusie) komen in ~ 1% van de patiënten voor. Infusiereacties waren doorgaans minder gebruikelijk in klinische trials bij plaque-type psoriasis, waar zij werden gemeld bij ongeveer 10% van de patiënten die behandeld werden met infliximab. Het percentage patiënten dat antilichamen tegen infliximab vormt is ongeveer 10% tot 30%. Patiënten die antilichamen tegen infliximab ontwikkelen lijken een verhoogd risico op

infusiereacties te hebben (Baert, 2003). Als milde tot matige infusiereacties optreden, kan de behandeling meestal worden voortgezet na verminderen van de infusiesnelheid of tijdelijk stoppen van de infusie. In deze gevallen moet voorbehandeling met orale antihistaminica, paracetamol en/of glucocorticosteroiden in overweging worden genomen voor de toekomstige infusies. Momenteel is er nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat voorbehandeling met orale antihistaminica, paracetamol en/of glucocorticosteroiden de vorming van infusiereacties tegengaat (Lecluse, 2008). Het doseringsschema van infliximab lijkt ook een rol te spelen in de vorming van antilichamen tegen infliximab. De vorming van antistoffen tegen infliximab komt vaker voor bij een eenmalige begindosis in plaats van een oplaadschema op wk 0, 2 en 6 en bij een on-demand behandeling in plaats van een onderhoudsbehandeling om de 8 weken. Hoewel alleen nog onderzocht voor andere indicaties, lijkt het combineren van infliximab met methotrexaat een verlaging van vorming van antilichamen tegen infliximab te geven, alsmede de kans op infusiereacties te verlagen (Lecluse, 2008). De laagste effectieve dosering van methotrexaat die is onderzocht met betrekking tot de vorming van antistoffen is 7,5 mg/week (zie hoofdstuk antistofvorming).

### *Infecties*

Infecties zijn de meest voorkomende bijwerkingen die werden beschreven in spontane rapportages na het beschikbaar komen van het medicament. Infliximab is ook in verband gebracht met het optreden van ernstige infecties, waaronder in zeldzame gevallen levensbedreigende ziektebeelden, zoals sepsis. In alle afgeronde klinische studies met infliximab, had 36,4% van de patiënten in de placebogroep ( $n = 1600$ ; gemiddelde week van de follow-up: 29,0) en 52,0% van de patiënten in de infliximab groep ( $n = 5706$ , gemiddelde week van de follow-up: 45,5) meer dan een infectie (Centocor, 2006). Ernstige infecties werden gezien bij 2,0% van de met placebo behandelde patiënten en in 4,0% van de met infliximab behandelde patiënten, het verschil is hoofdzakelijk het gevolg van een hoger aantal longontstekingen en abscessen bij patiënten die infliximab kregen. Patiënten die infliximab kregen, hebben een verhoogd risico van reactivering of verergering van granulomateuze infecties, in het bijzonder tuberculose. Veel gevallen van tuberculose geassocieerd met infliximab traden op in geografische gebieden waar tuberculose endemisch is en na de eerste infusie, wat wijst op een mogelijke reactivering van latente tuberculose (Ellerin, 2003). De meerderheid van de patiënten kregen extrapulmonaire tuberculose (57%) en bijna 25% van deze patiënten hadden gedissemineerde tuberculose. Histoplasmose, listeriose, aspergillose, coccidioïdomycose en candidiasis zijn ook geassocieerd met TNF- $\alpha$  antagonisten, maar de oorzakelijke relatie is niet duidelijk (Rychly, 2005).

### *Antinucleaire antilichamen en huidsymptomen die doen denken aan cutane lupus erythematoses*

Bij 50% of meer van de patiënten behandeld met infliximab kunnen zich antinucleaire antilichamen ontwikkelen die vaak van voorbijgaande aard zijn. Veel van de geregistreerde gevallen zijn patiënten die lijden aan aandoeningen zoals reumatoïde artritis, welke predisponeren voor de ontwikkeling van ANA's. Bovendien, *de novo* vorming van anti-dsDNA antilichamen kwam voor bij ongeveer 17% van de patiënten behandeld met infliximab in klinische trials, maar niet bij patiënten die placebo kregen. Deze auto-antilichamen zijn meestal in lage titers en meestal niet geassocieerd met klinische symptomen. De behandeling kan worden voortgezet bij patiënten met nieuw ontwikkelde ANA's zonder bijbehorende symptomen. De vorming van auto-antistoffen is bij minder dan 1% van de gevallen geassocieerd met de aanvang van de symptomen die doen denken aan lupus erythematoses, die bijna altijd beperkt blijft tot de huid. Bij dergelijke patiënten is het aanbevolen om te stoppen met de infliximab behandeling.

### *Verhoogde leverenzymen*

In klinische studies met infliximab bij plaque-type psoriasis, ontwikkelde tot 8% van de patiënten duidelijk verhoogde ASAT en ALAT niveaus ( $>150$  U/l en meer dan tweemaal ten opzichte van baseline) (Reich, 2005). Dit fenomeen werd minder vaak waargenomen in klinische studies voor andere indicaties. De verhoging van de leverenzymen was niet het gevolg van reactivering van virale hepatitis en was meestal niet geassocieerd met andere afwijkingen die gezien kunnen worden bij leverafwijkingen (bv. abnormale bilirubine niveaus). In de meerderheid van de gevallen kan de behandeling met infliximab worden voortgezet met nauwgezette controles. Echter, hoewel zelden, kan reactivering van hepatitis B optreden bij patiënten die chronische dragers van dit virus zijn

(oppervlakte-antigeen positief). De volgende waarden worden gebruikt in klinische studies met betrekking tot de hoogte van aminotransferasen: behandeling is mogelijk als waarden <3x de bovengrens van normaal; behandeling met de nodige voorzichtigheid als waarden 3 tot 5 x de bovengrens van normaal; stoppen met de behandeling als waarden oplopen tot >5x de bovengrens van normaal (Remicade product information, 2011).

#### *Zwangerschap en borstvoeding*

Toediening van infliximab wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap of borstvoeding (FDA zwangerschap categorie B). Vanwege de lange halfwaardetijd van het product, is betrouwbare anticonceptie nodig bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tot zes maanden na de laatste infusie. In een preklinische ontwikkelingstoxiciteit studie bij muizen was er geen bewijs van maternale toxiciteit, embryotoxiciteit, of teratogeniciteit. In een recente retrospectieve studie van 131 vrouwen met de ziekte van Crohn die waren behandeld met infliximab, waren er geen significant verhoogd nadelige resultaten waargenomen na blootstelling aan infliximab kort vóór de conceptie of tijdens de zwangerschap (Katz, 2004). Als een patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling met infliximab, moet de behandeling worden gestaakt. Echter, aangezien de beschikbare gegevens geen verhoogd risico op een miskraam of foetale afwijkingen aangeven, is er geen medische indicatie om de zwangerschap te beëindigen. In studies is aangetoond dat bij mannen die infliximab gebruiken de motiliteit van sperma afneemt en dat de morfologie van spermacellen verandert. Echter, het effect van deze bevindingen op de fertiliteit van mannen die infliximab gebruiken is tot op heden nog niet onderzocht (O'Donnell, 2008).

#### **Conclusies**

<b>Niveau 1</b>	Infliximab is effectief bij de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassenen. Ongeveer 64% tot 88% van de patiënten behandeld met 5 mg/kg infliximab bereikt een PASI 75 op week 10. Ongeveer 41% - 57% van de patiënten behandeld met infliximab (5 mg/kg) bereikt een PASI 90 respons op week 10.  <i>A2 Antoni et al., 2005; Menter et al., 2007; Reich et al., 2005; Gottlieb et al., 2004</i>
-----------------	--

#### **Overwegingen**

##### *Absolute contra-indicaties*

- Overgevoeligheid voor infliximab of een onderdeel van de formulering
- Ernstige actieve infecties
- Chronische hepatitis B
- Actieve TBC
- Hartfalen (NYHA klasse III/IV)
- Zwangerschap en lactatie
- Recente voorgeschiedenis maligniteit of lymfoproliferatieve aandoening (< 5 jaar en uitzondering voor BCC, KIN III en CIN III)
- Demyeliniserende aandoeningen
- Vaccinatie met een levend vaccin.

##### *Relatieve contra-indicaties*

- Hartfalen (NYHA klasse I / II)
- Lever-en galwegaandoeningen
- Hepatitis C infectie
- PUVA 150 - 200 behandelingen of > 1000 J/cm<sup>2</sup> (vooral indien reeds ciclosporine is gegeven nadien)
- HIV of AIDS
- M. Wegener

### *Geneesmiddeleninteracties*

Er zijn geen interacties van infliximab met het metabolisme van andere geneesmiddelen. Een enkele infusie van infliximab leidt tot een gemiddelde maximale serumconcentratie van 118 µg/ml. De gemiddelde eliminatie halfwaardetijd is ~8.5 tot 9 dagen maar, afhankelijk van de dosis en de duur van behandeling, kan infliximab in het serum gedetecteerd worden tot 28 weken. De combinatie van infliximab met immunosuppressieve geneesmiddelen kan het risico van infectie verhogen. De combinatie met een lage dosis methotrexaat (7,5 tot 10 mg per week) wordt vaak gebruikt bij de behandeling van reumatologische indicaties en lijkt op de lange termijn de werkzaamheid van infliximab te verbeteren. Tot op heden zijn er geen aanwijzingen dat het veiligheidsprofiel van deze combinatie minder gunstig is dan dat van infliximab monotherapie. Levend-verzwakte vaccins mogen niet worden toegediend tijdens behandeling met een van de biologische agentia. Afhankelijk van hun halfwaardetijd, moeten biologics vier tot acht weken voorafgaand aan een immunisatie gestaakt worden en mogen twee tot drie weken later weer opnieuw worden opgestart.

### *Gebruiksaanwijzing*

Door het ontbreken van lange-termijn gegevens, is de richtlijnwerkgroep psoriasis van mening dat voorzichtigheid is geboden en monitoring tijdens de behandeling dient plaats te vinden.

#### Voor behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skindex-29 of -17 of VAS)
- Voorgeschiedenis gericht op de eerdere blootstelling aan behandelingen. Voorgeschiedenis en klinisch onderzoek moet zich richten op maligniteiten, infecties, congestief hartfalen, en neurologische symptomen
- Aanbevolen maatregelen omvatten:
  - Controleer voor huidkanker
  - Controleer voor lymfadenopathie
  - Laboratorium parameters
  - Urinesediment
  - X-thorax
  - Mantoux-test en / of QuantiFERON®-TB Gold test®-test
  - In geval van twijfel contact op met een specialist
  - Zwangerschap test
- Anticonceptie

#### Tijdens de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Jaarlijkse tbc screening (anamnese, mantoux en IGRA)
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skindex-29 of -17 of VAS)
- Klinisch onderzoek moet zich richten op maligniteiten, risicofactoren voor ernstige infecties, congestief hartfalen en neurologische symptomen
- Aanbevolen maatregelen omvatten:
  - Controleer voor huidkanker
  - Controleer voor lymfadenopathie
  - Laboratorium parameters
  - Urinesediment
- Anticonceptie

#### Na behandeling

- Na het beëindigen van de behandeling met infliximab, moeten patiënten worden vervolgd met medische anamnese en lichamelijk onderzoek
- Anticonceptie tot 6 maanden na staken van de behandeling
  - Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten in (te laten) schrijven in een register (indien beschikbaar). In registers worden deze patiënten vervolgd om de effectiviteit en (lange termijn) veiligheid te evalueren.

### *Overdosering/ maatregelen in geval van overdosering*

De dosering van infliximab dient afzonderlijk te worden berekend op basis van het gewicht van de patiënt. In geval van overdosering, moet de patiënt nauwlettend worden gevolgd voor de bijwerkingen, vooral infecties. Doseringstijdstippen gedurende de inductietherapie moet volgens het aanbevolen regime (week 0, 2 en 6) en tijdens de onderhoudstherapie moet het in het algemeen niet korter zijn dan vier weken (aanbevolen elke 8 weken).

Parameter	Vóór behandeling	Periode in weken		Daarna voorafgaand aan elke infusie
		4	6	
Volledig bloedbeeld	x	x	x	x
Leverenzymen	x	x	x	x
Serum creatinine	x	x	x	x
Urinesediment	x	x	x	x
Bezinking (BSE), CRP	x	x	x	x
Zwangerschapstest	x	x	x	x
HBV / HCV	x			
HIV	x			
Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling				

**Tabel 3: laboratoriumcontroles**

### Aanbevelingen

Infliximab wordt aanbevolen voor inductietherapie als foto(chemo)therapie en conventionele systemische middelen ontoereikend of gecontraïndiceerd zijn of niet worden getolereerd. Het advies is een therapie met 5 mg/kg bij 0,2 en 6 weken en daarna per 8 weken voor patiënten met matige tot ernstige chronische plaque-type psoriasis.

Indien na 10 tot 16 weken de inductietherapie als succesvol wordt beschouwd, wordt een onderhoudsbehandeling om de 8 weken aanbevolen.

Ter voorkoming van de vorming van antilichamen en het verlagen van de kans op infusiereacties, wordt geadviseerd de behandeling van infliximab te combineren met 7,5 mg methotrexaat per week

### Referenties

- Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (8):1150-7.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348(7):601-8.
- Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med* 2004 1;199(5):731-6.
- Brande Van den JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124(7):1774-85.
- Centocor, Inc.: Data on file, Module 2.7.4 summary of clinical safety. Psoriasis BLA;2006; Pages 207,9,19.
- Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001;357(9271):1842-7.
- Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cinque B, Millimaggi D, Morera R, Ricevuti L, et al. Defective mucosal T cell death is sustainably reverted by infliximab in a caspase dependent pathway in Crohn's disease. *Gut* 2004;53 (1):70-7.
- Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3013-22.
- Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994;96(1):146-51.

- Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152(5):954-60.
- Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):534-42.
- Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(12):2385-92.
- Lecluse LLA, Piskin G, Mekkes JR, Bos JD, De Rie MA. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol* 2008;159:527-536.
- Leibovich SJ, Polverini PJ, Shepard HM, Wiseman DM, Shively V, Nuseir N. Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor-alpha. *Nature*.1987;329(6140):630-2.
- MacDermott RP. Alterations of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 1996;31(6):907-16.
- Matsuno H, Yudoh K., Katayama R, Nakazawa F, Uzuki M, Sawai T, et al. The role of TNF-alpha in the pathogenesis of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis (RA): a study using a human RA/SCID mouse chimera. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(3):329-37.
- Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. Intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):31.e1-15.
- O'Donnell S, O'Morain C. Review article: use of antitumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy and conception. *Aliment Pharmacol Therap* 2008;27(10):885-94.
- Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997;24(3):518-23.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366(9494):1367-74.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154(6):1161-8.
- Reich K, Nestle FO, Wu Y, Bala M, Eisenberg D, Guzzo C, et al. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 2007;17(5):381-6.
- Remicade: EPAR- Product Information, European Medicines Agency, last updated 10-3-2011
- Rychly DJ, DiPiro JT. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Pharmacotherapy* 2005;25(9):1181-92.
- Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghrayeb J. Chimeric anti-TNFalpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7(3):251-9.
- Schopf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha, infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(6):886-91.
- Smeets TJ, Kraan MC, van Loon ME, Tak PP. Tumor necrosis factor alpha blockade reduces the synovial cell infiltrate early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2155-62.
- Smith CH, Jackson K, Bashir SJ, Perez A, Chew AL, Powell AM, et al. Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. *Br J Dermatol* 2006;155(1):160-9.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infections diseases associated with tumour necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38(9):1261-5.
- Wallis RS, Broder M, Wong J, Lee A, Hoq L. Recativation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 3):S194-8.
- Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. *J Inverst Dermatol Symp Proc* 2007;12(1):16-21.

## Ustekinumab

**Dr. Ph.I Spuls, Dr. P. Poblete-Gutierrez, Drs. J. de Bes**

### Samenvatting

In drie verschillende gerandomiseerde gecontroleerde trials is de werkzaamheid van ustekinumab onderzocht. Hieruit bleek een klinische respons zichtbaar na 2 weken en werd het maximale effect bereikt na 24 weken (PASI 75) bij meer dan driekwart van de onderzoekspopulatie. Tevens blijven patiënten met ustekinumab als onderhoudstherapie met injecties om de 12 weken langer klachtenvrij dan patiënten die na enkele giften stoppen. Voor de eindwaarden in PASI was amper verschil tussen gebruik van 45 mg of gebruik van 90 mg. Een dosis van 90 mg wordt enkel aangeraden bij patiënten met een lichaamsgewicht boven de 100 kg. De meest beschreven bijwerkingen zijn: infecties van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn en arthralgie. Over de invloed van ustekinumab op verschillende infectieziekten (hepatitis, HIV, TBC), maligniteiten en zwangerschap is nog weinig bekend.

Ustekinumab	
Registratie voor psoriasis.	20 november 2008 (EMA)
Aanbevolen controles voorafgaand aan start behandeling	Volledig bloedbeeld, leverenzymen, BSE/CRP, serum creatinine, urinesediment, zwangerschapstest, HBV/HCV, HIV Voor tuberculose screening zie algemene stuk: samengevat: anamnese, lichamelijk onderzoek, X-thorax, mantoux- en Quantiferontest.
Aanbevolen startdosering	45 mg, bij personen >100 kg 90 mg bij week 0, 4 en 16
Aanbevolen onderhoudsdosering	45 mg/12 weken, bij personen > 100 kg 90 mg/12 weken
Klinisch significante respons te verwachten	na 2 weken
Responspercentage	PASI 75 in 66-76 %
Absolute contra-indicaties (zie SmPC tekst)	Overgevoeligheid voor ustekinumab of een onderdeel van de formulering, ernstige actieve infecties, chronische hepatitis B, actieve TBC, hartfalen (NYHA klasse III/IV), zwangerschap en lactatie, recente voorgeschiedenis maligniteit of lymfoproliferatieve aandoening (< 5 jaar en uitzondering voor BCC, KIN III en CIN III) demyeliniserende aandoeningen, vaccinatie met een levend vaccin.
Meest voorkomende bijwerkingen (zie SmPC tekst)	≥ 1/10: nasofaryngitis en infecties van de bovenste luchtwegen. ≥ 1/100 tot < 1/10: ontsteking van onderhuids bindweefsel (cellulitis), virusinfectie van de bovenste luchtwegen, overgevoeligheidsreacties (waaronder huiduitslag, urticaria), depressie, duizeligheid, hoofdpijn, keelpijn, verstopte neus, diarree, pruritus, rugpijn, spierpijn, vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats
Geneesmiddeleninteracties	Niet bekend
Bijzondere overwegingen	Betrouwbare anticonceptie tot 15 weken na afloop van de behandeling bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd verplicht

**Tabel 1: overzichtstabel**

## **Introductie**

Ustekinumab is een monoklonaal humaan antilichaam dat de activiteit van IL-12 en IL-23 neutraliseert door te binden aan het gezamenlijk p 40 onderdeel van deze cytokines. Ustekinumab is opgebouwd uit een IgG1 zware keten en een kappa lichte keten, met een hoge affiniteit en specificiteit voor het p40 onderdeel van IL-12 en IL-23 (European Medicines Agency, 2008). Het middel is alleen geregistreerd voor de behandeling van psoriasis (zie tabel 1).

## **Werkingsmechanisme**

IL-12 is verantwoordelijk voor de differentiatie van CD4+ T-cellen tot interferon- $\gamma$  (INF-  $\gamma$ ) producerende T helper 1 cellen. IL-23 brengt de differentiatie van IL-17 producerende pathogene T-cellen op gang (Reddy, 2007). Ustekinumab bindt specifiek aan het p40 eiwit, een onderdeel van de humane cytokines IL-12 en IL-23. Door deze binding neutraliseert ustekinumab de bioactiviteit van IL-12 en IL-23 en voorkomt het binding aan het IL-12R $\beta$ 1 receptoreiwit welke tot expressie komt op het celoppervlak van natural killer- en T-cellen. Op deze manier voorkomt het middel dat IL-12 en IL-23 deel kunnen nemen aan immuuncel activatie, zoals intracellulaire signaal overdracht en cytokine secretie, zo ook de signaal overdracht en cytokine cascade welke centraal staan bij psoriasis (European Medicines Agency, 2008; Reddy, 2007).

## *Farmacokinetiek en dynamiek*

De biologische beschikbaarheid (F) is circa 57%. De gemiddelde tijd dat ustekinumab nodig heeft om de maximale concentratie in het bloed te bereiken (Tmax) is na subcutane toediening 8,5 dag. De gemiddelde halfwaarde tijd van ustekinumab bedraagt 21,6 dagen (15-32 dagen).

## **Doseringschema**

Ustekinumab wordt subcutaan geïnjecteerd. Gestart wordt met een dosis van 45 mg in week 0 en in week 4, gevolgd door elke 12 weken een dosis van 45 mg. Bij patiënten met een lichaamsgewicht >100 kg blijkt een dosis van 90 mg werkzamer, ook deze wordt gegeven volgens bovengenoemd schema (Zhu, 2009).

## **Effectiviteit**

Er zijn drie studies welke de effectiviteit van ustekinumab bij psoriasis beschrijven, het gaat hier om A2 studies. Een van de drie studies is een 76 weken durende gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo gecontroleerde trial door Leonardi et al. (Leonardi, 2008). De populatie van deze studie bestaat uit 766 patiënten met matige tot ernstige psoriasis; een PASI van minimaal 12 en tenminste 10% van het lichaamsoppervlak aangedaan. Deze patiënten kregen (1) 45 mg ustekinumab in week 0 en week 4 en vervolgens om de 12 weken, (2) 90 mg ustekinumab in week 0 en week 4 en vervolgens om de 12 weken of (3) een placebo in week 0 en week 4 gevolgd door ustekinumab 45 mg of 90 mg in week 12 tot week 40, opnieuw gevolgd door placebo. Van de patiënten die in week 0 begonnen met ustekinumab werden degenen met een verbetering van minimaal 75% van de PASI en het aangedane lichaamsoppervlak opnieuw gerandomiseerd in week 28 en 40, tot gebruik van onderhoudstherapie of onthouding van de therapie tot de respons afliep.

Na 2 weken werd bij de ustekinumab groepen reeds een verbetering gezien van 50% van de PASI score ten opzichte van de uitgangswaarde. Het maximale effect werd bereikt in week 24 met een PASI 75 respons bij 76,1% in de 45 mg groep en een PASI 75 respons bij 85% in de 90 mg groep. Na de randomisatie in week 40 bleef de groep met onderhoudstherapie stabiel tot ten minste week 76, de groep met placebo toonde een verslechtering van het huidbeeld vanaf week 44 (Leonardi, 2008).

De studie uitgevoerd door Papp et al. (2008) is een 52 weken durende gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo controlled trial. Geïnccludeerd werden 1230 patiënten met psoriasis met een PASI van 12 of hoger en tenminste 10% van het lichaamsoppervlak aangedaan. Deze patiënten kregen (1) ustekinumab 45 mg in week 0 en week 4, vervolgens om de 12 weken (2) ustekinumab 90 mg in week 0 en week 4, vervolgens om de 12 weken (3) een placebo in week 0 en 4, ustekinumab 45 mg in week 12 en 16 en vervolgens om de 12 weken (4) een placebo in week 0 en 4, vanaf week 12 ustekinumab 90 mg in week 12 en 16 en vervolgens om de 12 weken. Van de patiënten uit groep 1 en 2 werden in



week 28 de patiënten met een PASI verbetering van 50-70% opnieuw gerandomiseerd over (1) injecties om de 12 weken of (2) injecties om de 8 weken. Patiënten met een verbetering van minder dan 50% moesten stoppen met de therapie. Alle patiënten werden behandeld middels subcutane injectie. In week 20 bedroeg de PASI 75 score een maximum van 74,9% in de 45 mg groep, 83,5% in de 90 mg groep. In week 52 bedroeg het percentage verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde 95,3% voor de 45 mg groep en 95,6% voor de 90 mg groep. In week 52 bleek 12,7% van de partial responders antilichamen tegen ustekinumab te hebben gevormd, in de PASI 75 responders groep was dit 2,0%. Van de partial responders die na 28 weken opnieuw werden gerandomiseerd bleek de toedieningsfrequentie (90 mg) van elke 8 weken een hogere PASI 75 respons te hebben (68,8%) dan met een frequentie van elke 12 weken (33,3%) (Papp, 2008).

### Bijwerkingen/ veiligheid

De meest beschreven bijwerkingen van ustekinumab in placebo-controlled trials zijn nasofaryngitis, infecties van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn en arthralgie (zie tabel 2). Ernstige infecties welke kunnen ontstaan tijdens therapie met ustekinumab zijn een cellulitis van de onderste extremiteiten en een herpes zoster infectie. De ontstane maligniteiten waren basaalcelcarcinomen. Laboratorium afwijkingen bleken gelijk tussen de interventie en de placebo groep. Ustekinumab heeft geen effect op glucose, hemoglobine A1c, neutrofielen of D-dimeren. Bij behandelde patiënten werd een reductie in het gemiddelde CRP gevonden. Er hadden slechts enkele reacties op de injectie plaats gevonden: - 0,007% in de ustekinumab groep en 0,002% in de groep van de placebo injecties (Leonardi, 2008) - 0,010% injecties in de ustekinumab groep en 0,0044% in de groep van de placebo injecties (Papp, 2008).

Alle reacties op de injectieplaats waren mild, er werden geen anafylactische reacties gerapporteerd (Leonardi, 2008; Papp, 2008).

Ernstige bijwerkingen welke eenmalig vermeld zijn in de ustekinumab groep, maar niet voorkwamen in de controlegroep, zijn: syncope, beroerte, myocard infarct, harfalen, maagulcus en -bloeding, rug pijn, dactylitis, nephrolithiasis, vertigo, hypertensie, benigne meningoom en ventriculaire extrasystolen (Leonardi, 2008; Papp, 2008; Gottlieb, 2009).

Patiënten die ustekinumab om de 8 weken kregen toonden meer bijwerkingen dan zij die om de 12 weken injecties kregen (Papp, 2008). Van de patiënten die bijwerkingen vertoonden zijn geen leeftijd en geslacht bekend, alsmede geen medische voorgeschiedenis.

Er zijn weinig resultaten bekend over behandeling langer dan anderhalf jaar. Ustekinumab is niet getest bij personen jonger dan 18 jaar, bij zwangere vrouwen of bij patiënten met een recente systemische of lokale infectie of een maligniteit (behalve basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom langer dan 5 jaar geleden).

Tegen ustekinumab kan antistofvorming optreden (zie hoofdstuk antistofvorming). Een reguliere bepaling voor antistoffen tegen ustekinumab is echter (nog) niet beschikbaar.

<b>Zeer frequent</b>	Nasofaryngitis, infecties van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn, arthralgie
<b>Frequent</b>	Cellulitis, virusinfectie van bovenste luchtwegen, depressie, duizeligheid, hoofdpijn, keelpijn, verstopte neus, diarree, pruritus, rugpijn, spierpijn, vermoeidheid, erytheem op de injectie plaats, urticaria
<b>Zeer zelden</b>	ernstige infecties of allergie

**Tabel 2: Overzicht van belangrijke bijwerkingen**

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	<p>Ustekinumab is effectief bij de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassenen. Bij 67% van de patiënten die werden behandeld met ustekinumab (45mg) op week 0, 4 en 16 werd een PASI 75 bereikt op week 12. 66-76% van de patiënten die werden behandeld met ustekinumab (90 mg) op week 0, 4 en 16 behaalt een PASI 75. Een maximaal effect wordt bereikt na 24 weken (PASI 75) bij meer dan driekwart van de onderzoekspopulatie.</p> <p><i>A2 Leonardi et al., 2008; Papp et al., 2008</i></p>
-----------------	--

## Overwegingen

### *Belangrijke contra-indicaties*

Een deel van deze contra-indicaties zijn niet gemeld in de wetenschappelijke bijsluiter van ustekinumab, zij zijn gebaseerd op tests met andere biologics, maar worden veiligheidshalve toch aangeraden (Lebwohl, 2008).

### *Absolute contra-indicaties*

- Overgevoeligheid voor ustekinumab of een onderdeel van de formulering
- Ernstige actieve infecties
- Chronische hepatitis
- Actieve TBC
- Hartfalen (NYHA klasse III/IV)
- Zwangerschap en lactatie
- Recente voorgeschiedenis maligniteit of lymfoproliferatieve aandoening (< 5 jaar en uitzondering voor BCC, KIN III en CIN III)
- Demyeliniserende aandoeningen
- Vaccinatie met een levend vaccin.

### *Relatieve contra-indicaties:*

- Hartfalen (NYHA klasse I / II) en een voorgeschiedenis met of een verhoogd risico op een CVA, acuut myocardinfarct.
- Lever-en galwegaandoeningen
- Hepatitis C infectie
- PUVA 150 - 200 behandelingen of > 1000 J/cm<sup>2</sup> (vooral indien reeds ciclosporine is gegeven nadien)
- HIV of AIDS
- M. Wegener

### *Geneesmiddeleninteracties*

Er zijn geen gegevens bekend over mogelijke interacties tussen ustekinumab en andere geneesmiddelen.

### *Gebruiksaanwijzing*

Bij gebruik van ustekinumab is geen onderzoek gedaan naar relevante screening voor en tijdens gebruik van het middel. De hieronder beschreven screening is gebaseerd op onderzoek gedaan bij anti-TNF- $\alpha$  therapie, deze therapie heeft een ander werkings-mechanisme dan ustekinumab. Daar verder onderzoek ontbreekt zou onderstaande uit voorzorg toch toegepast moeten worden (Lebwohl, 2008; Aggarwal, 2009).

### Voor behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skindex-29 of -17 of VAS)
- Anamnese en lichamelijk onderzoek waarbij ingegaan moet worden op voorgeschiedenis (infecties, TBC, maligniteiten, hart- en nierziekten, neurologische afwijkingen), medicatie gebruik en historie van medicatie gebruik
- Bij algemeen lichamelijk onderzoek dient ook gelet te worden op de aanwezigheid van maligniteiten van de huid, risicofactoren voor ernstige infecties en lymfadenopathie
- Aanbevolen maatregelen omvatten:
  - Controleer voor huidkanker
  - Controleer voor lymfadenopathie
  - Laboratorium parameters (volledig bloedbeeld, leverenzymen, serumcreatinine, HVB/HVC, HIV)
  - Urinesediment
  - X-thorax, QuantiFERON <sup>®</sup>-TB Gold test <sup>®</sup>-test en Mantoux-test
  - Vaccinaties volgens Rijksvaccinatieprogramma
  - Zwangerschapstest
- Anticonceptie bij vruchtbare vrouwen tijdens en tot 15 weken na de behandeling

#### Tijdens de behandeling (om de 3 maanden)

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Jaarlijkse tbc screening (anamnese, mantoux en IGRA)
- Eventueel effect op HRQoL meten (zoals DLQI/Skindex-29 of -17 of VAS)
- Aanbevolen maatregelen omvatten:
  - Inspectie van de huid (maligniteiten)
  - Laboratorium parameters (volledig bloedbeeld, leverenzymen en serum creatinine)
  - Urinesediment

#### Na behandeling

- Controle van de patiënt in verband met psoriasis klachten
- Anticonceptie tot 15 weken na staken van de behandeling
- Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten in (te laten) schrijven in een register (indien beschikbaar). In registers worden deze patiënten vervolgd om de effectiviteit en (lange termijn) veiligheid te evalueren.

Parameter	Vóór behandeling	Na 4 weken	Daarna voorafgaand aan elke infusie
Volledig bloedbeeld	x	x	x
Leverenzymen	x	x	x
Serum creatinine	x	x	x
Urinesediment	x	x	x
Bezinking (BSE), CRP	x	x	x
Zwangerschapstest	x	x	x
HBV / HCV	x		
HIV	x		
Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling			

Tabel 3: laboratoriumcontroles

#### Aanbevelingen

Ustekinumab wordt aanbevolen voor inductietherapie in een dosis van 45 mg (bij >100 kg gewicht 90 mg) op week 0, 4 en 16, vervolgens om de 12 weken voor patiënten met matige tot ernstige chronische plaque-type psoriasis, indien foto(chemo)therapie en conventionele systemische behandelingen ontoereikend of gecontra-indiceerd zijn of niet worden verdragen.

Indien na 10 tot 16 weken, de inductietherapie als succesvol wordt beschouwd, kan onderhoudstherapie worden overwogen met de laagste effectieve dosis.

#### Referenties

- Aggarwal R, Manadan AM, Poliyedath A, Sequeira W, Block JA. Safety of etanercept in patients at high risk for mycobacterial tuberculosis infections. J Rheumatol 2009;36:914-917
- European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use summary of positive opinion for stelara. 20 november 2008.
- Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. The Lancet. 2009;373:633-640
- Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, Gladman D, Gordon KB, Shu S, et al. From the medical board of the national psoriasis foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. J AM Acad Dermatol. 2008;58:94-105
- Leonardi C, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (phoenix 1). The Lancet. 2008;371:1665-1674
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-

week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (phoenix 2). *The Lancet*. 2008;371:1675-1684

- Reddy M, Davis C, Wong J, Marsters P, Pendley C, Prabhakar U. Modulation of CLA, IL-12R, CD40L, and IL-2R $\alpha$  expression and inhibition of IL-12- and IL-23-induced cytokine secretion by CNTO 1275. *Cellular Immunology*. 2007;247:1-11
- Zhu Y, Hu C, Lu M, Liao S, Marini JC, Yohrling J, et al. Population pharmacokinetic modelling of ustekinumab, a human monoclonal antibody targeting IL-12/23p40, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol*. 2009;49:162-175

## OVERWEGINGEN IN DE KEUZE VAN BIOLOGICS

### Dr. T. Nijsten

#### *Introductie.*

De behandelingskeuze die een arts, in samenspraak met de patiënt, maakt, is multifactorieel bepaald. De belangrijkste overwegingen betreffen de unieke situatie van de patiënt (preferentie, comorbiditeit, therapeutische voorgeschiedenis, leefstijlfactoren, geslacht e.d.), de karakteristieken van de mogelijke behandelingen (effectiviteit, veiligheid, toedieningswijze, kosten, e.d.) en de ervaring van de behandelend arts. Idealiter worden deze variabelen getoetst in meerdere goede vergelijkende doelmatigheidsstudies en kan men op basis hiervan een verantwoord behandelingsalgoritme adviseren waarin rekening is gehouden met bovenstaande factoren. Helaas zijn deze direct vergelijkende studies momenteel niet beschikbaar en is de huidige kennis gebaseerd op statistische modellen.

Wanneer alle patiënten vergelijkbaar zouden zijn, dan zou de behandelingskeuze grotendeels afhankelijk zijn van de karakteristieken van de behandelingsmodaliteit. Helaas zijn een aantal van deze karakteristieken en de onderlinge verschillen tussen de behandelingen, waaronder lange termijn veiligheid, nog onvoldoende bekend.

Bovendien is het belangrijk om te beseffen dat elke uitgesproken behandelingsvoorkeur een aanbeveling is, die betrekking kan hebben op een groep van patiënten en dus niet persé van toepassing hoeft te zijn op een individuele patiënt.

#### *Biologics*

Indien een patiënt met psoriasis in aanmerking komt voor een biologic is er de keuze tussen de TNF- $\alpha$  antagonisten (adalimumab, etanercept en infliximab) en ustekinumab. Elk van deze biologics is bewezen effectief (niveau van bewijs 1) en geregistreerd voor matig tot ernstige psoriasis in Nederland. Het is belangrijk om de beschikking te hebben over al de biologics omdat er duidelijk sprake is van intra-en interindividuele verschillen binnen de psoriasispatiënten in de effectiviteit van de biologics. Met andere woorden; er is (nog) niet te voorspellen welke patiënt wel of niet gaat reageren op een behandeling en een patiënt die onvoldoende reageert op de ene TNF- $\alpha$  antagonist kan wel reageren op een andere. Ook kan een patiënt de ene keer beter reageren op een behandeling dan een andere keer (Lecluse, 2009; Lumig, 2010). Ustekinumab kan gebruikt worden bij patiënten die niet of onvoldoende reageren op TNF-antagonisten (Clemmensen, 2011).

#### *Effectiviteit*

##### **Korte termijn**

De effectiviteit van adalimumab, infliximab en ustekinumab (na 12 en 24 weken) is ongeveer vergelijkbaar en beter dan van etanercept (in lage en hoge dosis) in RCT's. De maximale effectiviteit van etanercept kan echter later optreden (na 24 weken). Verder springt infliximab eruit wat betreft snelheid van respons (reeds zeer effectief in oplaadfase). Direct vergelijkende onderzoeken zijn er echter niet, met uitzondering van ustekinumab versus etanercept. Hierbij bleek ustekinumab effectiever dan etanercept.

In de dagelijkse praktijk is de effectiviteit over het algemeen lager dan in RCT's. Dit geldt voor alle onderzochte biologics tot nu toe (de Groot, 2006).

##### **Lange termijn**

Gegevens over de lange termijn effectiviteit bij psoriasis zijn beperkt beschikbaar en er zijn geen direct vergelijkende studies aanwezig. De meeste gegevens zijn beschikbaar over etanercept (tot 4 jaar), infliximab (tot 4 jaar), in mindere mate over adalimumab (tot 4 jaar) en ustekinumab (tot 3 jaar). 'Drug survival' in de dagelijkse praktijk bleek het langst voor infliximab, gevolgd door adalimumab en etanercept in een Deense 'daily practice registry' (Gniadecki, 2011). De effectiviteit van etanercept en adalimumab waren vergelijkbaar in deze zelfde studie. In een relatief kleine groep patiënten bleek de 'drug survival in daily practice' van ustekinumab gedurende één jaar goed te zijn (Clemmensen, 2011).

## *Veiligheid*

### **Korte termijn**

In tegenstelling tot de conventionele psoriasisbehandelingen leidt het gebruik zeer zelden tot orgaan toxiciteit. Leverfunctiestoornissen zijn mogelijk, maar deze zijn meestal mild van aard en de nierfunctie wordt zelden tot nooit aangetast door de biologics. Belangrijke, maar ook zeldzame, bijwerkingen van de biologics zijn de beenmergafwijkingen zoals trombocytopenie, leukopenie en pancytopenie. Een lokale reactie op de injectieplaats van de subcutaan geïnjecteerde biologics kan optreden. De infusiereacties van infliximab kunnen meer systemische symptomen geven en kunnen eventueel verminderd worden door het geven van pre-medicatie.

### **Lange termijn**

Als men vervolgens de beschikbare lange termijn veiligheid (zie ook hoofdstuk algemene overwegingen bij biologics) mee in overweging neemt, dan neemt het belang van etanercept toe omdat het lijkt dat dit mogelijk minder ernstige bijwerkingen (bijvoorbeeld tuberculose re-activatie) geeft dan adalimumab en infliximab. Een goede tuberculose screening kan de klinische relevantie van dit verschil tussen de TNF- $\alpha$  antagonisten ondervangen (zie [tbc screening](#)). Op dit moment is er weinig klinische ervaring met ustekinumab in vergelijking met de TNF antagonisten om het lange termijn veiligheidsprofiel (en dan met name de cardiovasculaire toxiciteit; Ryan, 2011) in te schatten waardoor de voorkeur voor dit middel afneemt. Dit is natuurlijk een inherente beperking van elk nieuw geneesmiddel.

### *Antistofvorming*

Voor infliximab bestaat er klinisch relevante antilichaamvorming die de effectiviteit op termijn vermindert. Om de kans op antilichamen te verkleinen en het effect ervan op de behandeling te verminderen wordt het aangeraden om infliximab behandeling niet langdurig te onderbreken en het eventueel te combineren met methotrexaat. De rol en het effect van antilichamen in de dermatologie voor de andere biologics is nog niet goed uitgezocht, maar zou, volgens een kleine studie, ook een rol kunnen spelen bij adalimumab (Lecluse, 2010).

### *Kosten*

De kosteneffectiviteit van een geneesmiddel worden bepaald door een veelheid aan factoren (o.a., effectiviteit, verbetering van kwaliteit van leven, directe kosten van het geneesmiddel, monitoring, reizen en ziekteverzuim). In het geval van de biologics voor de behandeling van psoriasis lijkt de prijs van het geneesmiddel de overheersende factor te zijn. De geneesmiddelenkosten in de standaarddoseringen zijn vergelijkbaar voor de verschillende biologics, maar indien etanercept in hoge dosis (2x50 mg/week voor eerste 12 weken en in principe niet langer) wordt gegeven dan is deze keuze beduidend duurder dan de andere biologics (Woolacott, 2006). Bij zeer obese patienten (>100 kg) nemende de geneesmiddelenkosten van infliximab en ustekinumab toe (tot een factor 2) omdat de dosering per kg lichaamsgewicht is. Adalimumab, infliximab en ustekinumab (en eventueel etanercept) worden gegeven in een oplaadschema, waardoor voor deze middelen de kosten kunnen oplopen en het enige tijd duurt alvorens dat wordt 'terugverdiend'. In de dagelijkse praktijk blijkt de dosis biologics hoger dan in RCT's, omdat bij verlies van effectiviteit doseringen worden aangepast of intervallen tussen de doseringen worden verkort (Mrowietz, 2011).

### *Gebruikersgemak*

De toedieningswijze van de verschillende biologics varieert met als belangrijkste verschil de intraveneuze toediening van infliximab en het lange interval (3 maanden) tussen de injecties van ustekinumab. Dit laatste is een groot voordeel voor het gebruikersgemak. Bij infliximab kan een infusiereactie optreden, bij ustekinumab een injectiereactie.

### *Conclusie*

Op basis van bovenstaande redenering zou men kunnen stellen dat adalimumab en etanercept in lage dosis (1x50 mg/week) de voorkeur genieten bij een verder gezonde psoriasispatiënt die nog niet eerder met een biologic is behandeld. In niet direct vergelijkenden RCT's lijkt adalimumab op de korte termijn effectiever dan etanercept, maar de eerste zou mogelijk gepaard gaan met meer klinisch

relevante antilichaamvorming. Voor infliximab bestaat een voorkeur bij patiënten in acute situaties (bijvoorbeeld; ernstige exacerbatie plaque psoriasis, of voor de niet geregistreerde indicaties erythrodermie of gegeneraliseerde pustulaire psoriasis), gezien de hoge mate van effectiviteit en snelle werking gevolgd door een onderhoudsbehandeling met dit geneesmiddel. Daarnaast blijft het een belangrijk middel voor patiënten die niet reageren op andere biologics. Alhoewel het een zeer effectief geneesmiddel is, is ustekinumab volgens de werkgroep momenteel nog niet de eerste keus behandeling. Totdat er meer klinische ervaring en duidelijkheid is over het veiligheidsprofiel wordt ustekinumab gereserveerd voor patiënten die niet voldoende reageren op TNF- $\alpha$  antagonist(en).

#### Referenties:

- Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Sep;25(9):1037-40.
- Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011 Jan 11.
- Groot de M, Appelman M, Spuls PI, De Rie MA, Bos JD. Initial experience with routine administration of etanercept in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;155:808-14
- Lecluse LL, de Groot M, Bos JD, Spuls PI. Experience with biologics for psoriasis in daily practice: switching is worth a try. *Br J Dermatol*. 2009;161: 948-51. Epub 2009 Aug 7.
- Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, de Jong EM, Stapel SO, van Doorn MB, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2010;146(2):127-32.
- Van Lümmig PP, Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, et al. Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):838-46.
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10.
- Woolacott N, Vergel BY, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006;10(31):iii-iv, xiii-xvi,1-239.
- Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2011 Aug 24;306(8):864-71.

## **PSORIASIS INVERSA (PSORIASIS FLEXURALIS EN/OF PSORIASIS GENITALIS) EN PSORIASIS IN HET GELAAT**

**Prof. dr. P. van de Kerkhof, Drs. C.L.M. van Hees**

### **Uitgangsvragen psoriasis inversa**

- Wat is de effectiviteit van de behandeling, (uitgedrukt in percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie ( $\geq 90\%$ ), het percentage met partiële remissie ( $\geq 75\%$ ) (en/of remissieduur en/of percentages verbetering uitgedrukt in PASI, 'global severity', 'body surface area', 'clearance') bij patiënten met respectievelijk psoriasis inversa (psoriasis flexuralis en/of psoriasis genitalis) en/of psoriasis in het gelaat, met
  - lokale therapie
  - lichttherapie, inclusief Re-PUVA, Re-UVB en laser
  - MTX
  - fumaraten
  - biologics
  - retinoïden
  - ciclosporine
- Wat zijn de bijwerkingen en wat is de veiligheid van de behandeling bij patiënten met respectievelijk psoriasis inversa (psoriasis flexuralis en/of psoriasis genitalis) en/of psoriasis in het gelaat, met
  - lokale therapie
  - lichttherapie, inclusief Re-PUVA, Re-UVB en laser
  - MTX
  - fumaraten
  - biologics
  - retinoïden
  - ciclosporine

### **Samenvatting**

Psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat kunnen de kwaliteit van leven van patiënten met psoriasis aanzienlijk aantasten. Voor een adequate benadering van psoriasis is het belangrijk om aandacht te besteden aan laesies op deze gevoelige plaatsen, omdat deze in meerdere opzichten een andere benadering vereisen dan laesies op andere plaatsen.

### **Introductie**

Psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat vertegenwoordigen twee uitdrukkingvormen van psoriasis die de kwaliteit van leven aanmerkelijk verminderen. Vooral de zichtbaarheid van de laesies in het gelaat en de jeuk en pijn van psoriasis inversa zijn stressvol voor de patiënt.

### **Samenvatting van de literatuur**

Het richtlijngedeelte over psoriasis inversa heeft een afwijkende literatuurzoekactie. In het kader van een systematische review is er een uitgebreid literatuuronderzoek uitgevoerd om evidence-based data te verzamelen over psoriasis in het gelaat en psoriasis inversa, met betrekking tot epidemiologie, klinische aspecten, pathogenetische factoren en de verschillende behandelingen in de volgende databases:

MEZZ: Medline

BIZZ: Biosis

EMZZ: EMBASE

CBIB: Current contents

SCZZ: SciSearch

PASC: Pascal

JIST: Japanese Science and Technology

HUMN: CAB Global Health

HLTH: Health Periodicals Database



DDNS: Derwent Drug File

IPAB: International Pharmaceutical Abstracts

Vervolgens heeft er naar analogie van de EDF-zoekactie een update van de search plaatsgevonden in Cochrane CENTRAL, EMBASE en Medline (via Pubmed) in oktober 2009.

### *Epidemiologie*

In de oudere literatuur werd erkend dat psoriasis inversa een regelmatig voorkomende manifestatie van psoriasis is, terwijl betrokkenheid van het gelaat als relatief zeldzaam werd aangemerkt. Het gelaat werd zelfs beschouwd als een gebied dat relatief gespaard bleef van psoriasis.

De frequentie van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat is geschat door vragenlijstonderzoek. Uit tabel 1 kan worden geconcludeerd dat patiënten in 17-29% van de gevallen vinden dat ze psoriasis in het gelaat hebben, psoriasis inversa bij 8-36% voorkomt en genitale psoriasis bij 29-40%.

Er worden weinig cijfers geleverd over de prevalentie van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat volgens ziekenhuisregistraties. In een registratie hadden 48 van de 709 psoriasispatiënten (6,8%) psoriasis inversa (Wang, 2005). In andere ziekenhuisregistratie wordt gemeld dat kinderen in vergelijking met volwassenen frequenter psoriasis in het gelaat hebben (Nanda, 1990; Puissant, 1970; Nyfors, 1975). Echter, er zijn geen vergelijkende studies beschikbaar om dit te staven. Van de 112 kinderen bleek 46% psoriasis in het gelaat te hebben (Nanda, 1990). Puissant beschreef een reeks van 69 meisjes en 31 jongens onder de 10 jaar (Puissant, 1970). In 39% van hen was het gelaat betrokken en in 8% de huidplooien. In een retrospectieve studie van Nyfors et al. (1970) werden gegevens van 245 kinderen verwerkt. In 43% van deze kinderen was het gelaat betrokken. Verder is er gesuggereerd dat psoriasis inversa vaker voorkomt bij ouderen (Yosipovitch, 2002). Er zijn echter geen kwantitatieve gegevens beschikbaar.

**Tabel 1**

**Prevalentie van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat; op basis van gegevens uit vragenlijsten**

Referentie	Responders		Landen	% patiënten aangedaan			
	N	%		Gelaat	Flexuren	Axillae	Genitalia
Fauéré et al. (2005)	1.281	50	UK, G, NL, B, Fr	29	36	-	32
Dubertret et al. (2006)	18.386	36	B, CR, Fi, Fr, G, I, NL	-	12	-	-
Van de Kerkhof et al. (2000)	839	13	NL	19 (17*)	-	-	29
Farber et al. (1968)	2.144	?	USA	17 (7§)	-	-	-
Farber et al. (1974)	5.600	?	USA	28 (11§)	-	19	40

\* % patiënten met psoriasis op het voorhoofd

§ % patiënten met psoriasis in het gelaat als eerste uiting

**Tabel 2**

**Frequentie van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat (gegevens uit ziekenhuisregistraties)**

Referentie	Aantal patiënten	Subgroep	% patiënten aangedaan	
			Gelaat	Inversa
Wang et al. (2005)	709	Volwassenen		6.8
Nanda et al. (1990)	112	Kinderen	46	
Puissant (1970)	100	Kinderen	39	8
Nyfors (1975)	245	Kinderen	43	

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Psoriasis in het gelaat komt bij 17-46% en psoriasis inversa bij 6,8-36% van de patiënten met psoriasis voor. Daarom kan psoriasis op deze lokaties niet worden beschouwd als een zeldzame manifestatie.  <i>C Fauéré et al., 2005; Dubertret et al., 2005; van de Kerkhof et al., 2000; Farber et al., 1968; Farber et al., 1974; Wang et al., 2005; Nanda et al., 1990; Puissant, 1970; Nyfors et al., 1975 D van de Kerhof et al., 2007</i>
-----------------	--

## Aanbeveling

Aangezien psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat frequent voorkomende huidaandoeningen zijn is het zeer aanbevolen om nader, liefst gerandomiseerd dubbelblind, onderzoek te verrichten naar effectiviteit en veiligheid van behandelingen.

### *Klinische kenmerken*

Psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat kunnen zich presenteren zonder tekenen van chronische plaque psoriasis op andere plaatsen maar ook als onderdeel van chronische plaque psoriasis. Psoriasis inversa wordt niet beschouwd als een aparte ziekte-entiteit, maar als een speciale lokatie van chronische plaque psoriasis. Tabel 3 geeft overzicht van de lokaties die betrokken kunnen zijn (Wang, 2005).

De laesies worden gekenmerkt door scherp begrensd erytheem met minimale of afwezige schilfering en induratie. Jeuk wordt ervaren door 66,7% van de patiënten (Wang, 2005).

De laesies kunnen moeilijk te onderscheiden zijn van seborrhoïsch eczeem, eczeem en schimmelinfecties. Er zijn geen aanwijzingen dat patiënten met een psoriasis inversa een prognose hebben die verschilt van chronische plaque psoriasis.

Psoriasis in het gelaat heeft diverse klinische manifestaties. Ook hier worden de verschijnselen niet beschouwd als een aparte ziekte-entiteit, maar als een speciale lokalisatie van chronische plaque psoriasis. Er zijn echter een aantal verschillen waargenomen tussen patiënten met en zonder betrokkenheid van het gelaat (Park, 2004). Patiënten met psoriasis in het gelaat hebben vaker al langdurig psoriasis, een vroege start van de ziekte en vaker nagelafwijkingen en gewrichtsklachten. Ook is de psoriasis in het algemeen meer therapieresistent, hebben patiënten vaker jeuk, een positief Koebner fenomeen en een positieve familieanamnese voor psoriasis (Park, 2004). Psoriasis in het gelaat is een indicator voor een meer ernstige psoriasis. Psoriasis in het gelaat kan voor het eerst tijdens een ernstige terugval na het staken van systemische behandeling verschijnen (Park, 2004; Bernhard 1991). De volgende varianten kunnen worden gedefinieerd, elk van deze vereisen een iets andere aanpak:

1. Psoriasis in het gelaat
2. Haarlijn psoriasis
3. Sebo-psoriasis

Psoriasis in het gelaat wordt gekenmerkt door scherp afgebakende erythemato-squameuze plaques, zonder een voorkeur voor haarlijn of seborrhoïsche gebieden en met de klassieke algemene morfologie van chronische plaque psoriasis. Haarlijn psoriasis kan worden beschouwd als onderdeel van psoriasis van de hoofd huid en sebopsoriasis is bij voorkeur gelokaliseerd in de seborrhoïsche gebieden: wenkbrauwen en de nasolabiale plooien. Sebopsoriasis geeft slechts milde schilfering en is minder geïndureerd in vergelijking met chronische plaque psoriasis.

Bijzondere lokaties zijn oorsporiasis en psoriasis van de oogleden. Otitis externa met psoriatische kenmerken is waargenomen bij 18% van psoriasis patiënten (Farber, 1992). Preventie van oor psoriasis kan worden bereikt door het vermijden van pulken of krabben en door zorgvuldige reiniging. In een recente studie werden 62 ogen van 31 psoriasispatiënten en 60 ogen van 30 gezonde controles bestudeerd, waarbij gekeken werd naar pathologie van het voorsegment (Erbagci, 2003). Geen van de controles had een oogafwijking tegen 67,74% bij de psoriasispatiënten. De meest voorkomende

afwijking is blepharoconjunctivitis (64,5%), soms in combinatie met andere afwijkingen, zoals niet-specifieke corneatroebeling (n = 4), cataract (n = 3), beide aandoeningen (n = 2) en pigment dispersie syndroom (n = 2). Ook is de breakuptime (BUT) van de traanfilm aanzienlijk korter in vergelijking met gezonde personen (Erbagci, 2003; Karabulut, 1999).

In 203 gevallen van blefaritis was de frequentie van psoriasis 7% en de frequentie van de seborrhoïsch eczeem 11% (Guin, 2002). Allergisch contacteczeem werd aangetoond in 151 van deze patiënten (74%) (Guin, 2002).

Psoriasis van de lippen is in casereports beschreven. Bij deze patiënten waren de afwijkingen langbestaand en werden ze meestal beschouwd als eczeem tot histologisch onderzoek psoriasis aantoonde (Baz, 2007; Gul, 2006).

**Tabel 3** lokaties aangedaan bij psoriasis inversa (Wang, 2005)

Locatie	Percentage van patiënten met psoriasis inversa
Liezen	95, 8
Axillae	87, 5
Genitalia	79, 2
Umbilicus	62, 5
Peri anaal	54, 2
Submammaire plooien	33, 3
Knieholten	33, 3
Elleboogholten	18, 8

### Conclusies

<b>Niveau 4</b>	Psoriasis in het gelaat is een prognostische marker die duidt op een ernstigere vorm van psoriasis. Psoriasis inversa is geen prognostische marker. <i>C Park et al., 2004</i> <i>D van de Kerkhof et al., 2007</i>
<b>Niveau 4</b>	Psoriasis in het gelaat en psoriasis inversa kunnen niet worden beschouwd als afzonderlijke ziekte-entiteiten, maar veeleer als variatie op de lokatie van voorkomen. <i>D van de Kerkhof et al., 2007</i>
<b>Niveau 3</b>	Klinische kenmerken van psoriasis in het gelaat suggereren dat er drie subtypen te onderscheiden zijn: haarlijn psoriasis, sebo-psoriasis en 'echte' gelaatpsoriasis. <i>C Woo et al., 2008; D van de Kerkhof et al., 2007</i>
<b>Niveau 4</b>	Otitis externa en oculaire manifestaties moeten worden onderkend, aangezien deze de kwaliteit van leven drastisch kunnen verminderen. <i>D van de Kerkhof et al., 2007</i>

### Pathogenetische aspecten

Er is gesuggereerd dat psoriasis inversa wordt veroorzaakt door bacteriële overgroei en candida-infecties. Er is inderdaad aangetoond dat  $\beta$ -hemolytische streptokokken bij voorkeur op plaatsen met psoriasis inversa voorkomen vergeleken met andere locaties (Rosenberg, 1989). Echter, aangezien het meeste microbiële leven zich in de buigplooien ophoudt is een positieve associatie niet noodzakelijk relevant voor de pathogenese. Vanuit pathogenetisch oogpunt is er geen bewijs dat psoriasis inversa een aparte ziekte-entiteit is die verschilt van chronische plaque psoriasis op andere locaties.

Bij psoriasis in het gelaat is ook gesuggereerd dat het veroorzaakt wordt door microbiële factoren. Er is echter geen associatie aangetoond tussen laesies in het gelaat en bacteriële overgroei of candida groei, met uitzondering van *Malassezia furfur*, die een statistisch significante associatie met psoriasis (sebopsoriasis) in het gelaat liet zien (Rosenberg, 1989). Bij HIV-positieve patiënten werden

seborrhoïsch eczeem, verergering van psoriasis en uitgebreide vormen van psoriasis in gelaat beschouwd als huidaandoeningen die verband houden met deze vorm van verworven immunodeficiëntie (Chen, 2003). Het is mogelijk dat overgroei van *Malassezia furfur* relevant is bij deze patiënten. In welke mate de overmatige groei van *Malassezia furfur* relevant is voor de behandeling van psoriasis in het gelaat moet nog worden onderbouwd.

Verder moet de reactie op UV-straling worden beschouwd als een relevante factor in de pathogenese van psoriasis in het gelaat. Tijdens langdurige PUVA behandeling is het ontstaan van psoriasis in het gelaat of seborrhoïsch eczeem beschreven (Verhagen, 1984; Tegner, 1983 A; Tegner, 1983 B). Deze verandering in de morfologie en lokatie door PUVA zet vraagtekens bij de algemene overtuiging dat UV-straling helpt tegen psoriasis. In verschillende vragenlijsten werd de vraag of de psoriasis plekken verergeren na blootstelling aan de zon meegenomen (Farber, 1968; Farber, 1974; Lane, 1937; Lomholt, 1963; Braun-Falco, 1972). Bij 14-20% van de patiënten met psoriasis verergerde deze door zonlicht. In een meer gedetailleerd vragenlijstonderzoek van Ros en Eklund werd lichtgevoelige psoriasis gemeld bij slechts 5,5% van de patiënten (Ros, 1987). Een licht huidtype en instabiele eruptieve psoriasis (Szabo, 1965) werden in verband gebracht met lichtgevoelige psoriasis. Exacerbatie van lichtgevoelige psoriasis trad meestal op in het vroege voorjaar. Bij 21% van de patiënten met lichtgevoelige psoriasis was het gelaat betrokken (Ros, 1987). Interessant is een studie die vermeldt dat ongeveer de helft van de patiënten met lichtgevoelige psoriasis een voorgeschiedenis van polymorfe licht eruptie (PLE) had met psoriasis als vervolg op hun PLE laesies (Ros, 1986).

Bij patiënten met een lichtgevoelige psoriasis zijn de UVA- en UVB-drempelwaarden in wezen normaal (Ros, 1986). UVB provocatie van psoriasislaesies kon worden aangetoond in 12 van de 35 patiënten met lichtgevoelige psoriasis en in 11 van deze 35 patiënten werd een psoriasis laesie veroorzaakt door UVA provocatie. Het wordt aangeraden om de reactie op lichtprovocatie te evalueren na 3-4 weken, omdat er ook een vertraagde reactie kan optreden bij patiënten met een lichtgevoelige psoriasis (Kudoh, 1988). Lichtgevoelige psoriasis kan ook samen voorkomen met systemische lupus erythematosus en met actinisch reticuloid (Millns, 1978; Sahoo, 2002). Deze waarnemingen wijzen erop dat fotodermatosen in zeldzame gevallen predisponeren voor lichtgevoelige psoriasis in het gelaat.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Bewijs dat microbiologische factoren relevant zijn voor psoriasis in het gelaat en psoriasis inversa is vrijwel afwezig.  <i>C Rosenberg et al., 1989 et al., D van de Kerhof et al., 2007</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	De reactie op UV straling van psoriasis in het gelaat is variabel. Ten minste 5% van de psoriasispatiënten heeft lichtgevoelige psoriasis.  <i>C Farber et al., 1968; Farber et al., 1974; Lane et al., 1937; Lomholt., 1963; Braun-Falco et al., 1972</i> <i>D van de Kerhof et al., 2007</i>
-----------------	---

### Aanbeveling

Bij patiënten met lichtgevoelige psoriasis moeten lichtgevoelige aandoeningen zoals lupus erythematosus en polymorfe licht eruptie worden uitgesloten.
--

#### *Antimicrobiële behandelingen*

Er is vrijwel geen bewijs dat bacteriële overgroei of candida pathogenetisch relevante factoren zijn bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat (Rosenberg, 1989; Thaci, 2003). Verschillende publicaties, echter, suggereren dat antiseptische of antimycotische behandelingen effectief zijn.

In een dubbelblinde, parallelle, vergelijkende studie bij 40 patiënten met psoriasis inversa werd 2% eosine vergeleken met eosine 2% in combinatie met 0,3% chloorxylenol (Leigheb, 2000). De

combinatie bleek effectiever na de eerste week, maar na 2 en 4 weken waren beide behandelingen even effectief in vergelijking met de uitgangswaarde. Hoewel verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde is aangetoond, is de werkzaamheid van antiseptische behandelingen versus placebo niet aangetoond (Leigheb, 2000).

Er zijn geen gerandomiseerde dubbelblinde vergelijkende studies verricht waarbij er behandeld is met een antimycoticum. Bij 10 patiënten met psoriasis in het gelaat en op de hoofdhuid gaf itraconazol enige verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde wat betreft de psoriasis in het gelaat (Faergemann, 1985). Bifonazol crème of gel gaf een klinische verbetering van sebopsoriasis bij 19 van de 21 patiënten (Doering, 1985).

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Er zijn geen aanwijzingen dat antiseptische behandeling effectief is bij psoriasis inversa. <i>C Leigheb et al., 2000</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat antimycotische behandeling effectief kan zijn voor sebopsoriasis in het gelaat.  <i>C Doering., 1985; Faergemann., 1985</i>
-----------------	--

### Overwegingen

- De effectiviteit van antiseptische, antibacteriële en antimycotische behandelingen is nauwelijks onderzocht in vergelijkende studies. Gerandomiseerd en geblindeerd onderzoek ontbreekt.

### Aanbeveling

Antimicrobiële behandeling is niet geïndiceerd bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat.

#### *Ditranol en teer behandeling*

Behandeling met lage doses ditranol en solutio carbonis detergens zijn in het verleden gebruikt als routine behandeling en worden nog steeds wel gebruikt. Er zijn geen dubbelblinde, gerandomiseerde vergelijkende studies uitgevoerd om bewijs te leveren voor de werkzaamheid van deze behandelingen. De gevoelige lokaties van psoriasis inversa en het gelaat vereisen een lage dosering. In een open links-rechts-vergelijkende studie had de combinatie van ung. ditranol 0,075% en 0,1% LW cum Spir. Picis Lithanthrac 5% een werkzaamheid die vergelijkbaar was met fluocinolon acetonide 0,025% crème (Heller, 1989).

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	De werkzaamheid van ditranol in combinatie met teer ligt in dezelfde orde van grootte als die van fluocinolon acetonide crème.  <i>B Heller, 1989</i>
-----------------	---

### Overwegingen

- Het bewijs voor de werkzaamheid van ditranol en teer wordt ook ondersteund door tientallen jaren van klinische praktijk.
- Irritatie van de huid en vlekken in textiel zijn de bekende beperkingen van deze behandelingen.

### Aanbeveling

De verkleuring en de huidirritatie beperken het gebruik van ditranol en teer. Ditranol en teer behandeling zijn dan ook niet geïndiceerd als eerstelijns behandeling, uitgezonderd als eerstelijns opties falen.

### Lokale corticosteroiden

Lokale corticosteroiden worden al vele jaren gebruikt als een eerste keuze behandeling voor psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat. De bekende bijwerkingen van corticosteroiden, zoals periorale dermatitis en vorming van striae beperkten de sterkte en de duur van het corticosteroid gebruik. Tot nu toe is de werkelijke frequentie van deze bijwerkingen echter niet nauwkeurig vastgesteld en klinische ervaring suggereert dat deze bijwerkingen slechts sporadisch optreden en idiosyncratisch bij sommige patiënten.

In een open studie werd de werkzaamheid en veiligheid van een beperkte applicatie van fluticasonpropionaat zalf 0,005% onderzocht bij 20 patiënten met psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat (Lebwohl, 2001). Patiënten werden tweemaal daags behandeld gedurende 2 weken, daarna eenmaal daags gedurende 2 opeenvolgende dagen per week voor nog eens 8 weken. Meer dan 50% verbetering van de ziektescores werd na 2 weken bij alle patiënten bereikt en deze verbetering handhaafde zich bij 85% in de 8 weken van intermitterende behandeling. De niet-inversa/niet-gelaat psoriasislaesies reageerden in 80% met een verbetering van 50% na 2 weken. In deze relatief kleine groep patiënten werden geen corticosteroid gerelateerde bijwerkingen waargenomen.

De effectiviteit van 0,1% betamethason valeraat werd aangetoond in een dubbelblinde gerandomiseerde vehicle-controlled studie bij 80 patiënten met psoriasis inversa. Betmethason valeraat 0,1% werd vergeleken met calcipotriol 0,005% en pimecrolimus 1% en met vehiculum. Behandeling eenmaal daags gedurende vier weken liet een verbetering van een gemodificeerde PASI-score zien van 86,4% voor de betamethason groep, 62,4% voor calcipotriol, 39,7% voor pimecrolimus en 21,1% voor vehiculum (Kreuter, 2006). Het verschil in effectiviteit tussen betamethason valeraat en vehiculum alsmede pimecrolimus 1% was statistisch significant. Het verschil met calcipotriol 0,005% was niet significant.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Het bewijs voor de werkzaamheid en veiligheid van lokale corticosteroiden wordt ondersteund door een niet-vergelijkende studie bij gebruik tot 12 weken en een dubbelblinde gerandomiseerde vehicle-controlled studie bij gebruik gedurende 4 weken.  <i>B Kreuter et al., 2006</i> <i>C Lebwohl et al., 2001</i>
-----------------	--

### Overwegingen

- Uit tekstboeken blijkt dat lage klasse (klasse 1-2) lokale corticosteroiden effectief en veilig zijn, terwijl corticosteroiden uit de middenklasse (klasse 2-3) periorale dermatitis en striae veroorzaken, met name op langere termijn.

### Aanbeveling

Lokale corticosteroiden met een sterkteklasse 1-2 zijn eerste keuze behandelingen bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat, gedurende een beperkte periode. Deze behandeling wordt bij voorkeur gevolgd door niet-corticosteroïde medicatie.

### Vitamine D analogen

Vitamine D3-analogen worden gebruikt bij de behandeling van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat en het is de mening van experts dat vitamine D3 behandeling als monotherapie, maar met name in combinatie met een mild corticosteroid, een belangrijke behandeloptie voor psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat is. Tabel 4 geeft een overzicht van de gegevens uit de literatuur.

Calcitriol 3 µg/g tweemaal daags is effectief gebleken bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat in een 6 weken durende open-label studie, waarbij 40% van de patiënten een complete remissie, 50% een aanzienlijke of duidelijke verbetering liet zien en 10% een minimale verbetering; slechts 1 patiënt had een lichte vorm van voorbijgaande irritatie (Langer, 1996).

Calcipotriol crème en zalf lieten in diverse case series zien effectief te zijn bij de behandeling van patiënten met psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat (Duweb, 2003; Kienbaum, 1996). De case-series zijn goed beschreven, met behulp van een beoordeling van de ernst van het erytheem, de induratie en de schilfering; het zijn alleen geen vergelijkende onderzoeken.

Een vergelijkende analyse bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat is uitgevoerd met calcipotriol zalf 50 ug/g versus calcitriol zalf 3 ug/g tweemaal daags (Ortonne, 2003). Deze studie was een gerandomiseerde links/rechts vergelijkende, onderzoeker geblindeerde studie, bij patiënten met psoriasis in het gelaat, haarlijn, retroauriculair en de buigplooien. Algemene beoordeling door de onderzoeker en de patiënt, evenals de beoordeling van de verdraagbaarheid werden uitgevoerd. 29 patiënten hadden laesies op het gelaat, 36 op de haarlijn, 56 retroauriculair en 30 in de buigplooien. Perilesionaal erytheem, perilesionaal oedeem en branderigheid waren minder ernstig na behandeling met calcitriol in vergelijking met calcipotriol. 12% van de personen behandeld met calcipotriol versus 3% van de met calcitriol behandelde patiënten moest de behandeling staken vanwege irritatie. Calcitriol en calcipotriol leidden tot complete remissie van ten minste 1 target laesie in 28% van de gevallen. De globale beoordeling van de verbetering door de onderzoekers was significant hoger voor laesies behandeld met calcitriol ( $p < 0,02$ ). Bij patiënten met psoriasis inversa was de superioriteit van calcitriol duidelijk, met 67% complete of bijna-complete remissie versus 33% bij calcipotriol (Ortonne, 2003). Helaas geeft de studie geen cijfers wat betreft bijwerkingen en effectiviteit voor andere regio's dan de buigplooien. De gegevens suggereren dat de globale beoordeling door de onderzoekers van de verbetering versus baseline vergelijkbaar is tussen calcipotriol en calcitriol met betrekking tot het gelaat, haarlijn en retroauriculaire gebieden. Hoe dan ook, geen statistisch significant verschil werd waargenomen in de voorkeur qua werkzaamheid: 26% van de patiënten geven aan dat beide behandelingen identiek zijn en 33% ervaren beter af te zijn met calcitriol tegen 22% van de patiënten die de voorkeur aan calcipotriol geven.

In een dubbelblinde parallelle studie werden 50 patiënten met psoriasis inversa ( $n=5$ ) of psoriasis in het gelaat ( $n=44$ ) gerandomiseerd om 2 x daags calcitriol zalf of 2 x daags tacrolimus 0,1% zalf te gebruiken. Beide waren effectief en werden goed getolereerd maar tacrolimus was significant effectiever dan calcitriol; de target area score (TAS) verbeterde 67% vs. 51% ( $p < 0,05$ ), het percentage complete remissie was 60% vs. 33% ( $p < 0,05$ ) (Liao, 2007).

**Tabel 4** Effectiviteit en veiligheid van 2dd vitamine D analogen bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat.

Auteur	Medicament	Vehicel	Aantal patiënten	Gelaat/ Inversa	Duur behandeling (weken)	% patiënten met complete of aanmerkelijke verbetering	% patiënten met irritatie	Evidence level
Duweb et al (2003)	Calcipotriol	Crème	11	-/11	6	91*	9 mild	C
Kienbaum et al (1996)	Calcipotriol	Zalf	12	-/12	6	83*	50 mild	C
Ortonne et al (2003)	Calcipotriol	Zalf	75	29/30 <sup>§</sup>	6	33* [inversa]	12 <sup>(+)</sup>	B
Ortonne et al (2003)	Calcitriol	Zalf	75	29/30 <sup>§</sup>	6	67* [inversa]	3 <sup>(+)</sup>	B
Langer et al (1996)	Calcitriol	Zalf	10	10/-	7	90 <sup>§</sup> /40	10 mild	C
Nakayama (2000)	Tacalcitol	Zalf	4	4/-	6	100	0	C
Tadaki et al (1996)	Tacalcitol	Zalf	15	15/-	6	86	0	C
Liao et al (2007)	Calcitriol	Zalf	24	22/2	6	33	16% na 2 weken, 0 na 6 weken*	A2

<sup>§</sup> 56 patiënten hadden retro-auriculair psoriasis en 36 hadden haarlijn psoriasis  
<sup>(+)</sup> gestaakt door irritatie, \* steken/branden

## Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Vitamine D analogen zijn effectief bij de behandeling van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat. <i>A2 Liao et al. 2007</i> <i>B Ortonne et al. 2003</i> <i>C Duweb et al., 2003; Kienbaum et al., 1996; Langer et al., 1996</i>
<b>Niveau 3</b>	Calcitriol is superieur over calcipotriol wat betreft veiligheidsprofiel. <i>B Ortonne et al., 2003</i>

## Aanbeveling

Vitamine D3-analogen zijn eerste keuze behandelingen bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat. Calcitriol geeft hierbij minder bijwerkingen van erytheem en irritatie dan calcipotriol.

### *Calcineurine remmers*

Lokale behandeling met de calcineurineremmer tacrolimus 0,03% of 0,1% zalf of pimecrolimus crème 1%, is uitgegroeid tot een gangbare behandeling van atopische dermatitis. Bij chronische plaque psoriasis (niet de psoriasis inversa of psoriasis in het gelaat) zijn de commercieel verkrijgbare formuleringen van tacrolimus niet effectief. Echter, voor psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat neemt het bewijs voor de werkzaamheid en veiligheid van de actuele formuleringen van tacrolimus en pimecrolimus toe (tabel 5).

Tacrolimus 0,1% zalf blijkt een doeltreffende en veilige behandeling te zijn van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie (Lebwohl, 2004). Voor pimecrolimus 1% crème is aangetoond doeltreffend en veilig voor de behandeling van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat in een dubbele blinde, gerandomiseerde studie (Gribetz, 2004). In verschillende open label studies wordt de werkzaamheid van tacrolimus gesuggereerd (Freeman, 2003; Yamamoto, 2003; Yamamoto, 2000; Kroft, 2005; Clayton, 2003; Steele, 2005). Het percentage patiënten dat een complete remissie bereikt varieert tussen 46 en 92% en werkzaamheid kan binnen 2 weken worden aangetoond. Vergelijking tussen pimecrolimus en tacrolimus is moeilijk omdat het percentage dat complete remissie bereikt niet bekend is voor pimecrolimus. Echter, bij een vergelijking van de twee producten met behulp van het percentage complete remissie en uitstekende verbetering (voor tacrolimus) versus het percentage complete en bijna-complete remissie (voor pimecrolimus), blijkt het totale succespercentage ongeveer gelijk te zijn.

Enkele meldingen van gebruik van tacrolimus zalf bij ernstige gevallen van psoriasis in het gelaat suggereren een hoge effectiviteit in deze situatie (Kroft, 2005; Clayton, 2003). Bij kinderen met psoriasis inversa is tacrolimus ook effectief gebleken (Steele, 2005).

In een vergelijkende studie tussen tacrolimus 0,1% zalf en het corticosteroïd clobetason butyraat 0,05% zalf (Kleyn, 2005) werd aangetoond dat tacrolimus zalf en clobetason butyraat zalf een vergelijkbare werkzaamheid en bijwerkingprofiel hebben. In totaal 28 patiënten werden gerandomiseerd in deze dubbelblinde vergelijkende studie. Bij 21 patiënten was het gelaat aangedaan, bij 21 het genitale gebied, bij 11 de axillaire regio en bij 12 patiënten de submammaire regio. Tabel 6 geeft een overzicht van de resultaten. Na 6 weken behandeling gaven beide lokale middelen een aanzienlijke en vergelijkbare daling van de grootte van het aangedane gebied. Door behandeling met tacrolimus in een open-label studie gedurende nog 6 weken resulteerde in een lichte verbetering van het resultaat na 6 weken behandeling. Een of meer van de volgende bijwerkingen, branden, roodheid en jeuk, werden waargenomen bij ten minste 27% van de patiënten. In de open-label fase waren de bijwerkingen mild en traden deze slechts op bij een paar patiënten. Een patiënt moest de behandeling met tacrolimus na 1 week staken als gevolg van ernstige jeuk.



De werkzaamheid en veiligheid van pimecrolimus 1% crème en tacrolimus 0,1% zalf bij genitale psoriasis is beschreven in een aantal case reports (Rallis, 2005; Amichai, 2004). Er wordt gesuggereerd dat calcineurineremmers effectief zijn en goed verdragen worden bij deze aandoening.

In een dubbelblinde parallelle studie werden 50 patiënten met psoriasis inversa (n=5) of psoriasis in het gelaat (n=44) gerandomiseerd om 2 x daags calcitriol zalf of 2 x daags tacrolimus 0,1% zalf te gebruiken. Beiden waren effectief en werden goed getolereerd, maar tacrolimus was significant effectiever dan calcitriol; de target area score (TAS) verbeterde 67% vs. 51% (p<0,05), het percentage complete remissie was 60% vs. 33% (p<0,05) (Liao, 2007).

In een onderzoeker initiated open label prospectieve trial werden 20 patiënten met psoriasis in het gelaat behandeld met pimecrolimus 1% crème 2 x daags gedurende 8 weken en nog 8 weken gevolgd. Bij 74.3% van de patiënten was er een significante verbetering van de totale symptoomscore na 8 weken en 48.5% na 16 weken (Jacobi, 2008).

**Tabel 5** Effectiviteit en veiligheid van 2dd calcineurine remmers bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat.

Auteur	Formule	Aantal patiënten	Gelaat/ Inversa	Duur behandeling (weken)	% patiënten met complete of aanmerkelijke verbetering	% patiënten met irritatie	Evidence level
Lebwohl et al. (2004) Lebwohl et al. (2005)	Tacr. 0, 1% zalf vs. vehicel	112Tacr/55V	(+ and or +) 112  -/67 45/-	8  8 8	Tacr. 66, 7 vs v. 36, 8*  Tacr. 40 vs v. 11  Tacr. 48 vs v. 14 Tacr. 42 vs v. 6	Tot 8%  ≈vehicel  mild	A2
Gribetz et al. (2004)	Pim. 1% creme vs vehicel	28Pim/29V	-/28	8	Pim71 vs v. 20.7*	Tot 6.9  ≈vehicle mild	A2
Freeman et al. (2003)	Tacr. 0.1% zalf	21	13/13  -/16 21/-	8  8 8	81  81 81	9 mild	C
Yamamoto en Nishioka (2003)	Tacr. 0.1% zalf	21	21/-	4	47	18 mild	C
Yamamoto en Nishioka (2000)	Tacr. 0.1% zalf	11	11/-	4	45	0%	C
Kroft et al. (2005)	Tacr. 0.1% zalf	1 ernstig	1/-	20	(100)1/1	0	C
Clayton et al. (2003)	Tacr. 0.1% zalf	4 ernstig	4/-	8	(100)4/4	0	C
Steele et al. (2005)	Tacr. 0.1% zalf	13 kinderen	13/-	2	92	7.7 mild	C
Liao et al. (2007)	Tacr. 0.1% zalf	25	22/3	6	60	12 na 2 weken, 4% na 6 weken*	A2
Jacobi et al. (2008)	Pim 1% crème	20	20	8	74		C

Tacr = Tacrolimus  
 V = Vehiculum  
 Pim = Pimecrolimus  
 \* steken/branden

**Tabel 6** Huidgebied op gevoelige plaatsen aangedaan met psoriasis (0-100%) gedurende behandeling met tacrolimus 0,1% zalf versus clobetason butyraat 0,05% zalf (n=28 in de gerandomiseerde fase, n=22 in de open label fase) (Kleyn, 2005).

	Uitgangssituatie	Na 6 weken	Na 12 weken
Tacrolimus	32,4%	10,1%	
Clobetasone butyraat	31,6%	14,0%	
Open label Tacrolimus*	X	12,0%	10,2%**

\* 2 patiënten met tacrolimus en 4 patiënten met clobetason werden niet geïncludeerd.

\*\* Maar er werd geen significante verbetering gezien wat betreft de mate van erytheem, schilfering en induratie in de open label fase.

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	De werkzaamheid van calcineurineremmers bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat is aangetoond in vier onafhankelijke A2-studies (twee placebo-gecontroleerde studies, een vergelijkende studie tegen clobetasone butyraat en een vergelijkende studie tegen calcitriol).  <i>A2 Lebowhl et al., 2004; Gribetz et al., 2004; Kleyn et al., 2005; Liao et al., 2007</i>
-----------------	--

### Overwegingen

- Calcineurine remmers zijn niet geregistreerd voor deze indicatie.

### Aanbeveling

Eerste keus behandeling van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat bestaat uit lokale corticosteroiden sterkteklasse 1- of 2 *gedurende 2 tot 4 weken*. Calcineurineremmers en vitamine D3-analogen kunnen zonodig ook worden toegepast. Calcineurineremmers kunnen ook voor de langere termijn worden voorgeschreven.

#### *Foto(chemo)therapie*

Bij patiënten met psoriasis in het gelaat moet fotosensitiviteit worden uitgesloten door tenminste een anamnese en indien sterke verdenking bestaat bij voorkeur door lichttesten. Andere fotosensitieve huidaandoeningen als cutane lupus erythematodes en polymorfe licht eruptie moeten eveneens worden uitgesloten.

Hoewel langdurige behandeling met PUVA kan leiden tot psoriasis laesies in het gelaat en op de handruggen, kan een kuur foto(chemo)therapie zeer effectief zijn als lokale behandeling niet aanslaat. Er zijn echter geen klinische studies beschikbaar om deze uitspraak te onderbouwen.

### Conclusies

<b>Niveau 4</b>	Er zijn geen studies verricht die de effectiviteit en veiligheid van foto(chemo)therapie kunnen onderbouwen. Echter de klinische ervaring leert dat deze behandelingen ook psoriasis in het gelaat en psoriasis inversa kunnen verbeteren.  <i>D van de Kerkhof et al., 2007</i>
-----------------	--

### Aanbeveling

Als lokale behandeling niet voldoende controle over de ziekte bewerkstelligt, is lichttherapie een optie voor psoriasis in het gelaat en psoriasis inversa.

### Systemische behandelingen

Wanneer het gelaat en de buigplooien met psoriasis zijn aangedaan kan dat een aanzienlijke weerslag hebben op de ernst van psoriasis zoals ervaren door de patiënt. Daarom kan de betrokkenheid van deze gebieden in de psoriasis een argument zijn voor systemische behandeling of behandeling met biologics, als lokale behandelingen hebben gefaald. Tot nu toe is er geen enkele case studie of vergelijkende studie beschikbaar om aan te tonen dat methotrexaat, ciclosporine, acitretine, fumaraten of biologics effectief zijn bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat.

Een observationele studie laat goede resultaten zien voor de behandeling van hardnekkige psoriasis inversa met Botulinum toxine type-A. 15 patiënten werden behandeld met 50-100 E Botuline toxine in de axillae (7), submamair (6), bilnaad (7), liezen (5) en navel (1). Subjectieve en klinische verbetering trad op bij 87% van de patiënten (Zanchi, 2008).

### Conclusies

<b>Niveau 4</b>	Er zijn geen studies over de effectiviteit van methotrexaat, ciclosporine, acitretine, fumaraten of biologics bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat. Uit de klinische praktijk komt de werkzaamheid van systemische behandelingen bij deze lokaties wel naar voren.  <i>D van de Kerkhof et al., 2007</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat botuline toxine effectief is in de behandeling van psoriasis inversa.  <i>C Zanchi et al., 2008</i>

### Overwegingen

- Botuline toxine is niet geregistreerd voor de behandeling van psoriasis. De kosten zijn aanzienlijk.

### Aanbeveling

Als lokale behandeling niet voldoende controle over de ziekte bewerkstelligt, is systemische behandeling een optie.

### Referenties

- Amichai B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel<sup>R</sup> (pimecrolimus) cream. JEADV 2004;18:742-43.
- Aste N. Tacalcitol ointment in the treatment of psoriasis. G Ital Dermatol Venereol 2004;139:81-4.
- Baz K, Yazici AC, Usta A, Ikizoglu G, Apa DD. Isolated lip involvement in psoriasis. Clinical and Experimental Dermatology 2007; 32:578-595
- Bernhard JD, Person JR. Facial and eyelid psoriasis after cyclosporin withdrawal. Clin Exp Dermatol 1991;16:401(Letter).
- Braun-Falco O, Burg G, Farber EM. Psoriasis: eine Fragebogenstudie bei 536 Patienten. Munch. Med. Wochenschr. 1972;114:1105-10.
- Chen MT, Cockerell CJ. Cutaneous manifestations of HIV Infections and HIV-related disorders. In: Dermatology (Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds). London: Mosby, 2003;1199-216.
- Clayton TH, Harrison PV, Nicholls R, Delap M. Topical tacrolimus for facial psoriasis. Br J Dermatol 2003;149:419-20.
- Doering HF. Therapy and etiology of sebopsoriasis. Z Hautkr 1985;6:1940-50.
- Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PCM, Chimenti T, Lotti T, et al. On behalf of the EUROPSO patient survey. European patient perspectives on the impact at psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. Br J Dermatol 2006;155:729-736.
- Duweb GA, Eldebani S, Alhaddar J. Calcipotriol cream in the treatment of flexural psoriasis. Int J Tissue React 2003; 25:127-30.
- Erbagci I, Erbagci Z, Gungor K, Bekir N. Ocular anterior segment pathologies and tear film changes in patients with psoriasis vulgaris. Acta Med Okayama 2003;57:299-303.
- Faergemann J. Treatment of sebopsoriasis with itraconazole. Mykoses 1985;28:612-8.

- Farber EM, Bright RD, Nall ML. Psoriasis: a questionnaire survey of 2,144 patients. *Arch Dermatol* 1968;98:248-59.
- Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* 1974;148:1-18.
- Farber EM. Ear psoriasis. *Cutis* 1992;50:105-7.
- Fau  r   S, Adjadj L, Pawin H. How patients experience psoriasis: results from a European survey. *J Eur Acad Dermatol*. 2005;19:2-6.
- Flytstroem I, Bergrbrant IM, Brared J, Brandberg LL. Microorganisms in intertriginous psoriasis: no evidence of candida. *Acta Derm Venerol* 2003;83:121-3.
- Freeman AK, Linowski GJ, Brady C, Lind L, Singer G, Lebwohl M. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:564-8.
- Gollnick HP, Finzi AF, Marks R, Barker JN, Jansen C, Revuz J, et al. Optimizing the use of tazarotene in clinical practice: consensus statement from the European Advisory Panel for tazarotene (Zorac TM). *Dermatology* 1999;199:40-6.
- Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:731-8.
- Guin J. Eyelid dermatitis: experience in 203 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:755-65.
- G  l U, Kılı   A, G  n  l M, Soyulu S, Bilgili S, Han O. Psoriasis of the lips: an unusual localization. *International Journal of Dermatology* 2006;45:1369-1370
- Gupta AK, Bluhm R. Itraconazole for seborrheic dermatitis. *Skin Therapy Lett* 2002;7(Suppl.1):4-8.
- Heller G. Niedrig konzentriertes Dithranol bei Psoriasis des Gesichtes. *Dermatol Monatschr* 1989;175:35-9.
- Jacobi A, Braeutigam M, Mahler V, Schultz E, Hertl M. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of 6 September 2011 facial psoriasis: A 16-week Open-label Study. *Dermatology* 2008;216:133-136.
- Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Horn EJ, et al. Treatment of intertriginous psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:120-4.
- Karabulut AA, Yalvac IS, Vahaboglu H, Nurozler AB, Duman S. Conjunctival impression cytology and tear film changes in patients with psoriasis. *Cornea* 1999;18:544-8.
- Kerkhof van de PCM, de Hoop D, de Korte J, Cobelens SA, Kuipers MV. Patient compliance and disease management in the treatment of psoriasis in the Netherlands. *Dermatology* 2000;200:292-9.
- Kerkhof van de PC, Murphy GM, Austad J, Ljungberg A, Cambazard F, Duvold LB. Psoriasis of the face and flexures. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(6):351-60.
- Kienbaum S, Lehmann P, Ruzicka T. Topical Calcipotriol in the treatment of intertriginous psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 135:647-50.
- Kleyn CE, Woodcock D, Sharpe GR. The efficacy of 0.1% tacrolimus ointment compared with clobetasonebutyrate 0.05% ointment in patients with facial flexural or genital psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153(Suppl.1):33.
- Kreuter A, Sommer A, Hyun J, Brautigam M, Brockmeyer NH, Altmeyer P, et al. 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol*. 2006;142:1138-1143
- Kroft EB, Erceg A, Maimets K, Vissers W, van der Valk PG, van de Kerkhof PC. Tacrolimus ointment for the treatment of severe facial plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol*. 2005; 19:249-51.
- Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:280-4.
- Kudoh K, Obata M, Torivuki W, Tagami H. Photosensitive psoriasis provoked by a suberythematous dose of ultraviolet B light. *Dermatologica* 1988;176:138-42.
- Lane CG, Craford GM. Psoriasis: a statistical study of 231 cases. *Arch Dermatol* 1937;35:1051-61.
- Langer A, Stapor V, Verjans H, Elzerman J. Calcitriol ointment in the treatment of facial, hairline and retroauricular chronic plaque psoriasis. *J Dermatol Treat* 1996;7(Suppl.1):S15-S18.
- Lebwohl MG, Tan MH, Meador SL, Singer G. Limited application of fluticasone propionate ointment 0,005% in patients with psoriasis of the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:77-82.
- Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman S, Hartle JE, Henning A, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:723-30.
- Lebwohl M, Freeman A, Chapman MS, Feldman S, Hartle J, Henning A. Proven efficacy of tacrolimus for facial and intertriginous Psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:1154(Letter).
- Leigheb G, Gallus D, Spano G. Treatment with psoriasis with an antiseptic combination, in a double-blind comparison versus eosin. *G Ital Dermatol Venereol* 2000;135:107-14
- Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai EF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 ug/g ointment and tacrolimus 0,3 mg/g ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or

- genitofemoral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2007;157:1005–1012
- Lomholt G. Influence of sun- and sea-bathing. In: *Psoriasis: Prevalence, Spontaneous Course and Genetics: a Census Study on the Prevalence of Skin Diseases on the Faroe Islands*. Copenhagen: G.E.C. GAD 1963;113-4
  - Millns JL, Mc Duffie FC, Muller SA, Jordon RE. Development of photosensitivity and a systemic lupus erythematosus-like syndrome in a patient with psoriasis. *Arch Dermatol* 1978;114:1177-81.
  - Nakayama J. Four cases of sebopsoriasis or seborrheic dermatitis of the face and scalp successfully treated with 1 $\alpha$ -24(R)-dihydroxycholecalciferol (tacalcitol) cream. *Eur J Dermatol* 2000;10:528-32.
  - Nanda A, Kaur S, Kaur I, Kumar B. Childhood psoriasis: an epidemiological survey of 112 patients. *Pediatr Dermatol* 1990;7:19-21.
  - Nyfors A, Lemholt K. Psoriasis in children: a short review and a survey of 245 patients. *Br J Dermatol* 1975;92:437-48.
  - Ortonne JP, Humbert P, Nicolas JF, Tsankov N, Tonev SD, Janin A, et al. Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3mcg g<sup>-1</sup> ointment and calcipotriol 50 mcg g<sup>-1</sup> ointment on chronic plaque psoriasis localized in facial, hairline, retroauricular or flexural areas. *Br J Dermatol* 2003;148:326-33.
  - Park JY, Rim JH, Choe YB, Youn YI. Facial psoriasis: comparison of patients with and without facial involvement. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:582-4.
  - Peramiquel L, Puig L, Dalmar J, Ricart E, Roe E, Alomar A. Onset of flexural psoriasis during infliximab treatment of for Crohn's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:713-4.
  - Puissant A. Psoriasis in children under the age of ten: a study of 100 observations. *Gazz Sanitaria* 1970;19:191-8.
  - Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskoukis C, Roussaki-Schulze A, Koumantaki E, Karpouzis A, et al. A Successful treatment of genital and facial psoriasis with tacrolimus ointment 0.1%. *Drugs Exp Clin Res* 2005; 31:141-5.
  - Ros AM, Eklund G. Photosensitive psoriasis: an epidemiologic study. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:752-8.
  - Ros AM, Wennersten G. Photosensitieve psoriasis- clinical findings and phototest results. *Photodermatol* 1986;3:317-26.
  - Rosenberg EW, Noah PW, Skinner RB, van der Zwaag R, Weest SK, Browder JF. Microbial association of 167 patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1989;69:72-5.
  - Sahoo B, Kumar B. The coexistence of photosensitive psoriasis with chronic actinic dermatitis. *Dermatology* 2002;204:77-9.
  - Spuls Ph I. Clinical Evidence for the treatment of moderate to severe psoriasis. Academic Thesis. Academic Medical Centre Amsterdam, 2002.
  - Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:713-6.
  - Szabo E, Horkay I. Untersuchungen über die Lichtreaktionen bei Psoriasis-Patienten. *Z Haut Geschlechtskr* 1965;39:425-9.
  - Tadaki T, Kato T, Tagami H. Topical active vitamin D-3 analogue, 1,24-dihydroxycholecalciferol, an effective new treatment for facial seborrheic dermatitis. *J Dermatol Treat* 1996;7:139-4.
  - Tegner E. Observations on PUVA treatment of psoriasis and on 5-s-cysteinyl dopa after exposure to UV light. *Acta Derm Venereol* 1983;107:1-68. (A)
  - Tegner E. Seborrheic dermatitis of the face induced by PUVA treatment. *Acta Derm Venereol* 1983; 63:335-9. (B)
  - Thaci D, Paetzold S, Kaufmann R. Treatment of intertriginous and genito-anal psoriasis. *Aktuell Dermatol* 2003;29:505-8.
  - Verhagen AR, van der Wiel AG, Wuite GG. A typical psoriasis of the face and hands after psoralen plus UV-A treatment. *Br J Dermatol* 1984;111:615-8.
  - Vissers WH, Roelofzen J, de Jong EM, van Erp PE, van de Kerkhof PC. Flexural versus plaque lesions in psoriasis: an immunohistochemical differentiation. *Eur J Dermatol* 2005;15:13-7.
  - Wang G, Li C, Gao T, Liu Y. Clinical analysis of 48 cases of inverse psoriasis: a hospital based study. *Eur J Dermatol* 2005;15(3):176-8.
  - Woo SM, Choi JW, Yoon HS, Jo SJ, Youn JI. Classification of facial psoriasis based on the distributions of facial lesions. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:959-63.
  - Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus is effective for facial lesions of psoriasis. *Acta Dermatol Venereol* 2000;80:451(Letter).
  - Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus: an effective therapy for facial psoriasis. *Eur J Dermatol* 2003;13:471-3.

- Yosipovitch G, Tang MBY. Practical management of psoriasis in the elderly: epidemiology, clinical aspects, quality of life, patient education and treatment options. *Drugs Aging* 2002;19:847-63.
- Zanchi M, Favot F, Bizarrini M, Piai M, Donini M, Sedona P. Botulinum toxin type-A for the treatment of inverse psoriasis. *JEADV* 2008;22:431–436.

## PSORIASIS BIJ KINDEREN

**Dr. M.M.B. Seyger**

### **Uitgangsvragen psoriasis bij kinderen**

- Wat is de effectiviteit van behandeling (uitgedrukt in percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie ( $\geq 90\%$ ), het percentage met partiële remissie ( $\geq 75\%$ ) (en/of remissieduur en/of percentages verbetering uitgedrukt in PASI, 'global severity', 'body surface area', 'clearance') bij kinderen met alle vormen van psoriasis, maar vooral het chronische plaque type psoriasis, met
  - lokale therapie
  - lichttherapie inclusief Re-PUVA en Re-UVB en laser
  - MTX
  - fumaraten
  - biologics
  - retinoïden
  - ciclosporine
- Wat zijn de bijwerkingen en wat is de veiligheid op de lange termijn van de behandeling bij kinderen met (het chronische plaque type) psoriasis met
  - lokale therapie
  - Lichttherapie inclusief Re-PUVA en Re-UVB en laser
  - MTX
  - fumaraten
  - biologics
  - retinoïden
  - ciclosporine

### **Inleiding**

Psoriasis ontstaat relatief vaak in de jeugd. Daarom is kennis over therapeutische opties bij kinderpsoriasis belangrijk. Psoriasis maakt voor 4% deel uit van de dermatosen bij kinderen onder de 16 jaar in Noord-Amerika en Europa (Beylot, 1979), maar de prevalentie in verschillende werelddelen kan variëren (Farber, 1999).

Bij de beantwoording van de uitgangsvragen is gebruik gemaakt van de systematische review 'Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: A systematic literature review' van De Jager et al. (2010). In deze review is de literatuur tot en met september 2008 bestudeerd. Er werd gezocht in Pubmed, EMBASE en de Cochrane Controlled Clinical Trial Register met als zoektermen "Psoriasis", "child" en "treatment" (inclusief alle mogelijke synoniemen en antipsoriatische behandelingen (generieke namen en merknamen)). Omdat de beschikbare literatuur over juveniele psoriasis beperkt is, werd alle beschikbare literatuur bekeken, inclusief case-reports, case-series, retrospectieve studies, open-label trials en randomized controlled trials, over alle verschillende types kinderpsoriasis (bijv. plaque, guttata en pustuleuze psoriasis). Uiteindelijk werden er 64 artikelen in de review geïncludeerd omdat zij voldeden aan de criteria en betrekking hadden op de uitgangsvragen.

Men dient zich te realiseren dat alle medicatie, genoemd in onderstaand hoofdstuk, niet geregistreerd is voor kinderen en derhalve valt onder off-label gebruik van geneesmiddelen. Uitzondering hierop is etanercept, dat wel geregistreerd is voor plaque psoriasis vanaf de leeftijd van acht jaar.

Het CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) en IGZ (Inspectie voor gezondheidszorg) hebben de verklaring uitgegeven waarin vermeld wordt dat off-label voorschrijven niet bezwaarlijk is, mits het verantwoord gebeurt. Verantwoord off-label voorschrijven kan worden vertaald als het voorschrijven van een geneesmiddel voor een indicatie en/of leeftijdsgroep waar wel wetenschappelijk bewijs aanwezig is maar dit niet is beoordeeld door registratieautoriteiten zoals het CBG. Bij de arts berust een informatieplicht. Deze is verplicht de patiënt voor te lichten over voor- en nadelen van off-label behandeling.

## Samenvatting van de literatuur

Bij de resultaten zijn alle 116, op volledige tekst beoordeelde, artikelen gepresenteerd samen met de exclusieredenen van 52 artikelen. Tevens is er door de auteurs een classificatie gemaakt om de verschillende uitkomstmaten te koppelen. "Clearance" werd gedefinieerd als > 90% verbetering van de uitkomstparameter, waarbij belangrijke, gemiddelde, milde en slechte verbetering gedefinieerd werden als respectievelijk 70-90%, 50-70%, 30-50% en minder dan 30% verbetering ten opzichte van aanvang. Voor details op studieniveau wordt verwezen naar de evidence tabel (bijlage 3).

### Lokale corticosteroiden

#### Effectiviteit

De zoekactie in de literatuur leverde 11 studies op (Rattet, 1981; Watanabe, 2002; Carnero, 2001; Watabe, 2006; Berzel, 1992; Allen, 1983; Guill, 2005; Kimball, 2008; Herz, 1991; McAleer, 1999; Feicht, 1982). Acht studies werden geëxcludeerd; twee omdat er geen duidelijke diagnose van psoriasis was (Rattet, 1981; Watanabe, 2002), één omdat er een vage omschrijving van de behandelstrategie werd gegeven (Carnero, 2001), drie omdat er geen uitkomstmaat geformuleerd was (Watabe, 2006; Berzel, 1992; Allen, 1983), één vanwege een concomitante HIV-infectie (McAleer, 1999) en één gebruikte een combinatietherapie tegen psoriasis (Guill, 2005). Herz et al.(1991) (mate van bewijs C) publiceerde een open-label studie over de behandeling met halobetasol crème 0,05% twee maal daags bij 11 patiënten (5-15 jaar) gediagnosticeerd met plaque psoriasis. In 72,7% van de patiënten verdwenen de laesies na twee weken behandeling.

Een randomized controlled trial door Kimball et al.(2008) (mate van bewijs C) bij kinderen met plaque psoriasis liet succes van de behandeling bij twee van de acht (25%) patiënten zien (12-17 jaar) na twee weken behandeling met een clobetasol propionaat emulsie 0,05% twee keer daags geapliceerd.

Succes van behandeling werd bereikt wanneer erytheem, induratie en dikte van de laesie minimaal of afwezig waren, daarbij moest de statistische PGA "clear" of "minimal" zijn. Het is vermeldenswaardig dat deze data van een subgroepanalyse komen met een "controle groep" van maar één patiënt.

Vanwege deze reden en vanwege het lage aantal geïncludeerde kinderen is de mate van bewijs naar beneden gebracht naar C. Eén case-report (mate van bewijs D) beschrijft het gebruik van hydrocortison 1% zalf in een tweejarig kind met pustuleuze psoriasis waarbij remissie door deze applicatie werd bereikt (Feicht, 1982).

#### Bijwerkingen

In twee van de geïncludeerde studies (halobetasol crème 0,05% en clobetasol propionaat emulsie 0,05%) werden er bijwerkingen genoemd. Milde huidatrofie, erytheem en depigmentatie werden beschreven na een behandelperiode van twee weken (Kimball, 2008; Herz, 1991). Branderigheid op de applicatieplaats werd eveneens genoemd (Herz, 1991).

#### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Halobetasol crème 0,05% and clobetasol propionaat emulsie 0,05% twee keer daags lijken effectieve behandelingen voor psoriasis bij kinderen te zijn. Gerapporteerde bijwerkingen in de behandelperiode waren relatief mild.
	<i>C Herz et al., 1991; Kimbal et al., 2008</i>
	<i>D Feicht 1982</i>

#### Overwegingen

De gepubliceerde literatuur over het gebruik van lokale corticosteroiden bij juveniele psoriasis is zeer beperkt. Het aantal patiënten dat behandeld is, is klein, en de behandelingsperiode kort. Daarnaast zijn verschillende bases gebruikt. Toch verdienen de lokale corticosteroiden een belangrijke plaats in de behandeling van juveniele psoriasis.

#### Aanbevelingen

Lokale corticosteroiden zijn zinvol in de behandeling van juveniele psoriasis. Het verdient aanbeveling klasse 2-3 corticosteroiden te gebruiken (zie richtlijn "Dermatocorticosteroiden")



## Vitamine D3 en analogen

### Effectiviteit

Er werden tien publicaties over vitamine D behandeling (acht calcipotriol en twee calcitriol) bij kinderen met psoriasis gevonden (Oranje, 1997; Saggese, 1993; Perez, 1995; Darley, 1996; Fabrizi, 1997; Park, 1999; Travis, 2001; Patrizi, 1999; Choi, 2000; Patrizi, 1999). Eén case-report (Patrizi, 1999) werd geëxcludeerd vanwege een onduidelijke diagnose.

Oranje et al.(1997) (mate van bewijs A2) verrichte een gerandomiseerde, dubbelblinde studie in 81 patiënten met plaque psoriasis in de leeftijd van twee tot 14 jaar. Calcipotriol 50 µg/g werd tweemaal daags gegeven gedurende acht weken. De onderzoekers rapporteerden een afname van 52% van de PASI score in de vitamine D groep (n = 43) versus 37,1 % afname in de placebo groep (n = 34). Het verschil was niet statistisch significant. In week acht werd er ook een PGA verricht. In de behandelgroep werd er “complete respons” gezien in 16% van de patiënten en “aanmerkelijke verbetering” in 44%. In de placebogroep waren er geen patiënten die een “complete respons” bereikten en 44% van de patiënten werden geclassificeerd als “aanmerkelijke verbetering”.

Verschillen in de morfologie waren statistisch significant ten gunste van de actieve behandelgroep wat betreft roodheid en schilfering, maar niet voor dikte. Verscheidene andere studies (Darley, 1996; Fabrizi, 1997; Park, 1999; Travis, 2001; Patrizi, 1999; Choi, 2000) (twee case-reports en vier open-label studies) (leeftijd 6 maanden tot 15 jaar) lieten een positief effect zien van calcipotriol behandeling op psoriatische laesies (vooral plaque psoriasis; zie evidence tabel 1) met een geschatte uitkomst van complete respons of aanmerkelijke verbetering in minstens 65% van de patiënten.

Calcitriol zalf (3 µg/g) werd gedurende een maand een keer daags aangebracht in een gerandomiseerde, dubbel-blinde studie (mate van bewijs B), (Saggese, 1993) welke een residuaal mild erytheem bij alle tien patiënten (5-17 jaar) met plaque psoriasis liet zien. Perez et al.(1995) verrichte een calcitriol studie waarbij het eerste deel placebo-gecontroleerd was en het tweede deel open-label. Dezelfde vier patiënten (13-17 jaar) met plaque psoriasis namen deel aan beide studies. In het eerste deel van de studie, dat twee maanden duurde, was er een significante afname van de totale ernst score (voor erytheem, induratie en schilfering) van een laesie als calcitriol eenmaal daags werd toegepast vergeleken met placebo. De totale ernst score (met een bereik van 0-9) verminderde van 6,0 naar 2,5 in de actieve behandelgroep, in tegenstelling tot de score in de placebo-groep die daalde van 6,0 naar 5,8. In het tweede deel van de studie werd er een gemiddelde PASI afname van 94% gezien na 18 maanden behandeling in de open-label periode.

### Bijwerkingen

Irritatieve reacties werden gezien in vier van de calcipotriol studies (Oranje, 1997; Darley, 1996; Park, 1999; Patrizi, 1999). Middelmatige jeuk werd gezien in twee studies (Fabrizi, 1997; Park, 1999). In totaal stopten acht van de 98 deelnemers, in de studies, waarin uitval werd beschreven, met de behandeling vanwege bijwerkingen. De twee overgebleven studies noemden geen bijwerkingen (Travis, 2001; Choi, 2000). In twee studies met calcitriol werden geen bijwerkingen gemeld (Saggese, 1993; Perez, 1994).

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Calcipotriol is een effectieve, redelijk tot goed getolereerde behandeloptie voor het plaque type juveniele psoriasis. Bijwerkingen zijn mild. <i>A2 Oranje et al., 1997</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Calcitriol lijkt een effectieve behandeling voor juveniele psoriasis te zijn met milde bijwerkingen. <i>B Perez. et. al., 1995</i>
-----------------	---

### Overwegingen

Zowel calcitriol als calcipotriol zijn niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen. Calcipotriol is in Nederland niet langer verkrijgbaar als monotherapie modaliteit.

## Aanbevelingen

Gezien de effectiviteit en het gunstige bijwerkingenprofiel van vitamine D3 en analogen (calcipotriol), zijn deze eerste keuze behandeling voor juveniele psoriasis. Een combinatie met klasse 2-3 corticosteroiden wordt aanbevolen.

### *Calcineurine-remmers*

#### **Effectiviteit**

Er kwamen zes studies naar voren uit de literatuur zoekactie (Brune, 2007; Steele, 2005; Amichai, 2004; Mansouri, 2006; Clayton, 2003; Ahn, 2006). Eén studie werd geëxcludeerd omdat er een combinatietherapie tegen psoriasis gebruikt werd (Ahn, 2006). Twee studies werden geclassificeerd als mate van bewijs C (Brune 2007; Steele, 2005) en drie studies als mate van bewijs D (Amichai, 2004; Mansouri, 2006; Clayton, 2003). Alle studies beschrijven het gebruik van een calcineurine-remmer bij psoriasis facialis en inversa (inclusief anogenitale psoriasis). In twee niet-gerandomiseerde klinische trials (Brune, 2007; Steele, 2005) bestaande uit 19 patiënten in totaal, werd een behandeling van faciale psoriasis en psoriasis inversa met twee keer daags tacrolimus 0,1% geëvalueerd. Alle patiënten lieten een complete respons na een behandelperiode van twee tot 30 dagen zien. Gebruik van tacrolimus 0,1% wordt ook beschreven in een case-report (6 jaar) (Clayton, 2003). Hier ging de psoriasis facialis compleet in remissie. De twee andere (mate van bewijs D) studies waren case-reports (Amichai, 2004; Mansouri, 2006) over het gebruik van twee keer daags pimecrolimus crème 1,0%. In beide gevallen (leeftijd 10 jaar) werd er een complete respons bereikt.

#### **Bijwerkingen**

Jeuk was een bijwerking in een tacrolimus studie met een maximum behandelduur van 180 dagen (Brune, 2007). Een patiënt stopte met de studie vanwege deze bijwerking. In twee studies werden calcineurine-remmers goed verdragen (Steele, 2005; Amichai, 2004; Mansouri, 2006). De andere studies vermelden geen bijwerkingen (Amichai, 2004; Mansouri, 2006; Clayton, 2003).

#### **Conclusies**

<b>Niveau 3</b>	Tacrolimus 0, 1% lijkt een effectieve en veilige behandeloptie voor de korte termijn te zijn voor faciale en intertrigineuze juveniele psoriasis. Lange termijn veiligheid is niet beschreven in de studies. <i>C Brune et al., 2007; Steele et al., 2005</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Er kan geen conclusie worden getrokken over het gebruik van pimecrolimus vanwege het kleine aantal patiënten. <i>C Amichai, 2004 ; Mansouri et al., 2006</i>
-----------------	---

#### **Overwegingen**

De bovengenoemde studies beschrijven alleen de effectiviteit van 0,1% tacrolimus voor faciale en intertrigineuze psoriasis bij kinderen. Calcineurine remmers zijn niet geregistreerd voor deze indicatie. Voor eczeem bij kinderen (tot 16 jaar) is alleen de concentratie 0,03% geregistreerd.

## Aanbevelingen

Voor de behandeling van therapieresistente psoriasis in het gelaat en intertrigineuze psoriasis bij kinderen kan tacrolimus (0,03% of 0,1%) worden overwogen.

### *Ditranol*

#### **Effectiviteit**

De literatuur leverde vier studies over ditranol behandeling bij kinderen op (Zvulunov, 1994; Guerrier, 1983; Schubert, 2007; Ghorpade, 2004). Eén werd geëxcludeerd omdat er geen uitkomstmaat beschikbaar was (Ghorpade, 2004). Twee studies werden geclassificeerd als mate van bewijs C; (Zvulunov, 1994; Guerrier, 1983) één studie werd geclassificeerd als mate van bewijs D (Schubert, 2007). In één studie werd ditranol behandeling (kort contact) bij 58 patiënten (leeftijd 2 tot 15 jaar)

retrospectief geëvalueerd. 81% bereikte remissie (gedefinieerd als complete verdwijning van de schilfering en het erytheem) na een mediane behandelingsduur van twee maanden. Guerrier et al.(1983) verrichtten een multi-centre open label studie met 41 patiënten met plaque psoriasis guttata in de leeftijd van 3 tot 16 jaar, waarbij 0,1% ditranol crème in een 17% ureum basis tweemaal daags werd aangebracht. De 34 patiënten aan het eind van de studie hadden een gemiddeld percentage klinische verbetering van 64 (SD 11) in centrum 1 (n = 11) en 77 (SD 4) in centrum 2 (n = 23) na zes weken behandeling. Eén case-report demonstreerde een aanmerkelijke verbetering van de psoriasis bij een 13 maanden oud meisje met plaque psoriasis (Schubert, 2007). Ditranol werd daarbij in relatief lage concentratie (0,016 tot 0,0625 %) gedurende drie maanden gegeven. In het algemeen werd er een complete respons gezien in 47 van de 58 patiënten (Zvulunov, 1994) en een aanzienlijke verbetering in 35 van de 42 patiënten (Guerrier, 1983; Schubert, 2007).

### **Bijwerkingen**

Milde voorbijgaande huidirritatie (inclusief branderigheid) en vlekken op de huid werden het meest gemeld als bijwerkingen (Zvulunov, 1994; Guerrier, 1983). In het case-report van Schubert et al.(2004) werden er geen bijwerkingen gemeld. Samenvattend stakten 4% van alle beschreven patiënten de behandeling vanwege bijwerkingen.

### **Conclusies**

<b>Niveau 3</b>	Ditranol is een effectieve behandeling voor juveniele psoriasis met een goede veiligheidsmarge. <i>C Zvulunov et al., 1994; Guerrier et al., 1983; D Schubert et al., 2007</i>
-----------------	---

### **Overwegingen**

Om de kans op bijwerkingen (verkleuringen en huidirritatie) te minimaliseren kan behandeling met ditranol het best in een dagbehandelingsetting plaatsvinden. Dit verhoogt tevens de therapietrouw en het waarborgen van een goed behandelingschema.

### **Aanbevelingen**

Ditranol in dagbehandeling dient zeer sterk overwogen te worden voor de behandeling van juveniele psoriasis als behandeling met topische corticosteroiden en vitamine D3 en analogen faalt.
---

### *Lichttherapie*

#### **Effectiviteit**

Van de 13 studies die werden geïdentificeerd beschrijven vijf studies de behandeling van psoriasis guttata en plaque psoriasis bij kinderen met smalband UVB (al-Fouzan, 1995; Jain, 2007; Jury, 2006; Pasic, 2003; Tay, 1996). Fotochemotherapie (psoraleen en UVA (PUVA)) was de onderzochte behandeling in twee case reports (Kim, 1998; Thappa, 2006) en in één case serie (Braun-Falco, 1987). Vijf studies werden geëxcludeerd (Rawal, 2006; Maly, 1994; Zelickson, 1991; Mazzatenta, 2005; al-Fouzan, 1990). Redenen voor de exclusie waren de systemische combinatie therapie in drie gevallen, (Rawal, 2006; Maly, 1994; Zelickson, 1991), een onduidelijke diagnose en een onduidelijk behandelregime in het andere geval (al-Fouzan, 1990). Alle geïncludeerde studies werden geclassificeerd als mate van bewijs C, behalve twee case-reports als mate van bewijs D (Kim, 1998; Thappa, 2006).

Er werden twee open-label studies verricht. Jain et al.(2007) onderzocht smalband UVB behandeling bij 20 kinderen (leeftijd 6 tot 14 jaar) gedurende 12 weken, twee keer per week. Twee patiënten waren gediagnosticeerd met psoriasis guttata en 18 met plaque psoriasis. PASI 90 werd in 60% van de patiënten gehaald, PASI 70 en PASI 50 in respectievelijk 85 en 90%. 10% had minder dan 50% verbetering. Een interessant patiëntenkenmerk is dat alle patiënten huidtype IV hadden. In een andere open-label studie bij 10 patiënten met plaque psoriasis (n = 4) en psoriasis guttata (n = 6) (leeftijd 14 maanden tot 12 jaar) werd eveneens de smalband UVB behandeling onderzocht (Tay, 1996). Na een

gemiddelde behandelduur van 11,9 weken, drie keer per week, werd een complete respons bereikt bij alle patiënten.

Er werden drie retrospectieve case reviews betreffende smalband UVB gevonden. De recentste studie (Jury, 2006) keek naar 35 casus (4 tot 16 jaar) met huidtype V. Complete respons of minimale residuale ziekte werd gezien in 63%; 9% had een slechte respons. Van 28% van de patiënten konden geen gegevens worden gevonden.

Pasic et al.(2003) keek naar 20 patiënten (4 tot 16 jaar). PASI 90 werd bereikt in 45%, PASI 70 in 65%, PASI 50 in 85% en 15% liet minder verbetering zien. Al-Fouzan et al.(1995) zag een aanmerkelijke verbetering in 88% van de 25 patiënten van vijf tot 12 jaar oud.

Van de case-reports en case-series gebruikte er één PUVA bij plaque psoriasis (Kim, 1998) (leeftijd 17 jaar), één PUVA bij psoriasis guttata (Thappa, 2006) (leeftijd 10 jaar) en één PUVA bij psoriasis van het erythema annulare centrifugum-type (leeftijd 7 tot 11 jaar) (Braun-Falco, 1987). In het eerste report waren de laesies verdwenen na 18 behandelingen. In het tweede case-report werd er een aanmerkelijke verbetering gezien na vier weken. In het laatste case-report werd er een complete respons bij twee kinderen bereikt na 36 dagen, waarin 15 tot 21 behandelingen gegeven werden.

### Bijwerkingen

In twee studies werd er erytheem gemeld in 10-30% van de geïncludeerde patiënten (Jain, 2007; Jury, 2006). Eén studie meldde angst als bijwerking in 6 (75%) van de behandelde kinderen.(Jury, 2006) In drie studies (al-Fouzan, 1995; Pasic, 2003; Tay, 1996) (55 patiënten in totaal) werd smalband UVB goed getolereerd. De twee patiënten die PUVA behandeling kregen in de case-serie hadden geen bijwerkingen (Braun-Falco, 1987). De twee case-reports over PUVA behandeling (Kim, 1998; Thappa, 2006) meldden geen bijwerkingen.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Smalband UVB laat een goed resultaat zien bij de behandeling van plaque psoriasis en psoriasis guttata bij kinderen en heeft relatief milde bijwerkingen bij een behandelduur van gemiddeld 12 weken.  <i>C al-Fouzan et al.,1995; Jain et al., 2007; Jury et al., 2006; Pasic et al., 2003; Tay et al., 1996</i>
-----------------	---

<b>Geen conclusie mogelijk</b>	Er is te weinig evidence beschikbaar over de effectiviteit van behandeling met PUVA bij juveniele psoriasis.  <i>D Kim et al, 1998; Thappa et al., 2006</i>
--------------------------------	---

### Overwegingen

Over de veiligheid op lange termijn van UVB fotherapie zijn de boeken nog niet gesloten. Zeker is dat het resulteert in actinische schade en vroegtijdige veroudering van de huid. UVB is carcinogeen, (zie ook de overwegingen bij het hoofdstuk lichttherapie). Orale PUVA heeft een kankerverwekkend effect.

### Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling om UVB fotherapie slechts in beperkte mate toe te passen bij kinderen met psoriasis, extra voorzichtigheid is geboden bij kinderen met een licht huidtype en kinderen <12 jaar. PUVA therapie is gezien het bewezen carcinogene effect gecontraïndiceerd in juveniele psoriasis.

### Antibiotica

#### Effectiviteit

De literatuuroverzoekactie leverde negen studies op waarbij antibiotica gebruikt werden (Juanqin, 1998; Patrizi, 1994; Pacifico, 1993; Rosenberg, 1986; Vincent, 1992; Cassandra, 2003; Komine, 2000; Saraswat, 2004; Herbst, 2000). Vier studies werden geëxcludeerd om verschillende redenen: in één case-report was het behandelregime onduidelijk (Cassandra, 2003) en drie studies beschreven geen

heldere uitkomstmaat (Komine, 2000; Saraswat, 2004; Herbst, 2000). De eerste geïncludeerde studie was een retrospectieve review van twee patiënten waarbij thiamphenicol gebruikt was (Juanqin, 1998); de tweede was een case-report over het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur (Pacifico, 1993); de derde was een case-serie met vier patiënten behandeld met erythromycine (Patrizi, 1994). De laatste twee studies rapporteerden over het gebruik van penicilline V of erythromycine met of zonder rifampicine (Rosenberg, 1986; Vincent, 1992).

In de studie waarbij thiamphenicol was gebruikt (Juanqin, 1998) hadden beide patiënten (2-12 jaar) pustuleuze psoriasis. De dosering was 20 mg/kg/dag; in beide casus werd minder dan 50% respons bereikt. Psoriasis guttata was het fenotype in de beide case-series en het case-report. De vier patiënten (5 tot 10 jaar) in de case-serie (Patrizi, 1994) werden allen behandeld met erythromycine 50 mg/kg/dag gedurende twee weken; bij alle patiënten verdwenen de psoriasislaesies volledig. In het case report (Pacifico, 1993) werd een zevenjarige met psoriasis guttata behandeld met amoxicilline/clavulaanzuur 50 mg/kg/dg en verdwenen alle laesies na 20 dagen.

Rosenberg et al. (1986) verrichte een open-label trial met zowel volwassenen als kinderen. Drie kinderen (5 tot 10 jaar) hadden psoriasis guttata, één had er plaque psoriasis. Patiënten werden behandeld met penicilline of erythromycine (beide 250 mg 4dd) gedurende tien tot 14 dagen, waarna de laatste vijf dagen rifampicine (600 mg/dag) werd toegevoegd aan beide behandelingen. Alle patiënten reageerden goed op de behandeling; drie hadden een goede respons en één een uitstekende. De enige placebo gecontroleerde studie (Vincent, 1992) over het gebruik van antibiotica bij kindersporiasis werd uitgevoerd bij maar drie kinderen (12 tot 15 jaar). Groep A kreeg orale penicilline V of oraal erythromycine 250 mg vier maal daags gedurende 14 dagen en een placebo twee maal daags voor de laatste vijf dagen. Groep B kreeg orale penicilline V of oraal erythromycine 250 mg vier maal daags gedurende 14 dagen en rifampicine 300 mg twee maal daags voor de laatste vijf dagen. Een kind werd gerandomiseerd in groep A en twee in groep B; in beide groepen was er geen klinische verandering.

### Bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen werden genoemd in de thiamphenicol studie (Juanqin, 1998). De overige studies beschreven geen bijwerkingen.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	De effectiviteit van het gebruik van antibiotica bij kinderen met psoriasis guttata blijft controversieel. <i>C Patrizi et al, 1994; D Pacifico, 1993</i>
-----------------	--

### Overwegingen

Indien uit de anamnese blijkt dat psoriasis is ontstaan na een heftige keelontsteking, of dat er een duidelijke verergering van de psoriasis is opgetreden na een keelinfect, wordt aanbevolen een keelkweek af te nemen. Indien deze een pathogene bacterie oplevert, kan behandeling met een antibioticum worden overwogen.

### Aanbevelingen

Indien de anamnese hiertoe aanleiding geeft en er een positieve keelkweek gevonden wordt valt bij kinderen met guttata psoriasis behandeling met een antibioticum te overwegen.
---

Hieronder worden de systemische therapieën die gebruikt kunnen worden bij juveniele psoriasis beschreven. Voor de noodzakelijke maatregelen die genomen dienen te worden voor, tijdens en na behandeling wordt verwezen naar de betreffende hoofdstukken over deze therapeutica bij volwassenen. Het verdient aanbeveling systemische middelen bij kinderen in goede samenwerking/overleg met een kinderarts of eventueel een kinderreumatoloog te geven.

## Retinoïden

### Effectiviteit

In tegenstelling tot andere behandelopties waren er vele studies over het gebruik van retinoïden bij kinderen met psoriasis. Er werden 21 studies geïdentificeerd (Braun-Falco, 1987; Zelickson, 1991; Mazzatenta, 2005; Juanqin, 1998; Rosinska, 1988; Van de Kerkhof, 1985; Pavicic, 1986; Kim, 1991; Van der Rhee, 1980; Salleras, 1995; Judge, 1993; Paik, 1989; Shelnitz, 1987; Karamfilov, 1998; Kopp, 2004; Law, 1997; Li, 2000; Pouessel, 2007; Raynaud, 1994; Ergin, 2008; Stepanova, 2001). Er werden vijf studies geëxcludeerd vanwege een onduidelijke uitkomstmaat, negen vanwege systemische combinatiebehandelingen en in één case-report was er geen duidelijke diagnose (Stepanova, 2001). Er bleven dus zes studies over: vier waren case-reports of case-series, (Van de Kerkhof, 1985; Pavicic, 1986; Van der Rhee, 1980). Eén was een open-label studie (Kim, 1991) en één was een retrospectieve review van tien casus (Rosinska, 1988).

In 1988 is er een retrospectieve review verricht van tien casus (3 tot 15 jaar) (Rosinska, 1988) waarbij etretinaat gebruikt werd in een dosis van 1 mg/kg/dag met een behandelduur die varieerde van drie weken tot meer dan 12 maanden. Alle patiënten met pustuleuze psoriasis (n= 5) hadden een complete respons, in tegenstelling tot de kinderen met erythrodermatische psoriasis (n = 5) waarbij maar twee kinderen een complete respons lieten zien, met verbetering in de andere drie. Etretinaat werd ook gebruikt in een case-report (Van de Kerkhof, 1985), een case-serie (Pavicic, 1986) en een open-label trial (Kim, 1991). Van de Kerkhof et al. (1985) dienden 10 mg etretinate (1,25 mg/kg) eenmaal daags gedurende drie maanden toe aan een éénjarige jongen met pustuleuze psoriasis, waarna een complete respons bereikt werd. In de case serie werd een dosering van 1,0 mg/kg/dg toegediend aan patiënten met pustuleuze psoriasis (3 tot 11 jaar) voor de duur van twee tot vier weken, waarna de dosering werd verminderd tot 0,5 tot 0,75 mg/kg/dg als onderhoudsbehandeling. Alle vijf patiënten hadden een significante regressie van de (pustuleuze) erythrodermie of zelfs een complete remissie. In de open-label studie (Kim, 1991) werden drie patiënten met erythrodermatische psoriasis (leeftijd 10 tot 12 jaar) behandeld met etretinaat in een dosering van 0,5 tot 0,9 mg/kg/dg. Na vier tot vijf maanden behandeling, hadden allen geen erytheem en schilfering meer. Etretinaat werd ook gebruikt als behandeling voor plaque psoriasis bij twee kinderen van acht jaar (Van der Rhee, 1980). Het werd toegediend met een dosering van 25 mg/dg gedurende vier tot zes weken, waarna de dosering verminderd werd naar 12,5 mg/dg. Na 13 tot 17 maanden hadden beide patiënten een uitstekende respons. Maar één case-report (Kim Salleras, 1995) beschrijft een uitstekend resultaat na 0,5 mg/kg/dg acitretine voor een kind (4 jaar) met erythrodermatische psoriasis. Complete respons werd bereikt na drie maanden behandeling.

### Bijwerkingen

Cheilitis werd vaak als bijwerking genoemd, verder ook pruritus en haarverlies (Rosinska, 1988; Pavicic, 1986; Kim, 1991). Fragiliteit van de huid werd beschreven door twee auteurs (Rosinska, 1988; Kim, 1991). In een geval werd er focale osteoporose gediagnosticeerd tien maanden na het einde van de behandeling (Rosinska, 1988). Acitretine behandeling werd goed getolereerd zonder bijwerkingen (Salleras, 1995). Het etretinaat case-report beschreef geen bijwerkingen (Van de Kerkhof, 1985).

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Etretinaat is een effectieve behandeling voor pustuleuze en erythrodermatische psoriasis. Er worden echter frequent bijwerkingen gezien. <i>C Rosinska et al., 1988; van de Kerkhof, 1985; Pavicic et al., 1986; Kim et al., 1991; van der Rhee et al., 1980</i>
<b>Geen conclusie mogelijk</b>	Het gebruik van acitretine bij psoriasis op de kinderleeftijd is niet genoeg onderzocht, waardoor er geen conclusies kunnen worden getrokken, maar op basis van de ervaringen met etretinaat is het waarschijnlijk dat acitretine ook effectief is voor juveniele psoriasis. <i>C Salleras et al., 1995</i>

## Overwegingen

Etretinaat is niet meer leverbaar, maar aangezien acitretine de voornaamste werkzame metabooliet van etretinaat is, zou men mogen aannemen dat acitretine een vergelijkbaar effect sorteert bij pustuleuze en erythroderme psoriasis. Voor de algemene veiligheidsoverwegingen wordt verwezen naar het hoofdstuk over retinoïden. Bij kinderen in het bijzonder dient aandacht te zijn voor de botveranderingen die beschreven zijn bij langdurig gebruik van retinoïden (Brecher, 2003).

## Aanbevelingen

Acitretine kan in het geval van een pustuleuze of erythrodermatische psoriasis op de kinderleeftijd worden overwogen. Behandeling van adolescente vrouwen wordt vanwege de teratogene potentie van acitretine zeer sterk ontraden.

Acitretine zou overwogen kunnen worden bij andere vormen van juveniele psoriasis.

## Ciclosporine

### Effectiviteit

De literatuurzoekactie leverde negen studies op waarbij ciclosporine gebruikt werd; drie case-series (Mahe, 2001; Kilic, 2001; Pereira, 2006) en zes case reports (Alli, 1998; Torchia, 2006; Perrett, 2003; Wollina, 2001; Kim, 2006; Xiao, 2007). Vijf studies werden geëxcludeerd omdat er combinatietherapie gebruikt werd (Pereira, 2006; Perrett, 2003; Wollina, 2001; Kim, 2006; Xiao, 2007).

Een case serie van drie patiënten (10 maanden tot 16 jaar) met pustuleuze psoriasis (Kilic, 2001), waarbij behandeld werd in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dg, liet een complete verdwijning van de laesies zien bij twee patiënten die zes tot 12 maanden behandeld waren. De derde patiënt werd nog steeds behandeld, maar liet al verbetering zien na vijf maanden behandeling. Een andere patiënt met pustuleuze psoriasis (9 jaar) werd behandeld met 3 mg/kg/dg (Alli, 1998). Na 11 maanden behandeling was de patiënt zonder psoriasislaesies. Behandeling van fotosensitieve psoriasis werd beschreven in een patiënt van 15 jaar (Torchia, 2006). Ciclosporine werd gegeven in een dosering van 3,5 mg/kg/dg, waarna de laesies na drie weken verdwenen. In tegenstelling tot de hierboven beschreven studies, liet een case serie geen enkele respons zien (Mahe, 2001). Hier werden vier patiënten behandeld met ciclosporine (dosis 2,5 tot 10 mg/kg/dg) voor 3,5 tot 6 maanden.

### Bijwerkingen

Het gebruik van ciclosporine werd goed getolereerd in een studie (Kilic, 2001). In de andere drie studies werden bijwerkingen niet genoemd (Mahe, 2001; Alli, 1998; Torchia, 2006).

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	De beschreven resultaten van effectiviteit van de behandeling met ciclosporine bij juveniele psoriasis zijn tegenstrijdig. Veiligheidsaspecten werden spaarzaam beschreven. <i>C Mahe et al., 2001; Kilic et al., 2001; Alli et al., 1998; Torchia et al., 2006</i>
-----------------	--

## Overwegingen

In de studies waarin ciclosporine werd gegeven aan kinderen met psoriasis werden bijwerkingen niet genoemd, of zeer spaarzaam beschreven. Voor de indicatie atopische dermatitis bij kinderen werd ciclosporine gedurende een jaar zeer goed getolereerd (Harper, 2000). Vanwege de potentiële cumulatieve toxiciteit van dit middel is voorzichtigheid, zeker bij kinderen, geboden (Berth-Jones, 2005).

## Aanbevelingen

Vanwege de bovengenoemde overwegingen en het feit dat de beschreven effectiviteit van ciclosporine bij kinderen met psoriasis zeer tegenstrijdig is, wordt aangeraden dit middel alleen in uitzonderlijke situaties toe te passen bij kinderen met psoriasis.

## *Methotrexaat*

### **Effectiviteit**

De literatuur leverde tien studies met methotrexaat op (Juanqin, 1998; Collin, 2006; Kaur, 2008; Kumar, 1994; Kalla, 1996; Dogra, 2004; Dogra, 2005; Ivker, 1993; Liao, 2002; Al-Shobaili, 2007). Twee studies werden niet meegenomen omdat er een combinatiebehandeling gegeven werd (Liao, 2002; Al-Shobaili, 2007). De overgebleven artikelen waren vier retrospectieve case-series (Juanqin, 1998; Collin, 2006; Kumar, 1994) en vier case-reports (Kalla, 1996; Dogra, 2004; Dogra, 2005; Ivker, 1993). Eén review over tien kinderen met plaque psoriasis (leeftijd 5 tot 16 jaar) behandeld met methotrexaat liet een complete respons zien in 20%, bijna compleet bij 60% en geen respons in 10% van de casus. MTX werd gegeven in een dosering van 0,03 tot 0,24 mg/kg/week en opgehoogd afhankelijk van de respons tot 0,10- 0,41 mg/kg/week met een behandelduur van zes tot 178 weken. De auteurs van de zeven andere artikelen dienden MTX toe in een dosering van 0,2 tot 0,4 mg/kg/week. In een retrospectieve case serie werden 24 patiënten (waarvan er 17 plaque psoriasis hadden, leeftijd 2 tot 14 jaar) gedurende twee tot 16 maanden (gem. 4,97 maanden) behandeld met MTX. Bijna alle patiënten (91,7%) bereikten PASI 75, de overige PASI 50. Een andere case-serie van zeven patiënten (3 tot 16 jaar) liet >75% respons en minimale schilfering en erytheem zien bij alle patiënten na zes tot tien weken (Kumar, 1994). Daarna werd de dosis verminderd tot 2,5 mg/week met een totale duur van 31,2 tot 46,4 weken. In andere gevallen (n = 8) waarbij pustuleuze psoriasis behandeld werd, werd een aanmerkelijke verbetering gezien na vier tot 12 weken (Juanqin, 1998; Kalla, 1996; Dogra, 2004; Dogra, 2005; Ivker, 1993).

### **Bijwerkingen**

Milde tot ernstige misselijkheid en braken waren de meest frequent gerapporteerde bijwerkingen (Collin, 2006; Kaur, 2008; Kumar, 1994). Voorbijgaande milde verhoging van leverenzymen werd ook gezien; een patiënt staakte de behandeling om deze reden (Collin, 2006). Twee case reports en een case serie beschreven geen bijwerkingen (Juanqin, 1998; Kalla, 1996; Ivker, 1993).

### **Conclusies**

<b>Niveau 3</b>	Methotrexaat is een effectieve behandeloptie voor matige tot ernstige juveniele psoriasis. Het meeste bewijs is beschikbaar voor plaque psoriasis. Korte termijn bijwerkingen zijn over het algemeen mild en kunnen goed behandeld worden.  <i>C Collin et al., 2006; Kaur et al., 2008; Kumar et al., 1994; Kalla et al., 1996; Dogra et al., 2004; Dogra et al., 2005; Ivker et al., 1993</i>
-----------------	---

### **Overwegingen**

De lange termijn veiligheid van methotrexaat bij kinderen met juveniele psoriasis is niet bekend. Bij kinderen met juveniele idiopathische artritis wordt dit middel echter al decennia gebruikt zonder ernstige bijwerkingen en wordt dan ook als een veilige behandeling beschouwd (Lovell, 2008).

### **Aanbevelingen**

Methotrexaat wordt aanbevolen als eerste keuze systemische behandeling voor kinderen met matige tot ernstige plaque psoriasis. Doseringen liggen tussen de 0,2 en 0,4 mg/kg/week. Foliuimzuur 5 mg 24 uur na inname. Methotrexaat dient niet ingenomen te worden met melkproducten; dit vermindert de werking.

## *Biologics*

### **Effectiviteit**

In de literatuur werden 11 publicaties over de behandeling met biologics bij kinderen met psoriasis gevonden. Er waren één gerandomiseerde dubbelblinde trial (Paller, 2008), twee case-series (Papoutsaki, 2006; Kress, 2006; Hawrot, 2006) en zeven case-reports (Hoang, 2007; Pereira, 2006; Fabrizi, 2007; Farnsworth, 2005; Menter, 2004; Safa, 2007). Twee case-reports beschreven twee behandelingen; infliximab en etanercept (Hawrot, 2006; Pereira, 2006). In een van deze werd de



behandelperiode met etanercept geëxcludeerd omdat er geen duidelijke uitkomstmaat gegeven werd (Pereira, 2006). Eén studie werd geëxcludeerd vanwege een combinatie behandeling (Hawrot, 2006). Een recent uitgevoerde placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde en dubbelblinde trial (Paller, 2008) (mate van bewijs A2), behandelde 211 kinderen (4-17 jaar) met plaque psoriasis met een wekelijkse subcutane injecties met 0,8 mg/kg etanercept (maximum 50 mg). De kinderen werden gerandomiseerd voor behandeling of placebo in de eerste 12 weken, vervolgens werden ze geïnccludeerd in een 24 weekse open-label trial. Voor het derde deel van de studie werden patiënten wederom gerandomiseerd voor placebo of etanercept om de effecten van staking en herbehandeling te onderzoeken. Op week 12 bereikte 27% van de met etanercept behandelde patiënten een PASI 90, vergeleken met 7% van de patiënten behandeld met placebo. PASI 75 werd bereikt door 57% van de patiënten behandeld met etanercept vergeleken met 11% van de met placebo behandelde patiënten.

Er werden zes andere artikelen (mate van bewijs C en D) over etanercept en de behandeling van kinderpsoriasis gevonden (Papoutsaki, 2006; Kress, 2006; Hoang, 2007; Fabrizi, 2007; Farnsworth, 2005; Safa 2007). In deze studies was de dosering 0,4 mg/kg of 25 mg tweemaal per week met een behandelduur van drie tot 31 maanden. De leeftijd varieerde van zes tot 16 jaar. Een patiënt (n=1) met plaque psoriasis liet geen verbetering zien na acht maanden behandeling (Farnsworth, 2005). Drie patiënten hadden een aanmerkelijke verbetering van de laesies (n=4 en n=1), (Papoutsaki, 2006; Safa, 2007) terwijl acht patiënten een complete remissie bereikten (totaal n=16) (Papoutsaki, 2006; Hawrot, 2006; Hoang, 2007; Pereira, 2006; Fabrizi, 2007).

Vier case-reports beschreven een behandeling met infliximab voor kinderpsoriasis (leeftijd 3 tot 16 jaar) (Pereira, 2006; Farnsworth, 2005; Menter, 2004; Safa, 2007; Weishaupt, 2007). Infliximab infusies werden gegeven in een dosering van 3,3 tot 5 mg/kg. De infusies werden toegediend in week 0, 2, 6 en elke acht weken daarna. De behandelduur varieerde van maar één infusie tot tien maanden behandeling. De fenotypes van de patiënten waren pustuleuze psoriasis en plaque psoriasis, welke beide goed reageerden op de behandeling. De patiënt die tien maanden werd behandeld moest uiteindelijk staken met de behandeling, omdat het effect op de lange termijn niet aanhield (Pereira, 2006).

### Bijwerkingen

Bijwerkingen werden beschreven in de etanercept studie (Paller, 2008) gedurende het open-label gedeelte: vier ernstige bijwerkingen werden gemeld, waaronder drie infectieuze (twee gastro-enteritis en een pneumonie) en een verwijdering van een ovariumcyste. Een ernstige schimmelinfectie werd beschreven in een andere studie met etanercept (Hoang, 2007). Milde reacties op de injectieplaats werden ook gezien bij etanercept (Kress, 2006). In acht studies over infliximab en etanercept werden er geen therapie gerelateerde bijwerkingen beschreven (Papoutsaki, 2006; Pereira, 2006; Fabrizi, 2007; Farnsworth, 2005; Menter, 2004; Safa, 2007; Weishaupt, 2007).

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Etanercept is een effectieve biological voor de behandeling van plaque psoriasis bij kinderen. De dosering bedroeg 0,8 mg/kg/week. Korte termijn bijwerkingen zijn meestal infectieus van aard.  <i>A2 Paller et al., 2008</i>
-----------------	--

<b>Geen conclusie mogelijk</b>	Infliximab lijkt een effectieve behandeling te zijn om inductie van remissie te verkrijgen. Echter een duidelijke conclusie kan niet worden getrokken op basis van vier patiënten.  <i>D Pereira et al., 2006; Farnsworth et al., 2005; Menter et al., 2004; Weishaupt et al., 2007</i>
--------------------------------	---

### Overwegingen

De lange termijn bijwerkingen van biologics zijn onvoldoende bekend. Het is nog onduidelijk of psoriasis patiënten die behandeld worden met biologics een verhoogd risico op lymfomen of huidkanker hebben (zie ook de uitgebreide discussie onder het hoofdstuk biologics). Bij kinderen met

juvenile idiopathische arthritis werd de veiligheid en effectiviteit van etanercept beschreven gedurende acht jaar continue behandeling. De auteurs beschreven geen toename in ernstige bijwerkingen in deze acht jaar (Lovell, 2008).

### Aanbevelingen

Gezien de onduidelijkheid over de langetermijn veiligheid van biologics dienen deze met veel voorzichtigheid te worden toegediend bij kinderen met matige tot ernstige psoriasis. Etanercept wordt aanbevolen als lokale behandelingen, waaronder ook ditranol, maar ook UVB (bij oudere kinderen) en methotrexaat ontoereikend waren, of als ze gecontraïndiceerd zijn of niet worden getolereerd.

Om de langetermijn veiligheid te kunnen evalueren, acht de werkgroep het noodzakelijk dat alle kinderen die met etanercept worden behandeld, worden opgenomen in een (nationaal) register.

### Andere lokale en systemische therapieën

#### Effectiviteit

De uitgebreide zoekactie in de literatuur leverde ook studies over Chinese medicatie (Lin, 2006), excimer laser (Pahlajani, 2005), tazaroteen (Diluvio, 2007), wratizolin (Michalowski, 1983), fumaarzuur (Gunther, 2004), dapsone (Juanqin, 1998; Yu, 2001) en prednison (Fernandes, 2000; Tsuge, 1995) op. Omdat geen van deze behandelingen meer dan eenmaal als monotherapie werden beschreven, werden deze studies geëxcludeerd.

Tonsillectomie als behandeling voor juvenile psoriasis werd tweemaal in de literatuur beschreven. Beide artikelen werden geëxcludeerd omdat er geen duidelijke uitkomstmaat voorhanden was (McMillin, 1999; Hone, 1996). Het gebruik van colchicine werd beschreven bij twee kinderen (Wahba, 1980; Zachariae, 1982): Eén had een pustuleuze psoriasis (12 jaar), (Paller, 2008) de ander zowel guttata en plaque psoriasis (4 jaar) (Wahba, 1980). Beide artikelen werden geclassificeerd als mate van bewijs C. Het eerste kind kreeg een dosis van 0,25 mg drie maal daags en het tweede kind kreeg 0,5 mg twee maal daags. In beide gevallen was het resultaat uitstekend, na een behandelingsduur van twee maanden.

#### Bijwerkingen

Beide met colchicine behandelde patiënten rapporteerden milde gastro-intestinale symptomen (Hone, 1996; Wahba, 1980).

#### Conclusies

<b>Geen conclusie mogelijk</b>	Er kan geen conclusie worden getrokken. <i>C Lin et al., 2006; Pahlajani et al., 2005; Diluvio et al., 2007; Michalowski et al., 1983; Gunther et al., 2004; Yu et al., 2001; Fernandes-EI et al., 2000; Tsuge et al., 1995; McMillin et al., 1999; Hone et al., 1996; Wahba et al., 1980; Zachariae et al., 1982</i>
--------------------------------	--

#### Overwegingen

-

### Aanbevelingen

Uit de literatuur kan er geen conclusie worden getrokken over de effectiviteit en veiligheid van andere therapieën. Deze therapieën worden niet aanbevolen.

### Referenties

- Ahn SJ, Oh SH, Chang SE, Choi JH, Koh JK. A case of infantile psoriasis with pseudoainhum successfully treated with topical pimecrolimus and low-dose narrowband UVB phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1332-4.
- al-Fouzan AS, Hassab-el-Naby HM, Nanda A. Congenital linear psoriasis; a case report. *Pediatr Dermatol* 1990;7:303-6.
- al-Fouzan AS, Nanda A. UVB phototherapy in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1995;12:66.
- Allen HB, Honig PJ. Scaling scalp diseases in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1983;22:374-7.

- Alli N, Gungor E, Karakayali G, Lenk N, Artuz F. The use of cyclosporin in a child with generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:754-5.
- Al-Shobaili H, Al-Khenaizan S. Childhood generalized pustular psoriasis; successful treatment with isotretinoin. *Pediatr Dermatol* 2007;24:563-4.
- Amichai B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel (pimecrolimus) cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:742-3.
- Berth-Jones J. The use of ciclosporin in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2005;16:258-77.
- Berzel HG. Psoriasis vulgaris; The case of a 5 year old child. *TW-Padiatrie* 1992;5:56-9.
- Beylot C, Puissant A, Bioulac P, Saurat JH, Pringuet R, Doutre MS. Particular clinical features of psoriasis in infants and children. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1979;87:95-7.
- Braun-Falco O, Berthold D, Ruzicka T. [Psoriasis pustulosa generalisata--classification, clinical aspects and therapy. Review and experiences with 18 patients]. *Hautarzt* 1987;38:509-20.
- Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:171-82.
- Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2007;24:76-80.
- Carnero L, Betloch I, Ramon R, Albares MP, Guijarro J, Botella R. Psoriasis in a 5-month-old girl with HIV infection. *Pediatr Dermatol* 2001;18:87-9.
- Cassandra M, Conte E, Cortez B. Childhood pustular psoriasis elicited by the streptococcal antigen; a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2003;20:506-10.
- Choi YJ, Hann SK, Chang SN, Park WH. Infantile psoriasis; successful treatment with topical calcipotriol. *Pediatr Dermatol* 2000;17:242-4.
- Clayton TH, Harrison PV, Nicholls R, Delap M. Topical tacrolimus for facial psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;149:419-20.
- Collin B, Ogboli M, Moss C. Methotrexate therapy in 10 children with severe plaque psoriasis; P-29. *British Journal of Dermatology* 2006;155(Suppl 1):33.
- Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, Hutchinson PE, Klaber MR, Downes N. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1996;135:390-3.
- Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma; does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2008;18:614-27.
- Diluvio L, Campione E, Paterno EJ, Mordenti C, El HM, Chimenti S. Childhood nail psoriasis; a useful treatment with tazarotene 0.05%. *Pediatr Dermatol* 2007;24:332-3.
- Dogra S, Handa S, Kanwar AJ. Methotrexate in severe childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2004;21:283-4.
- Dogra S, Kumaran MS, Handa S, Kanwar AJ. Methotrexate for generalized pustular psoriasis in a 2-year-old child. *Pediatr Dermatol* 2005;22:85-6.
- Ergin S, Ersoy-Evans S, Sahin S, Ozkaya O. Acitretin is a safe treatment option for infantile pustular psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2008;11:1-3.
- Fabrizi G. Calcipotriol and psoriasis in children. *Journal-of-Dermatological-Treatment* 1997;8:221-3.
- Fabrizi G, Guerriero C, Pagliarello C. Etanercept in infants; suberythrodermic, recalcitrant psoriasis in a 22 month-old child successfully treated with etanercept. *Eur J Dermatol* 2007;17:245.
- Farber EM, Nall L. Childhood psoriasis. *Cutis* 1999;64:309-14.
- Farnsworth NN, George SJ, Hsu S. Successful use of infliximab following a failed course of etanercept in a pediatric patient. *Dermatol Online J* 2005;11:11.
- Feicht G. Psoriasis pustulosa in children. *H+G-Zeitschrift-fur-Hautkrankheiten* 1982;57:1694-6.
- Fernandes-EI, Ferreira-CT, Da-Silveira-TR, Cestari-TF. Pustular psoriasis and Crohn's disease; Case report. *Anais-Brasileiros-de-Dermatologia* 2000;75:57-64.
- Ghorpade A. Linear naevoid psoriasis along lines of Blaschko. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:726-7.
- Guerrier CJ, Porter DI. An open assessment of 0.1% dithranol in a 17% urea base ('Psoradrate' 0.1%) in the treatment of psoriasis of children. *Curr Med Res Opin* 1983;8:446-50.
- Guidelines of care for phototherapy and photochemotherapy. American Academy of Dermatology Committee on Guidelines of Care. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:643-8.
- Guill CL, Hoang MP, Carder KR. Primary annular plaque-type psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2005;22:15-8.
- Gunther CH. Successive use of fumaric acid esters for the treatment of psoriasis vulgaris in a 14-year-old patient. *Haut-* 2004;15:28-30.
- Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis; short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-8.

- Hawrot AC, Metry DW, Theos AJ, Levy ML. Etanercept for psoriasis in the pediatric population; experience in nine patients. *Pediatr Dermatol* 2006;23:67-71.
- Herbst RA, Hoch O, Kapp A, Weiss J. Guttate psoriasis triggered by perianal streptococcal dermatitis in a four-year-old boy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:885-7.
- Herz G, Blum G, Yawalkar S. Halobetasol propionate cream by day and halobetasol propionate ointment at night for the treatment of pediatric patients with chronic, localized plaque psoriasis and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1166-9.
- Hoang JK, Burruss J. Localized cutaneous *Cryptococcus albidus* infection in a 14-year-old boy on etanercept therapy. *Pediatr Dermatol* 2007;24:285-8.
- Hone SW, Donnelly MJ, Powell F, Blayney AW. Clearance of recalcitrant psoriasis after tonsillectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996;21:546-7.
- Ivker RA, Grin-Jorgensen CM, Vega VK, Hoss DM, Grant-Kels JM. Infantile generalized pustular psoriasis associated with lytic lesions of the bone. *Pediatr Dermatol* 1993;10:277-82.
- Jager de ME, de Jong EM, M van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis; A systematic literature review. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:1013-30
- Jain VK, Aggarwal K, Jain K, Bansal A. Narrow-band UV-B phototherapy in childhood psoriasis. *Int J Dermatol* 2007;46:320-2.
- Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases. *Pediatr Dermatol* 1998;15:144-6.
- Judge MR, McDonald A, Black MM. Pustular psoriasis in childhood. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:97-9.
- Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:196-9.
- Kalla G, Goyal AM. Juvenile generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1996;13:45-6.
- Karamfilov T, Wollina U. Juvenile generalized pustular psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1998;78:220.
- Kaur I, Dogra S, De D, Kanwar AJ. Systemic methotrexate treatment in childhood psoriasis; further experience in 24 children from India. *Pediatr Dermatol* 2008;25:184-8.
- Kerkhof van de PC. Generalized pustular psoriasis in a child. *Dermatologica* 1985; 170:244-8.
- Kerkhof van der PC. Dithranol treatment in psoriasis; after 75 years, still going strong. *Eur J Dermatol* 1991;1:79-88.
- Kilic SS, Hacimustafaoglu M, Celebi S, Karadeniz A, Ildirim I. Low dose cyclosporin A treatment in generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2001;18:246-8.
- Kim BS, Shin S, Youn JI, Lee YS. Treatment of erythrodermic psoriasis with etretinate. *Annals-of-Dermatology* 1991;3:107-11.
- Kim MK, Ko YH, Yeo UC, Kim YG, Oh HY. Psoriasis and glomerulonephritis. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:295-6.
- Kim HS, Kim GM, Kim SY. Two-stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis; low-dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin/narrowband ultraviolet B phototherapy. *Pediatr Dermatol* 2006;23:306-8.
- Kimball AB, Gold MH, Zib B, Davis MW. Clobetasol propionate emulsion formulation foam 0.05%; review of phase II open-label and phase III randomized controlled trials in steroid-responsive dermatoses in adults and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:448-54.
- Komine M, Tamaki K. An open trial of oral macrolide treatment for psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 2000;27:508-12.
- Kopp T, Karlhofer F, Szeffalusi Z, Schneeberger A, Stingl G, Tanew A. Successful use of acitretin in conjunction with narrowband ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Br J Dermatol* 2004;151:912-6.
- Kress DW. Etanercept therapy improves symptoms and allows tapering of other medications in children and adolescents with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3 Suppl 2):S126-S128.
- Kumar B, Dhar S, Handa S, Kaur I. Methotrexate in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1994;11:271-3.
- Law LK, Lau CY, Pang CP, Lam WY, Sweetman L, Fok TF, et al. An unusual case of multiple carboxylase deficiency presenting as generalized pustular psoriasis in a Chinese boy. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:106-7.
- Li SP, Tang WY, Lam WY, Wong SN. Renal failure and cholestatic jaundice as unusual complications of childhood pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;143:1292-6.
- Liao PB, Rubinson R, Howard R, Sanchez G, Frieden IJ. Annular pustular psoriasis--most common form of pustular psoriasis in children; report of three cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2002;19:19-25.
- Lin YK, Yen HR, Wong WR, Yang SH, Pang JH. Successful treatment of pediatric psoriasis with Indigo naturalis composite ointment. *Pediatr Dermatol* 2006;23:507-10.

- Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1496-504.
- Mahe E, Bodemer C, Pruszkowski A, Teillac-Hamel D, de PY. Cyclosporine in childhood psoriasis. *Arch Dermatol* 2001;137:1532-3.
- Maly J. Generalized pustular psoriasis. *H+G-Zeitschrift-fur-Hautkrankheiten* 1994;69:549-50.
- Mansouri P, Farshi S. Pimecrolimus 1 percent cream in the treatment of psoriasis in a child. *Dermatol Online J* 2006;12:7.
- Mazzatenta C, Martini P, Luti L, Domenici R. Diffuse sterile pustular eruption with changing clinical features in a 2-year old. *Pediatr Dermatol* 2005;22:250-3.
- McAleer P, Chu P, White SM, Don PC, Bamji M, Weinberg JM. Psoriasis associated with human immunodeficiency virus in an infant. *Pediatr Dermatol* 1999;16:144-5.
- McMillin BD, Maddern BR, Graham WR. A role for tonsillectomy in the treatment of psoriasis? *Ear Nose Throat J* 1999;78:155-8.
- Menter MA, Cush JM. Successful treatment of pediatric psoriasis with infliximab. *Pediatr Dermatol* 2004;21:87-8.
- Michalowski R, Olejnicka Z, Kozak S, Urban J. Studies on the therapeutic effect of Wratizolin in selected dermatoses. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz )* 1983;31:649-54.
- Niehues T, Horneff G, Michels H, Hock MS, Schuchmann L. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases; a consensus statement of the Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR) and Pediatric Rheumatology Austria. *Rheumatol Int* 2005;25:169-78.
- Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchik B, Toole J, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:203-8.
- Owen CM, Chalmers RJ, O'Sullivan T, Griffiths CE. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001976.
- Pacifico L. Acute guttate psoriasis after streptococcal scarlet fever [2]. *Pediatric-Dermatology* 1993;10:388-9.
- Pahlajani N, Katz BJ, Lozano AM, Murphy F, Gottlieb A. Comparison of the efficacy and safety of the 308 nm excimer laser for the treatment of localized psoriasis in adults and in children; a pilot study. *Pediatr Dermatol* 2005;22:161-5.
- Paik JH, Park PS, Choi YJ, Sung HS. Juvenile generalized pustular psoriasis treated with etretinate and methotrexate. *Korean-Journal-of-Dermatology* 1989;27:64-8.
- Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008 17;358:241-51.
- Papoutsaki M, Costanzo A, Massotta A, Gramiccia T, Soda R, Chimenti S. Etanercept for the treatment of severe childhood psoriasis. *Br J Dermatol* 2006;154:181-3.
- Park SB, Suh DH, Youn JI. A pilot study to assess the safety and efficacy of topical calcipotriol treatment in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1999;16:321-5.
- Pasic A, Ceovic R, Lipozencic J, Husar K, Susic SM, Skerlev M, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2003;20:71-7.
- Patrizi A, Costa AM, Fiorillo L, Neri I. Perianal streptococcal dermatitis associated with guttate psoriasis and/or balanoposthitis; a study of five cases. *Pediatr Dermatol* 1994;11:168-71.
- Patrizi A, Bardazzi F, Neri I, Fanti PA. Psoriasiform acral dermatitis; a peculiar clinical presentation of psoriasis in children. *Pediatr Dermatol* 1999;16:439-43.
- Patrizi A, Neri I, Rizzoli L, Varotti C. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1999;79:477.
- Pavicic Z, Kmet-Vizitin P, Kansky A. Etretinate in treating juvenile generalized pustular psoriasis. In: Farber EM, Cox AJ, editors. *Proceedings of the 4th international symposium on psoriasis*, Stanford University. Stanford; University Press; 1986. p. 467.
- Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Antunes H, Basto AS. Anti-TNF-alpha therapy in childhood pustular psoriasis. *Dermatology* 2006;213:350-2.
- Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Sousa-Basto A. Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:651-6.
- Perez A. Calcitriol cream shows promise for psoriasis in children. *American-Family-Physician* 1994;50:1068.
- Perez A, Chen TC, Turner A, Holick MF. Pilot study of topical calcitriol (1, 25-dihydroxyvitamin D3) for treating psoriasis in children. *Arch Dermatol* 1995;131:961-2.
- Perrett CM, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Cyclosporin in childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14:113-8.

- Pouessel G. Childhood pustular psoriasis associated with panton-valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus*. *Pediatric-Dermatology* 2007;24:401-4.
- Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003;88:197-200.
- Rattet JP, Headley JL, Barr RJ. Diaper dermatitis with psoriasiform ID eruption. *Int J Dermatol* 1981;20:122-5.
- Rawal RC. Naevoid psoriasis? Unilateral psoriasis? [15]. *International-Journal-of-Dermatology* 2006;45:1001-2.
- Raynaud F, Gerbaud P, Evain-Brion D. Beneficial effect of a combination of retinoids and long-acting theophylline in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1994;131:740-1.
- Rhee van der HJ, van Gelderen HH, Polano MK. Is the use of Ro 10-9359 (Tigason) in children justified? *Acta Derm Venereol* 1980;60:274-5.
- Rosenberg EW, Noah PW, Zanolli MD, Skinner RB, Jr, Bond MJ, Crutcher N. Use of rifampin with penicillin and erythromycin in the treatment of psoriasis. Preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 1986;14(5 Pt 1):761-4.
- Rosinska D, Wolska H, Jablonska S, Konca I. Etretnate in severe psoriasis of children. *Pediatr Dermatol* 1988;5:266-72.
- Safa G, Loppin M, Bousser AM, Barbarot S. Etanercept in a 7-year-old boy with severe and recalcitrant psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(2 Suppl):S19-S20.
- Saggese G, Federico G, Battini R. Topical application of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) is an effective and reliable therapy to cure skin lesions in psoriatic children. *Eur J Pediatr* 1993;152:389-92.
- Salleras M, Sanchez-Regana M, Umberto P. Congenital erythrodermic psoriasis; case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 1995;12:231-4.
- Saraswat A. Unilateral Linear Psoriasis with Palmoplantar, Nail, and Scalp Involvement. *Pediatric-Dermatology* 2004;21:70-3.
- Schubert B, Seitz CS, Brocker EB, Hamm H. Exanthematous infantile psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:680-2.
- Shelnitz LS, Esterly NB, Honig PJ. Etretnate therapy for generalized pustular psoriasis in children. *Arch Dermatol* 1987;123:230-3.
- Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:713-6.
- Stepanova A. Psoriasis in a patient with congenital lamellar ichthyosis. *Hautarzt-* 2001;52:722-5.
- Stern RS, Nichols KT. Therapy with orally administered methoxsalen and ultraviolet A radiation during childhood increases the risk of basal cell carcinoma. The PUVA Follow-up Study. *J Pediatr* 1996;129:915-7.
- Tay YK, Morelli JG, Weston WL. Experience with UVB phototherapy in children. *Pediatr Dermatol* 1996;13:406-9.
- Thappa DM, Laxmisha C. Suit PUVA as an effective and safe modality of treatment in guttate psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1146-7.
- Torchia D, Terranova M, Fabbri P. Photosensitive psoriasis in a vitiligo patient. *J Dermatol* 2006;33:880-3.
- Travis LB, Silverberg NB. Psoriasis in infancy; therapy with calcipotriene ointment. *Cutis* 2001;68:341-4.
- Tsuge I, Fujii H, Andou Y, Katayama I, Kajita M, Haga Y, et al. A case of infantile febrile psoriasiform dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1995;12:28-34.
- Vincent F, Ross JB, Dalton M, Wort AJ. A therapeutic trial of the use of penicillin V or erythromycin with or without rifampin in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:458-61.
- Wahba A, Cohen H. Therapeutic trials with oral colchicine in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1980;60:515-20.
- Watabe H. Childhood psoriasis associated with Turner syndrome [1]. *Journal-of-Dermatology* 2006;33:896-8.
- Watanabe M, Tabata N, Tagami H. Explosive diaper pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2002;19:564-5.
- Weishaupt C, Metze D, Luger TA, Stander S. Treatment of pustular psoriasis with infliximab. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:397-9.
- Wilson JK, Al-Suwaidan SN, Krowchuk D, Feldman SR. Treatment of psoriasis in children; is there a role for antibiotic therapy and tonsillectomy? *Pediatr Dermatol* 2003;20:11-5.
- Wollina U, Funfstuck V. Juvenile generalized circinate pustular psoriasis treated with oral cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 2001;11:117-9.
- Xiao T, Li B, He CD, Chen HD. Juvenile generalized pustular psoriasis. *J Dermatol* 2007;34:573-6.

- Yu HJ, Park JW, Park JM, Hwang DK, Park YW. A case of childhood generalized pustular psoriasis treated with dapsone. *J Dermatol* 2001;28:316-9.
- Zachariae H, Kragballe K, Herlin T. Colchicine in generalized pustular psoriasis; clinical response and antibody-dependent cytotoxicity by monocytes and neutrophils. *Arch Dermatol Res* 1982;274:327-33.
- Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis in childhood. Report of thirteen cases. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:186-94.
- Zvulunov A, Anisfeld A, Metzker A. Efficacy of short-contact therapy with dithranol in childhood psoriasis. *Int J Dermatol* 1994;33:808-10.

## HET PATIËNTENPERSPECTIEF

**Dr. J. de Korte, Drs. O.D. van Cranenburgh**

### *Kwaliteit van leven, behandelvoorkeur en behandeltevredenheid*

Bij chronische (huid-)ziekten wordt toenemend waarde gehecht aan de ervaringen en meningen van patiënten ten aanzien van hun gezondheidstoestand en de behandeling van hun huidziekte. Dit patiëntenperspectief wordt meestal vastgesteld door middel van vragenlijstonderzoek naar specifieke aspecten van gezondheidstoestand en behandeling. Voorbeelden van deze aspecten, die in de internationale vakliteratuur ook wel “patient reported outcomes” worden genoemd, zijn: ziekte-ernst, kwaliteit van leven, veiligheid, kosten-baten, therapietrouw, behandelvoorkeur en behandeltevredenheid.

In de richtlijn “Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis” van 2003 (update 2005, aanvulling 2009) werd in de bijlagen enige aandacht besteed aan drie van deze aspecten: behandelvoorkeur, behandeltevredenheid en kwaliteit van leven:

1. Bij het opstellen van een matrix voor het maken van een keuze tussen verschillende behandelingen werd gewezen op het belang van de tevredenheid over een specifieke behandeling en werd “ongemak patiënt” in deze matrix opgenomen.
2. Op basis van een kleinschalig vragenlijstonderzoek onder patiënten met psoriasis werd geconstateerd dat de voorkeur van patiënten voor een specifieke behandeling vooral bepaald wordt door effectiviteit, veiligheid en gebruiksgemak. Veel patiënten rapporteerden dat kwaliteit van leven een grote rol speelt bij de keuze voor een behandeling en dat deze behandeling niet teveel dient in te grijpen in het dagelijks leven.
3. Bij de indicatiestelling voor een biological werd gesteld dat patiënten in uitzonderlijke situaties bij een wat minder ernstige psoriasis in aanmerking kunnen komen voor een biological, namelijk wanneer sprake is van een zeer aanmerkelijk verlies kwaliteit van leven (Skindex-29  $\geq$  35, in combinatie met PASI  $\geq$  8).
4. In de bijlage over dagbehandeling werd gewezen op de hoge mate van tevredenheid van patiënten over deze behandeling. Ook werd gesteld dat de patiëntgerichte behandeling en begeleiding in een dagbehandelingscentrum tot doel heeft de ernst van de psoriasis te verminderen en daarmee de kwaliteit van leven van de patiënt te verbeteren.

Ook in de huidige richtlijn wordt het belang van behandelvoorkeur, behandeltevredenheid en kwaliteit van leven onderkend. Sterker nog, in deze richtlijn heeft dit een veel zwaarder accent gekregen:

1. Op het gebied van kwaliteit van leven - het lichamelijk, psychisch en sociaal functioneren en welbevinden van patiënten - werd in de inleiding tot de richtlijn gewezen op de grote, negatieve invloed van psoriasis. Ook bij de bespreking van de dermatologische behandelingen werd deze negatieve invloed benadrukt. Bijvoorbeeld door er op te wijzen dat jeuk, pijn en de sociale zichtbaarheid van de laesies de kwaliteit van leven van patiënten negatief beïnvloeden. Ook werd op verschillende plaatsen aanbevolen zich voorafgaande en tijdens de behandeling rekenschap te geven van deze zo nodig vast te stellen met behulp van een vragenlijst, de DLQI of de Skindex. Tenslotte werd in deze richtlijn gerefereerd aan een aantal studies, vooral studies naar de effectiviteit van biologics, waarin kwaliteit van leven een van de uitkomstmaten was.
2. In vervolg op het voor de voorgaande richtlijn gehouden kleinschalig vragenlijstonderzoek onder patiënten met psoriasis werd voor de huidige richtlijn een uitgebreid onderzoek uitgevoerd naar behandeltevredenheid. Hierover wordt onderstaand verslag gedaan.



## Uitgangsvragen

- Hoe tevreden zijn psoriasis patiënten met hun voorgaande dermatologische behandeling?
- Hoe tevreden zijn patiënten met hun huidige behandeling: a) over het geheel genomen (generieke tevredenheid) en b) met betrekking tot effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak en informatieverstopping (specifieke tevredenheid)?
- Hoe belangrijk vinden patiënten effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak, informatieverstopping, arts-patiënt relatie en organisatie van de behandeling?

## 1. Inleiding

Naast het min of meer objectief vaststellen van de effectiviteit en veiligheid van een behandeling wordt bij chronische huidziekten toenemend waarde gehecht aan de ervaringen en meningen van patiënten ten aanzien van hun gezondheidstoestand en de behandeling van hun huidziekte. Dit patiëntenperspectief wordt vastgesteld aan de hand van specifieke “patient reported outcomes”. Om inzicht te verkrijgen in behandeltevredenheid bij psoriasis heeft de werkgroep een vragenlijstsonderzoek onder patiënten uitgevoerd. Dit vragenlijstsonderzoek werd mede aan de hand van een literatuuronderzoek en een focusgroep bijeenkomst met patiënten ontwikkeld. Het volledige onderzoek werd beschreven in een onderzoeksrapport, waarvan onderstaand een korte samenvatting wordt gegeven.

### 1. 1 Samenvatting literatuuronderzoek en focusgroep

Lecluse et al.(2009) voerden een systematische review uit naar voorkeuren van psoriasispatiënten voor systemische en foto(chemische) therapie, inclusief biologics. In aanvulling hierop werd door dhr. H. de Beer (2009), senior adviseur Orde der Medisch Specialist, een search uitgevoerd op basis van de door Lecluse et al. (2009) beschreven zoekstrategie. Hieruit werd geconcludeerd dat er vooralsnog weinig internationaal onderzoek beschikbaar is op basis waarvan uitspraken gedaan kunnen worden over behandeltevredenheid met betrekking tot diverse therapieën. De studies die zijn verricht zijn heterogeen wat betreft de opzet, de patiëntenpopulatie, de uitkomstparameters en de behandelingen en hadden methodologische tekortkomingen - bijvoorbeeld het gebruik van een niet-gevalideerde en/of eendimensionale vragenlijst.

Uit een in het jaar 2000 gehouden vragenlijstsonderzoek onder psoriasis patiënten, in het kader van de eerste Nederlandse *evidence-based* richtlijn (NVDV en CBO, 2005), kwam naar voren dat naast effectiviteit ook een aantal andere domeinen van belang zijn bij de keuze voor een behandeling: veiligheid, gebruiksgemak en impact op het dagelijks leven.

Aangezien het literatuuronderzoek weinig aanknopingspunten bood voor uitspraken over behandeltevredenheid werd een focusgroep met patiënten (N=9) georganiseerd. Er werd geïnventariseerd welke aspecten van de behandeling bepaalden of patiënten tevreden waren, in welke domeinen deze aspecten ingedeeld konden worden, hoe belangrijk patiënten elk domein vonden, wanneer overgegaan zou moeten worden op een systemische behandeling en welke criteria hierbij van belang zijn.

Gezien de uitgebreidheid van het verkregen overzicht van onderdelen of aspecten van de behandeling die bepaalden of patiënten tevreden waren, is dit hier niet opgenomen maar terug te vinden in het onderzoeksrapport. De domeinen waarin de genoemde onderdelen of aspecten ingedeeld konden worden, waren: effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak, arts-patiënt relatie, informatieverstopping en organisatie van de behandeling. Het belang dat patiënten toekenden aan elk van de domeinen resulteerde in de volgende volgorde van relatief belang (van groot naar klein): 1) effectiviteit, 2) arts-patiënt relatie, 3) veiligheid, 4) gebruiksgemak, 5) informatieverstopping en 6) organisatie van de

behandeling. Met betrekking tot de overgang op een systemische behandeling waren patiënten van mening dat de last zoals ervaren door de patiënt en niet de ernst volgens de PASI maatgevend zou moeten zijn. De voorwaarden waaraan voldaan moet worden alvorens voor een systemische behandeling in aanmerking te komen zouden hierbij versoepeld dienen te worden.

Om de resultaten van de focusgroep in een grotere groep van patiënten te kunnen toetsen werd een landelijk vragenlijstonderzoek opgezet.

## **1.2 Doelen vragenlijstonderzoek behandeltevredenheid**

1. Het vaststellen van de mate van tevredenheid van psoriasis patiënten met hun voorgaande dermatologische behandelingen.
2. Het vaststellen van de mate van tevredenheid van psoriasis patiënten met betrekking tot hun huidige dermatologische behandeling: a) generieke tevredenheid, en b) specifieke tevredenheid met betrekking tot de domeinen effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak en informatieverschaffing.
3. Het vaststellen van het relatieve belang dat patiënten hechten aan effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak, informatieverschaffing, arts-patiënt relatie en organisatie van de behandeling.

## **2 Methode van onderzoek**

### **2.1 Populatie**

Het onderzoek werd uitgevoerd onder patiënten van de Psoriasis Vereniging Nederland (PVN) en de Psoriasis Federatie Nederland (PFN). Als inclusiecriteria golden 1) diagnose psoriasis, 2) 18 jaar of ouder, 3) ervaring met de medicamenteuze- en/of lichtbehandeling van psoriasis. Patiënten werden uitgenodigd tot het beantwoorden van een web-based vragenlijst op de site van de NVDV.

### **2.2 Vragenlijst**

Uit literatuuronderzoek bleek dat geen geschikte psoriasis-specifieke vragenlijst beschikbaar was. Mede gelet op specifieke doelen van het onderhavige vragenlijstonderzoek werd gekozen voor het ontwikkelen van een studiespecifieke vragenlijst. Bij de ontwikkeling van deze studiespecifieke vragenlijst werd rekening gehouden met:

1. De resultaten van voornoemd literatuuronderzoek en de focusgroep met patiënten;
2. Het vragenlijstonderzoek in het kader van de eerste Nederlandse *evidence-based* richtlijn (NVDV en CBO, 2005) naar specifieke punten die patiënten met psoriasis belangrijk vinden bij de keuze van een behandeling;
3. Het belang van het specificeren van domeinen van behandeltevredenheid, zoals ook voorkomend in generieke vragenlijsten als de “Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication” (TSQM) (Atkinson, 2004) en de “Treatment with Satisfaction Medicines Questionnaire” (SATMED-Q) (Ruiz, 2008).

De op basis hiervan ontwikkelde vragenlijst omvat 27 overwegend meerkeuze vragen en bestaat uit de volgende onderdelen: 1) vragen met betrekking tot patiëntgegevens, ziekteduur en ziekte-ernst, behandelingen in het verleden en huidige behandelingen, 2) vragen over generieke en specifieke tevredenheid met behandelingen. De vragen met betrekking tot tevredenheid werden beantwoord op een vijfpuntsschaal, met als labels voor de schaaluiteinden: 1= helemaal niet tevreden en 5=zeer tevreden. Ook werd, na toelichting over de specifieke domeinen van behandeltevredenheid (effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak, arts-patiënt contact, informatieverschaffing en organisatie van de behandeling), gevraagd aan te geven hoe belangrijk deze domeinen werden gevonden door een totaal aantal van 10 punten te verdelen over de domeinen. In overeenstemming met de richtlijn psoriasis worden in de vragenlijst drie typen behandeling onderscheiden (lokale, licht- en systemische behandeling, incl. biologics), met daarbinnen de specifieke behandelingen.

### 2.3 Data-analyse

Data werden automatisch opgeslagen in een Excel-bestand. Dit bestand werd geïmporteerd in SPSS 16.0. Na controle op inclusiecriteria en correctie voor dubbele afnames werden descriptieve analyses, overwegend frequenties, uitgevoerd.

Omdat een aanzienlijk deel van de patiënten behandeld werd met een combinatie van twee of drie verschillende typen van behandeling, werd per patiënt de “hoofdbehandeling” vastgesteld. Hierbij werd aangenomen dat bij een patiënt die een systemische behandeling in combinatie met een andere behandeling heeft, de systemische behandeling de “hoofdbehandeling” is. Bij een patiënt die lichtbehandeling in combinatie met een lokale behandeling heeft, de lichtbehandeling de “hoofdbehandeling” is. Alle monobehandelingen werden aangemerkt als “hoofdbehandeling”. Er werd aangenomen dat de tevredenheid met de huidige behandeling bepaald wordt door de “hoofdbehandeling”.

Gezien de doelstelling van het onderzoek werd de data-analyse van tevredenheid-scores gericht op patiënten die tevreden of ontevreden waren. Op basis van in de literatuur beschikbare gegevens en advisering van de afdeling Medische Psychologie van het Academisch Medisch Centrum werd de groep “Tevreden” gedefinieerd als de groep van patiënten met de scores 4 en 5 en werd de groep “Ontevreden” gedefinieerd als de groep van patiënten met score 1, m.a.w. patiënten die zeer duidelijk ontevreden waren. Zodoende werden de scores 2 en 3 niet betrokken in deze analyse. Om de leesbaarheid van de resultaten van het onderzoek te vergemakkelijken werd besloten de gegevens van de groepen Tevreden en Ontevreden te presenteren in percentages.

Om deze percentages te interpreteren werd vervolgens een norm gesteld. Bij afwezigheid van een algemeen aanvaarde norm, een reeds eerder gehanteerde norm bij deze doelgroep en/of bij vergelijkbaar onderzoek, werden voorlopige, tentatieve normscores vastgesteld. Deze zijn deels afgeleid van beschikbare literatuur, en deels vastgesteld op basis van redelijkheid en haalbaarheid (Hendriks, 2001) en advisering vanuit voornoemde afdeling Medische Psychologie van het AMC.

De tentatieve normscores werden gesteld op 67% voor de groep Tevreden en op 5% voor de groep Ontevreden, dat wil zeggen: het percentage patiënten dat Tevreden scoort dient *minimaal* 67% te zijn, het percentage patiënten dat Ontevreden scoort dient *maximaal* 5% te zijn. Anders gezegd betekent dit dat minimaal twee op de drie patiënten tevreden dient te zijn en dat maximaal één op de twintig patiënten duidelijk ontevreden dient te zijn.

De werkgroep beschouwt deze normscores vooralsnog als relatief “streng”. Voorzichtigheid bij de interpretatie van de resultaten is dus geboden. Tegelijkertijd nodigen ze in al hun voorlopigheid uit tot nadere onderbouwing en tot nader overleg over redelijkheid en haalbaarheid.

### 3. Resultaten vragenlijstonderzoek

#### 3.1 Patiëntenpopulatie

Van het totaal aantal aangeschreven patiënten (N=4870) voldeden 81 patiënten niet aan de inclusiecriteria of waren niet in staat de vragenlijst te beantwoorden. In totaal konden 2070 patiënten worden geïncludeerd (respons rate: 56%).

Tabel 1: Demografische en klinische gegevens

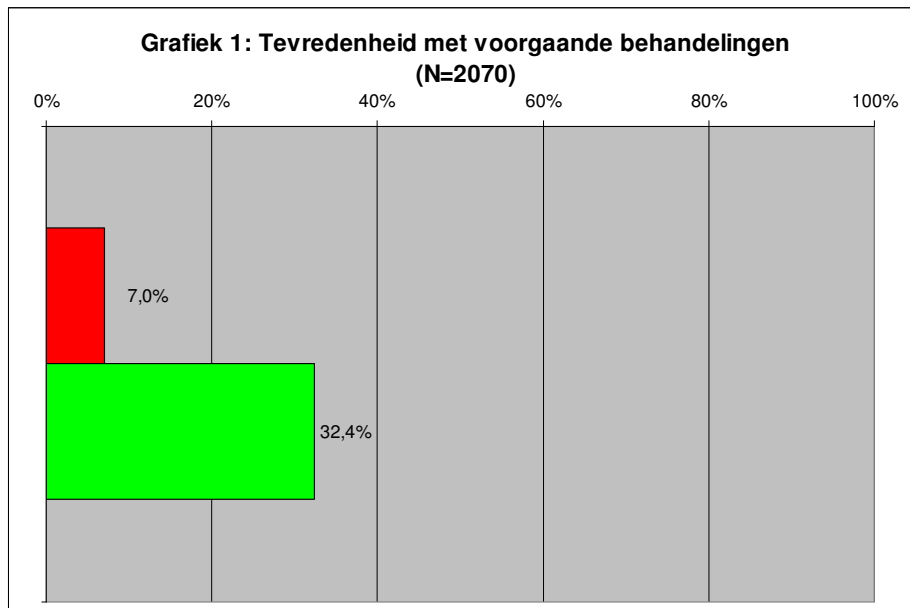
Aantal respondenten	2070 50,7% Mannen 49,3% Vrouwen
Gemiddelde leeftijd (sd)	56,3 jaar (12,1)
Type psoriasis§	65,3% psoriasis vulgaris 30,4 % arthritis psoriatica 2,8% psoriasis guttata 6,9% psoriasis inversa 17,2% type niet bekend 3,0% ander type
Ernst psoriasis	24,9% niet ernstig 26,2% licht 34,2% matig 12,4% ernstig 2,3% zeer ernstig
Gemiddelde duur psoriasis (sd)	29,1 jaar (15,5)
Behandeling in het verleden§	97,3% Lokaal 77,6% Licht 36,4% Systemisch 20,2% Anders#
Op dit moment onder behandeling	62,5% Waarbinnen 74,5% bij een dermatoloog
Huidige "hoofdbehandeling"	49,8% Systemisch 43,1% Lokaal 5,5% Licht 1,1% Anders 0,5% Onbekend
Gemiddelde duur van de huidige behandeling (sd)	6,1 jaar (8,8)

§ Meerdere antwoorden mogelijk

# o.a. homeopathische behandeling, acupunctuur.

### 3.2. Voorgaande behandelingen: generieke tevredenheid

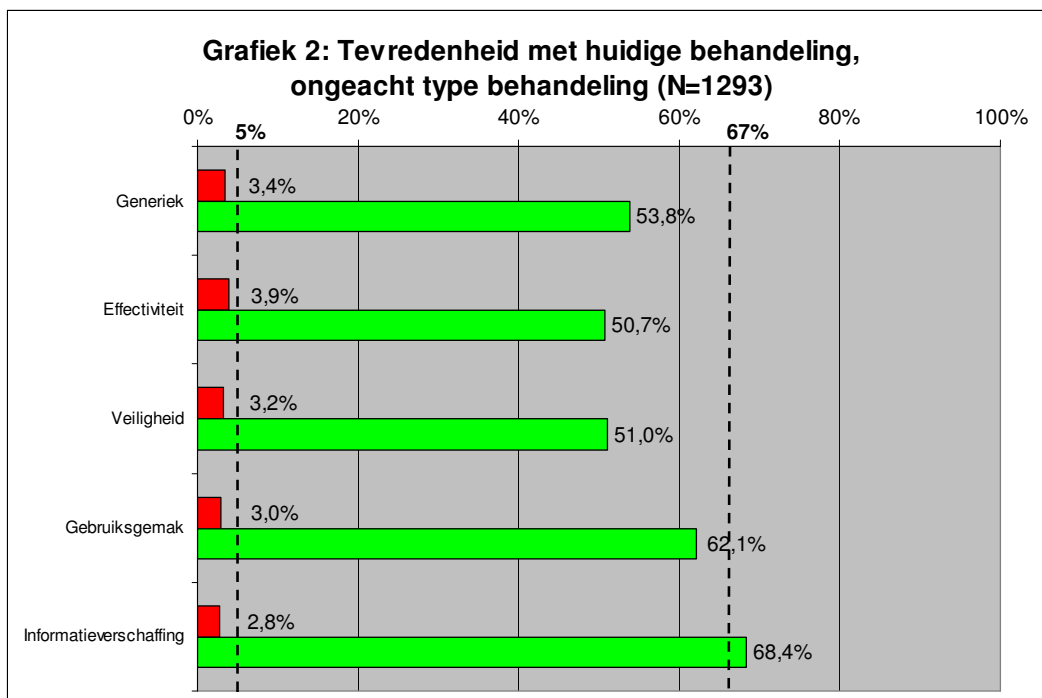
In Grafiek 1 is de mate van *ontevredenheid* (rood) en de mate van *tevredenheid* (groen) met voorgaande behandelingen getoond.



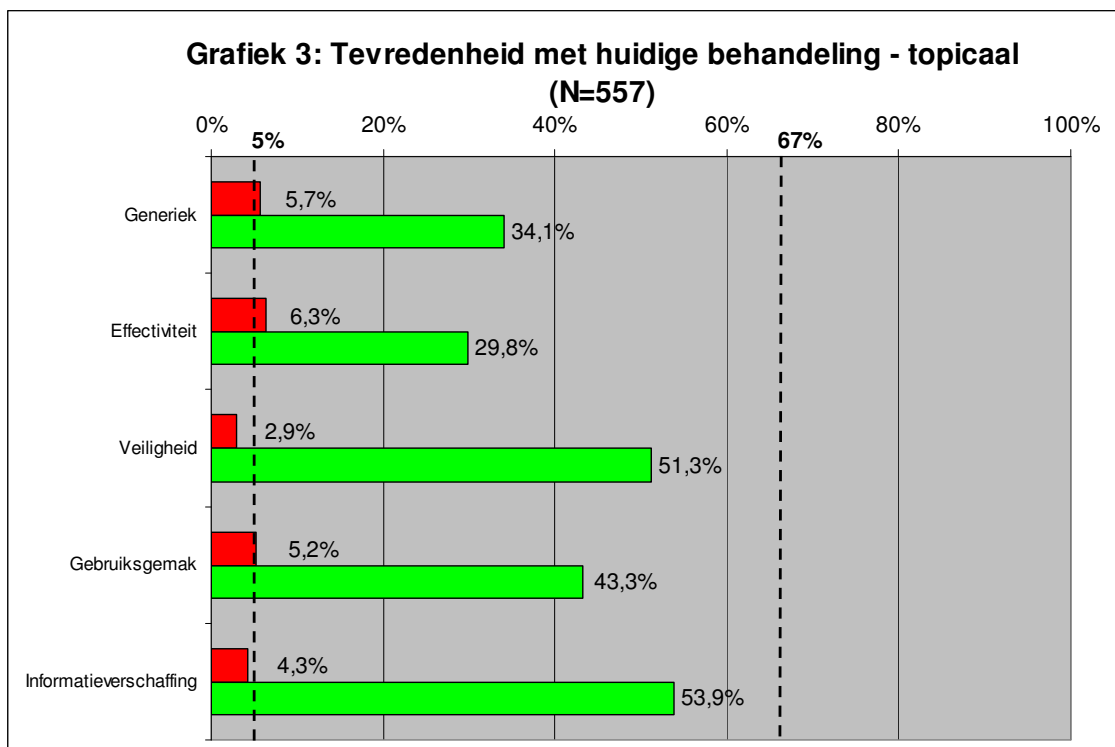
### 3.3. Huidige behandelingen: generieke en specifieke tevredenheid

#### *Generieke tevredenheid met huidige behandeling*

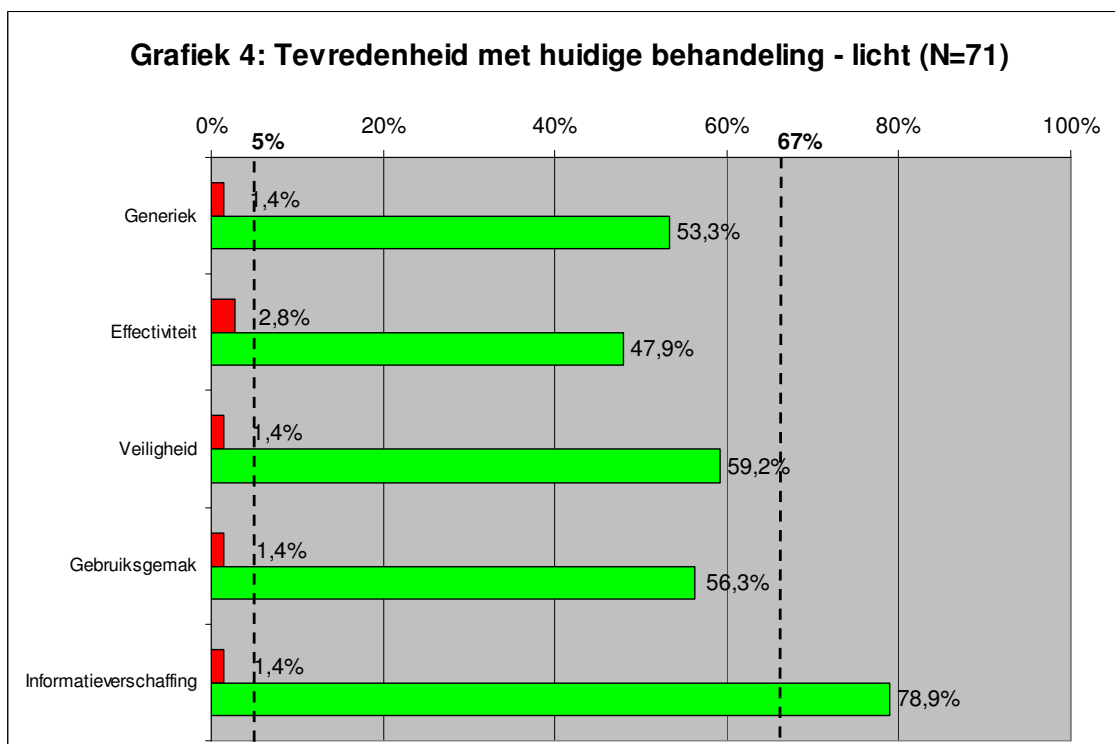
De mate van *generieke ontevredenheid* over de huidige behandeling, ongeacht type behandeling, is binnen de norm, de mate van *generieke tevredenheid* niet (Grafiek 2).



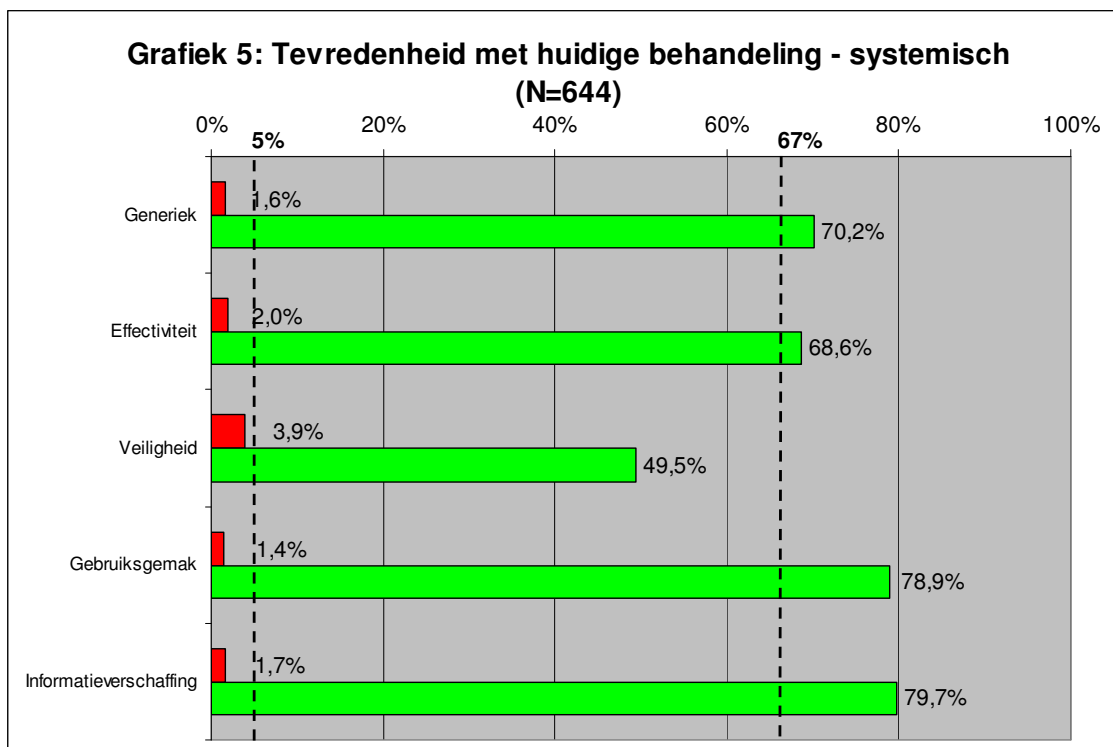
Wat betreft huidige *lokale* behandeling is noch de mate van *generieke ontevredenheid* noch de mate van *generieke tevredenheid* binnen de norm (Grafiek 3).



Wat betreft huidige *licht*behandeling is de mate van *generieke ontevredenheid* binnen de norm, de mate van *generieke tevredenheid* niet (Grafiek 4).



Wat betreft huidige, *systemische behandeling* is zowel de mate van *generieke ontevredenheid* als de mate van *generieke tevredenheid* binnen de norm (Grafiek 5).



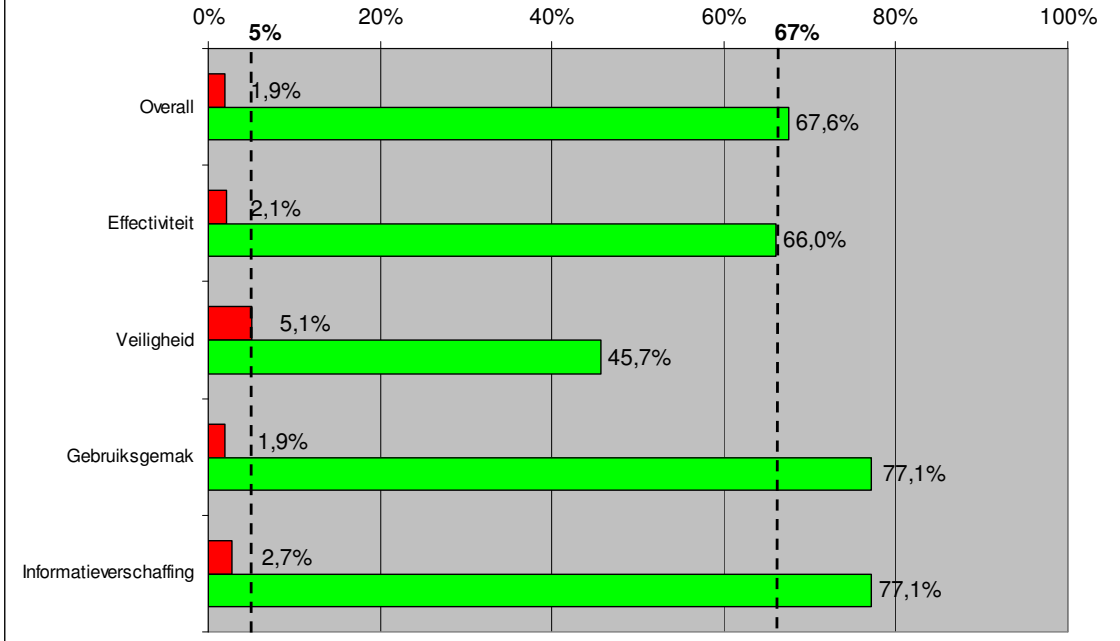
Naast deze resultaten over de totale groep patiënten die een systemische behandeling heeft, zijn de resultaten uitgeplitst per subgroep van patiënten met een systemische behandeling: *conventionele systemische behandeling* (Methotrexaat, Ciclosporine, Retinoïden of Fumaraten; N=376) en behandeling met een *biological* (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab; N=196) Patiënten die hebben aangegeven zowel een conventionele systemische behandeling als behandeling met een biological te hebben (N=45), zijn bij deze analyse buiten beschouwing gelaten.

Wat betreft patiënten die momenteel een *conventionele systemische behandeling* hebben, geldt dat zowel de mate van *generieke ontevredenheid* als de mate van *generieke tevredenheid* binnen de norm is (Grafiek 6).

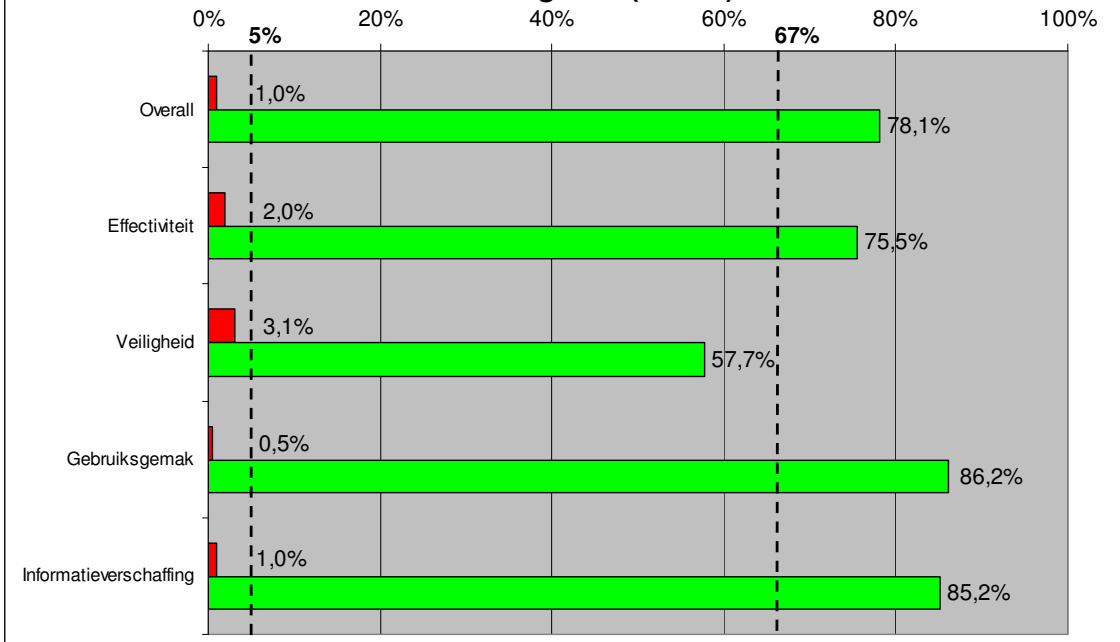
Ook bij patiënten met een *biological* geldt dat zowel de mate van *generieke ontevredenheid* als de mate van *generieke tevredenheid* binnen de norm is (Grafiek 7).



**Grafiek 6: Tevredenheid met huidige systemische behandeling  
Conventioneel (N=376)**



**Grafiek 7: Tevredenheid met huidige systemische behandeling  
Biologicals (N=196)**



### *Specifieke tevredenheid met huidige behandeling*

De mate van *ontevredenheid* over de huidige behandeling, ongeacht type behandeling, is bij alle domeinen (effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak en informatieverstopping) binnen de norm. De mate van *tevredenheid* is bij het domein informatieverstopping binnen de norm, bij de overige domeinen niet (Grafiek 2).

Wat betreft huidige, *lokale* behandeling is de mate van *ontevredenheid* bij veiligheid en informatieverstopping binnen de norm, bij de overige domeinen niet. De mate van *tevredenheid* is bij geen van de domeinen binnen de norm (Grafiek 3).

Wat betreft huidige, *lichtbehandeling* is de mate van *ontevredenheid* bij alle domeinen binnen de norm. De mate van *tevredenheid* is bij informatieverstopping binnen de norm, bij de overige domeinen niet (Grafiek 4).

Wat betreft huidige, *systemische* behandeling is de mate van *ontevredenheid* bij alle domeinen binnen de norm. De mate van *tevredenheid* is bij de effectiviteit, gebruiksgemak en informatieverstopping binnen de norm, bij veiligheid niet (Grafiek 5).

Wat betreft huidige *conventionele systemische* behandeling is de mate van *ontevredenheid* bij alle domeinen behalve veiligheid binnen de norm. De mate van *tevredenheid* is bij de domeinen gebruiksgemak en informatieverstopping binnen de norm, bij effectiviteit en bij veiligheid niet, zij het dat de mate van tevredenheid met effectiviteit wel bijna binnen de norm is (Grafiek 6).

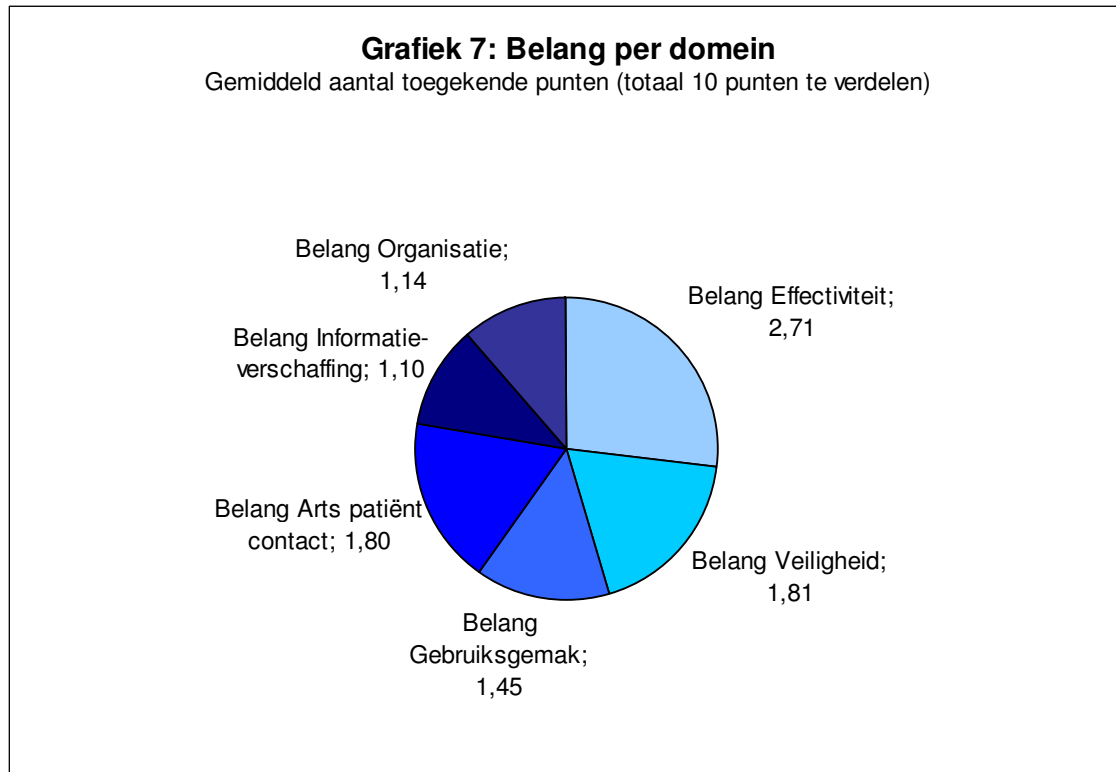
Wat betreft huidige behandeling met een *biologische* is de mate van *ontevredenheid* bij alle domeinen binnen de norm. De mate van *tevredenheid* is binnen de norm bij alle domeinen, behalve bij veiligheid (Grafiek 7).

### *Vergelijking tussen typen behandeling*

Bij een vergelijking van de data van huidige lokale, licht- en systemische behandeling (Grafiek 3-5) blijkt dat bij lokale behandeling het minst aan de normen voor de mate van *ontevredenheid* wordt voldaan: zowel generiek als bij de domeinen effectiviteit en gebruiksgemak wordt de norm overschreden. Voor de mate van *tevredenheid* blijkt dat systemische therapie het meest en lokale therapie het minst aan de normen voldoet. Hierbij dient aangetekend te worden dat het aantal patiënten met een lichtbehandeling relatief klein is, de therapie nog 'ongoing' is en verdere verbetering te verwachten is.

### 3.4. Belang per domein

Patiënten kennen het grootste belang toe aan de effectiviteit van een behandeling (Grafiek 6). Het contact met de arts wordt even belangrijk gevonden als veiligheid. Relatief het minste belang wordt toegekend aan organisatie en informatieverschaffing.



#### 4. Conclusies behandeltevredenheid per doelstelling

<b>Niveau 3</b>	<p>1. Ongeveer één op de drie patiënten (32,4%) is tevreden over de behandelingen die zij in het verleden hebben gehad. Ongeveer één op de veertien patiënten is (7,0%) is hierover ontevreden.</p> <p>2a) Ongeveer de helft van de patiënten (53,8%) is tevreden met de huidige behandeling. Patiënten met een lokale behandeling zijn het minst tevreden, patiënten met een systemische behandeling het meest.</p> <p>2b) Patiënten met een lokale behandeling zijn het minst tevreden over de effectiviteit en het gebruiksgemak. Patiënten met lichtbehandelingen zijn het minst tevreden over de effectiviteit. Patiënten met een systemische behandeling zijn het minst tevreden over de veiligheid.</p> <p>3. Patiënten kennen het meeste belang toe aan de effectiviteit van een behandeling. Het contact met de arts wordt net zo belangrijk wordt gevonden als veiligheid, en belangrijker dan het gebruiksgemak van de behandeling.</p>
-----------------	--

#### Aanbevelingen kwaliteit van leven en behandeltevredenheid

1. Aanbevolen wordt om in de dermatologische praktijk expliciet aandacht te besteden aan de invloed van psoriasis op kwaliteit van leven:
  - a. door patiënten, waar mogelijk en relevant, te vragen naar hun kwaliteit van leven, hetzij mondeling hetzij met een gestandaardiseerde vragenlijst als de DLQI of, bij voorkeur, de Skindex,
  - b. door de behandeling en zorg, indien nodig, op basis van beschikbare gegevens aan te passen.
2. Aanbevolen wordt om in de dermatologische praktijk expliciet aandacht te besteden aan behandeltevredenheid:
  - a. door patiënten, waar mogelijk en relevant, te vragen naar behandeltevredenheid (generiek en specifiek: effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak, arts-patiënt relatie, informatieverschaffing en organisatie van de behandeling), en
  - b. door de behandeling en zorg, indien nodig, op basis van beschikbare gegevens aan te passen.
3. Aanbevolen wordt om de te hanteren normen voor de interpretatie van (on)tevredenheidsscores van patiënten door de beroepsgroep te laten vaststellen op basis van evidentie, redelijkheid en haalbaarheid.

#### Referenties

- Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:12.
- de Beer H. 2009. Ref Type: Report
- Hendriks AAJ. Handvatten voor het proces van verbeteringen van de zorg. 2001. Ref Type: Report
- Lecluse LL, Tutein Nolthenius JL, Bos JD et al. Patient preferences and satisfaction with systemic therapies for psoriasis: an area to be explored. *Br J Dermatol* 2009;160:1340-3.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn: Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis. 2005. Ref Type: Report
- Ruiz MA, Pardo A, Rejas J, Soto J., Vallisante F, Aranguren JL. Development and validation of the "Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire" (SATMED-Q). *Value Health* 2008;11:913-26.

## SAMENVATTING EN MATRIX THERAPIEKEUZE

### Inleiding

Bij het maken van een keuze tussen verschillende behandelingen spelen diverse overwegingen een rol, zoals effectiviteit, bijwerkingen, prijs, doseringsfrequentie, geneesmiddeleninteracties en farmacokinetiek. Indien deze keuzecriteria in een gestructureerd verband worden aangeboden, kan men tot een zo objectief mogelijke keuze komen. Een voorbeeld van zo'n werkwijze is de informatrixmethode (CBO; geneesmiddelenbulletin, 2000). De informatrixmethode kent vijf stappen. De eerste stap is het benoemen van de criteria aan de hand waarvan de keuze voor een geneesmiddel gemaakt wordt: waaraan moet een therapie voldoen om de doelstelling te bereiken? In de criteria worden de doelen tot uitdrukking gebracht. Deze doelen hebben altijd te maken met:

- de gezondheidsstatus van de patiënt;
- de tevredenheid van de patiënt en arts;
- de inspanning of kosten van patiënt en arts.

In de tweede stap worden deze criteria van een relatieve waarde voorzien. In deze waarde ligt de relatieve bijdrage van het criterium aan de keuze besloten. Immers, het kan zijn dat men vindt dat bijvoorbeeld de effectiviteit van een bepaald medicament een grotere waarde moet hebben dan het gemak van inname. Deze meerwaarde moet dan ook in de keuze doorwerken. De derde stap is het vergaren van gerichte informatie over die behandelingen ten aanzien van de keuzecriteria: hoe hoog is dan de effectiviteit, wat geeft de literatuur aan ten aanzien van de kans op versturende bijwerkingen, enz. In de vierde stap wordt de informatie uit de literatuur gewaardeerd. De verschillen in waardering worden expliciet gemaakt en er kan over deze verschillen worden gediscussieerd totdat consensus is bereikt. In de vijfde stap ten slotte worden in een rekenkundig model, beslismatrix of informatrix genoemd, de relatieve waarden van de criteria en de ervaringswaarden van de middelen met elkaar in verband gebracht, waardoor een eindwaarde of keuzewaarde bepaald kan worden.

### Keuzematrix en psoriasis

De huidige werkgroep psoriasis heeft opnieuw deze stappen doorlopen om zo een overzicht te geven van de belangrijkste overwegingen waarop een keuze voor een bepaalde behandeling gebaseerd zou kunnen worden. Het aantal behandelingen is uitgebreid ten opzichte van de vorige keer. De keuzecriteria zijn nagenoeg hetzelfde gelaten. Deze waren geformuleerd met behulp van ervaring die met de informatrixmethode is opgedaan. De belangrijkste criteria kunnen worden ondergebracht in vijf hoofdcategorieën:

- Effectiviteit.
- Onveiligheid.
- Hinderlijke bijwerkingen.
- Kwaliteit van leven/behandeltevredenheid
- Kosten van de therapie en de controle.

De tweede stap, het waarderen van deze criteria, heeft de werkgroep niet willen maken, omdat dit louter een mening betreft van de leden van de werkgroep. In het hoofdstuk Het Patiëntenperspectief (dr J. de Korte en drs O.D. van Cranenburgh), in het bijzonder paragraaf 2.4 Belang per domein, komt de waardering van enkele van deze criteria vanuit het patiëntenperspectief naar voren.

De werkgroep is van mening dat de keuze voor een bepaalde behandeling door de dermatoloog in de praktijk in overleg met de patiënt dient te worden gemaakt en dat deze bovendien per situatie kan verschillen. De derde stap, het vergaren van informatie over de behandelingen, heeft de werkgroep uiteraard wel genomen; deze is uitvoerig in de overige delen van de richtlijn beschreven. Stap vier is gedaan door een niveau van bewijs toe te kennen aan de literatuur betreffende de effectiviteit. De werkgroepleden hebben individueel de behandelingen op basis van deze criteria gewaardeerd (stap 5). Op basis van de individuele waarderingen is consensus bereikt.

Een overzicht hiervan is weergegeven in de tabel hierna.

## **Toelichting**

Bij het invullen van de tabel is voornamelijk rekening gehouden met gegevens over inductie van remissie. In de tabel worden alleen plustekens gebruikt. Het aantal plusjes in de tabel wordt bepaald door de frequentie van voorkomen of de mate van ernst. Meerdere plusjes in de tabel staan voor een groter effect van de behandeling, een onveiligere behandeling, meer hinderlijke bijwerkingen, betere kwaliteit van leven en meer behandeltevredenheid en hogere kosten van de therapie en de controle. Bij twee individuele waarderingen die dichtbij elkaar liggen + en ++, zijn deze gecombineerd tot +/++. Indien er + en +++ gegeven werd, is het gemiddelde daarvan genomen: ++. In het geval van een ontbrekende waardering, is de gemiddelde waarde ingevuld die gegeven is door andere werkgroepleden. In geval van bijwerkingen werd de ernst en de frequentie van voorkomen meegenomen in de waardering.

Niet alle items wegen even zwaar en kunnen dan ook niet zomaar bij elkaar worden opgeteld. Individuele afweging in overleg met de patiënt blijft noodzakelijk.

## **Referenties**

- Centraal Beleidsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing. Informatrix in de praktijk. CBO, Utrecht.
- Het gebruik van matrixmethoden in de farmacotherapie, geneesmiddelenbulletin 2000;34:41-6.

### Keuzematrix Richtlijn psoriasis 2011

	Effect		Remissieduur	Onveiligheid						Hinderlijke bijwerkingen	Kwaliteit van leven/ Behandeltevredenheid **	Kosten therapie en controle ***
	≥ 90 in %	≥ 75 in %		schade aan vitale organen	functiestoornisse n*	teratogeniteit	carcinogeniteit bij langdurig gebruik	toxiciteit bij overdosering	interactie met andere geneesmiddelen			
<b>Topisch</b>											+	
Calcineurine remmers	?	?	+	0	0	?	+	0	0	+		+
Ditranol	30-70%	26-100%	+	0	0	?	0	0	0	+		+ / ++
Cortico steroïden	25-78%	25-89%	+	+	+	0	0	0	0	+		0
Koolteer	?	45-80%	+	0	0	?	?	0	0	0		0
Vitamine D analogen	?	30-50%	+	0	0	?	0	0	0	+		+
Vitamine D/corticoster oïden	?	55-76%	+	+	+	?	0	0	0	+		+
<b>Licht</b>								****			++	
UVB	29-75%	zie hoofdstk lichth.	++	0	0	0	+	+	0	+		Poliklinisch: ++ Thuis: ++
PUVA	79%	zie hoofdstk lichth.	++	+	+	+++ / +++	++	+++ / +++	+	++		+++

	Effect		Remissieduur	Onveiligheid						Hinderlijke bijwerkingen	Kwaliteit van leven/ Behandeltevredenheid **	Kosten therapie en controle ***
	≥ 90 in %	≥ 75 in %		schade aan vitale organen	functiestoornisse n*	teratogeniteit	carcinogeniteit bij langdurig gebruik	toxiciteit bij overdosering ****	interactie met andere geneesmiddelen			
<b>Systemisch</b>											+++	
Retinoïden	11-50%*	25-41%	+ /+++	+	+ /+++	+++	0	+ /+++	+ /+++	++		+
Methotrexaat	11-40%	60-65%	+ /+++	++	++	++	+	++ /+++	++ /+++	+ /++		+
Cyclosporine	33%	20-71%	+	++ /+++	++	+	++	+ /++	++ /+++	+ /++		+ /++
Fumaraten	17-46%	?	++	+ /+++	+ /+++	+	0?	+ /++	+	++		+
Adalimumab	24-52%	53-80%	++	+	+	+	++	0	+	+		+++
Etanercept	11-21%	30-49%	+	+	+	+	+	0	+	+		+++
Infliximab	41-57%	64-88%	++	+	+	+	++	0	+	++		+++
Ustekinumab	36-51%	66-76%	+++	+	+	+	+	0	+	+		+++

\* nierfunctiestoornissen, leverfunctiestoornissen, stoornissen in het vetmetabolisme

\*\* zie hoofdstuk Kwaliteit van leven en Behandeltevredenheid:

de groepen zijn als groep beoordeeld en niet voor iedere behandeling apart.

Lichttherapie: UVB poliklinisch ++, UVB thuis +++, PUVA +

\*\*\* kosten die de verzekering betaalt voor behandeling van 16 weken

\*\*\*\* toelichting (systemisch/licht): fototoxisch, nefrotoxisch of hepatotoxisch

+++ meer 0 geen  
++ minder ? onzeker  
+ minst



## BIJLAGE 1: UVB THUISBELICHTING: ZOEKSTRATEGIE +AANVULLENDE TEKSTEN

### Literatuur zoekstrategie + selectie van UVB thuisbelichting

Relevante literatuur over UVB thuisbelichting voor psoriasis werd gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane library, Embase en PubMed. De zoekacties plus de opbrengst (aantal artikelen) staan weergegeven in onderstaande tabel.

Database	Datum	Nr	zoekstrategie	Opbrengst	Totaal opbrengst na ontdubbelen
PubMed	6 januari 2010	#1	psoriasis AND ultraviolet AND home	35	35
PubMed	6 januari 2010	#2	ultraviolet AND home AND phototherapy NOT #1	18	53
Embase	25 februari 2010	#3	ultraviolet AND home AND phototherapy OR psoriasis	43	71
Cochrane	25 februari 2010	#4	ultraviolet AND home AND phototherapy OR psoriasis	6	71

Tabel 1.

Selectie van de gevonden literatuur werd uitgevoerd met behulp van tevoren vastgestelde in- en exclusiecriteria, zie tabel 2. Redenen van exclusie zijn per artikel beschreven en zijn zo nodig op te vragen bij het secretariaat van de NVDV. De geïncludeerde artikelen zijn gegradeerd naar mate van bewijs, zoals beschreven in de [inleiding](#). Artikelen die niet geïncludeerd zijn maar wel relevant zijn voor de meningsvorming komen bij de overige overwegingen aan bod.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Prospectief onderzoek	Retrospectief of dwarsdoorsnede onderzoek, case-reports, studie-protocollen, surveys etc.
Systematische reviews	Narrative reviews, expert opinions, editorials etc.
Thuisbelichting met UVB	Gebruik van andere lichtbronnen (solarium, UVA, LISUP, excimer laser etc), of geen sprake van thuisbelichting
Psoriasis bij volwassenen	Geen behandeling van psoriasis, maar van andere (huid) ziekten
	Psoriasis bij kinderen
	Goeckerman regimen
	Artikel geeft geen antwoord op de uitgangsvragen

Tabel 2.

Na literatuurselectie bleven er 3 prospectief uitgevoerde studies (Cameron, 2002; van Vloten, 1993; Koek, 2009) en 1 systematische review (Koek, 2006) over. Vanwege overlap tussen de review en de drie studies, worden in deze richtlijn uitsluitend de resultaten van de studies beschreven.

### Effectiviteit van UVB thuisbelichting

Zie hoofdstuk.

### Cumulatieve dosis, bijwerkingen en ervaren veiligheid van UVB thuisbelichting

Thuisbelichting vindt in Nederland 3-4 maal per week plaats volgens een vooraf opgesteld schema (beschikbaar bij de thuiszorginstellingen). Uit de RCT (Koek, 2009) waarin de dagelijkse praktijk werd geobserveerd bleek dat de deelnemers gemiddeld 34 keer (thuis) en 29 keer (poliklinisch) belicht werden gedurende respectievelijk 11 vs. 14 weken. De gemiddelde cumulatieve dosis bij 23 belichtingen was 21 vs. 27 J/cm<sup>2</sup> (significant hoger voor poliklinische belichting) en liep op tot een

totale cumulatieve dosis van 51 vs. 46 J/cm<sup>2</sup> aan het einde van de lichttherapie (niet significant verschillend tussen beide behandelgroepen). In een Schotse studie naar UVB thuisbelichting (Cameron, 2002) werd thuisbelichting 3 keer per week uitgevoerd met het daar gebruikelijke poliklinische belichtingsschema. Uit het onderzoek bleek dat degenen die door middel van thuisbelichting 'clearance' of 'MRA' bereikten, dat deden in mediaan 22.5 belichtingen met een mediane cumulatieve dosis van 10 J/cm<sup>2</sup>. Dit was vergelijkbaar met beschikbare afdelingsgegevens voor poliklinische lichttherapie, waaruit bleek dat mediaan 18 belichtingen en een mediane cumulatieve dosis van 9 J/cm<sup>2</sup> nodig waren voor het bereiken van 'clearance' of 'MRA'. Degenen die een slechtere respons hadden (d.w.z. geen 'clearance' of 'MRA' bereikten), hadden meer belichtingen nodig en ontvingen daardoor een hogere cumulatieve dosis.

De RCT toont aan dat er geen verschil is tussen de behandelgroepen in het optreden van bijwerkingen (Koek, 2009). Het percentage bijwerkingen per belichting was in beide groepen bij benadering 29% (mild erytheem), 4,5% (ernstig erytheem), 8,5% (branderig gevoel) en 0,5% (blaarvorming). Het percentage patiënten dat tijdens de gehele behandeling minstens één keer een dergelijke bijwerking had meegemaakt was in beide groepen 87% (mild erytheem), 39% (ernstig erytheem), 58% (branderig gevoel) en 6% (blaarvorming). In de Schotse studie naar thuisbelichting (Cameron, 2002) werd erytheem graad 1, 2, 3 en 4 door respectievelijk 62%, 42%, 26% en 0% van de patiënten ontwikkeld. Afdelingsgegevens over het optreden van deze bijwerkingen tijdens poliklinische lichttherapie werden niet gepubliceerd.

In de gerandomiseerde studie naar UVB thuisbelichting werd patiënten gevraagd de door hen ervaren veiligheid van de behandeling aan te geven. Uit deze vraag bleek dat 32% vs. 21% van de deelnemers de lichtbehandeling als 'zeer veilig' ervoer (thuis vs. poliklinisch) en 52% vs. 63% ervoer de lichttherapie als 'veilig'. Ongeveer 16% uit beide groepen had geen oordeel, terwijl niemand de lichtbehandeling 'onveilig' of 'zeer onveilig' vond.

#### **Overige overwegingen bij UVB thuisbelichting**

Onderzoek heeft aangetoond dat poliklinische lichtbehandeling aanzienlijk belastender is voor de patiënt dan UVB thuisbelichting (Koek, 2009). Deze hogere 'burden' wordt deels verklaard door een grotere tijdsinvestering, maar ook aspecten van de behandelmethodes (de ruimte waar de behandeling plaatsvindt, houding in/voor de cabine, de handelingen die de patiënt zelf moet uitvoeren) blijken in de thuissituatie als significant minder belastend te worden ervaren (Koek, 2009). Behalve dat thuisbelichting minder belastend is bleek uit bovenstaand onderzoek ook dat patiënten die thuis waren belicht ook minstens even tevreden waren over het behaalde resultaat en over de snelheid van verbetering. Daarnaast werd thuisbelichting door de patiënten zelfs significant vaker als 'excellent' ervaren (42%) dan poliklinische lichttherapie (23%). Dit ondanks het feit dat de wachttijd voor thuisbelichting in drukke seizoenen soms tot ruim 6 weken opliep. Desgevraagd gaf 74-80% van de patiënten aan dat de wachttijd voor thuisbelichting voor hen acceptabel of geen enkel probleem was. Slechts 17% gaf aan de wachttijd voor thuisbelichting te lang te vinden (Koek, 2009).

Meerdere publicaties hebben in het verleden gesuggereerd dat UVB thuisbelichting voor psoriasis kosteneffectief is (Cameron, 2002; Simpson, 2006; Yelverton, 2008; Yentzer, 2008). Twee artikelen hebben dit daadwerkelijk onderzocht: in een recent gepubliceerde economische evaluatie die uitgevoerd is naast een RCT blijkt dat UVB thuisbelichting in Nederland, ondanks de beperkte reisafstanden, niet duurder is en bovendien kosteneffectief is in vergelijking met poliklinische belichting (Koek, 2010). De andere studie vergeleek de kosten van thuisbelichting met die van systemische therapie en PUVA voor een totale periode van 30 jaar (Yelverton, 2006) en concludeerde dat thuisbelichting van deze behandelingen de meest kosteneffectieve optie was.

Uit bovenstaande overwegingen blijkt dat de reisafstand tot het ziekenhuis of de onmogelijkheid om wekelijks meerdere malen de polikliniek te bezoeken lang niet meer de enige argumenten mogen zijn om UVB thuisbelichting voor te schrijven. Thuisbelichting is minder belastend voor de patiënten, wordt erg gewaardeerd door de patiënten, en wordt door hen zelfs geprefereerd boven poliklinische lichtbehandeling.

## BIJLAGE 2: LITERATUUREVALUATIEFORMULIER

Naam van de beoordelaar: .....

Te beoordelen behandeling: .....

### A. In/exclusie van een artikel:

1. Eerste auteur + jaartal: .....

2. Taal: .....

3. Soort studie: prospectieve studie/anders (anders → studie valt af).  
*N.B. als niet beschreven is dat een studie prospectief is, valt de studie af.*

4. Onderhoudsstudie ja/nee (ja → studie valt af).  
*N.B. een onderhoudsstudie is een studie met een behandelduur van meer dan 16 weken. Een onderhoudsstudie mag wel worden meegenomen als er ook resultaten in staan vermeld aangaande een periode van minder dan 16 weken.*

5. Alleen volwassenen ja/nee (nee → studie valt af).  
*N.B. voor het deelonderwerp psoriasis bij kinderen geldt deze vraag omgekeerd, waarbij studies die geen resultaten over de behandeling bij kinderen vermelden afvallen.*

6. Vorm van psoriasis:  $\geq 75\%$  chronische plaque type psoriasis\* ja/nee (nee → studie valt af).  
*Indien het type psoriasis niet wordt vermeld, mag de studie niet worden meegenomen.*  
*\*Voor bepaalde deelonderwerpen kan hier het betreffende deelonderwerp worden ingevuld; bijvoorbeeld psoriasis genitalis in plaats van .vulgaris*

7. Ernst van de aandoening: moderate to severe/anders (anders → studie valt af).  
*N.B.: niet altijd wordt de aanduiding moderate to severe psoriasis gebruikt. Dan kan het criterium PASI  $\geq 8$  gebruikt worden.*  
*N.B. voor het deelonderwerp lokale therapie valt de studie bij het antwoord anders niet af.*

8. Vorm van therapie: monotherapie/combinatietherapie (combinatie → studie valt af).  
*N.B.: aan dit criterium moet strikt worden gehouden. Geen enkele vorm van differente combinatietherapie is toegestaan.. Wanneer comedatie niet wordt vermeld, valt de studie af. Wanneer alleen comedatie wordt gebruikt die niet interfereert met de onderzochte behandeling mag het artikel wel in de beoordeling worden meegenomen.*

9a. Dosering: gangbaar/niet-gangbaar (niet-gangbaar → studie valt af).  
*N.B.: grenzen aan de gangbare doseringen zijn de volgende:*

- Methotrexaat: maximaal 25 mg per week.
- Retinoiden: min 0,5 mg/kg/dag.
- Ciclosporine: max 5 mg/kg/dag (Sandimmune<sup>®</sup>, Neoral<sup>®</sup>).

9b. Oude apparatuur (UVB of PUVA): ja/nee (ja → studie valt af).

9c. Wordt het middel in Nederland en België gebruikt? ja/nee (nee → studie valt af).

10. Beschrijving van het aantal patiënten dat totale remissie of remissie groter dan 75% bereikt: ja/nee (nee → studie valt af).

Totale remissie:  $\geq 90\%$  verbetering ten opzichte van de baseline. Als er geen definitie wordt gegeven van totale remissie in het artikel, dan kan ervan uitgegaan dat er wel sprake zal zijn van een

remissie van  $\geq 75\%$ . Dit dient er dan wel bij vermeld te worden. In de resultaten worden twee kolommen opgenomen: remissie  $\geq 75\%$  en remissie  $\geq 90\%$ .

**B. Kwaliteit van de artikelen:**

1. Soort artikel:
  - Randomised clinical trial
  - N.B.: als in het artikel staat dat de patiënten gerandomiseerd zijn, wordt het artikel als een randomised clinical trial beschouwd.*
  - Non-randomised clinical trial
  
2. Grootte van de studie:
  - Aantal patiënten op baseline: .....
  - Dosering: .....
  - Doseringsschema: .....
  - Andere relevante kenmerken:  
.....  
.....  
.....
  
3. Jaartal van publicatie: .....
  
4. Duur van de behandeling: .....
  
5. Effectmaat (bijvoorbeeld PASI): .....
  
6. Bijwerkingen beschreven: ja/nee
  
7. Remissieduur beschreven: ja/nee  
(terug naar 50% ten opzichte van baseline)  
Duur remissie: .....
  
8. Blindering van de behandeling: ja/nee
  - enkel
  - dubbel
  
9. Zijn de patiënten opeenvolgend uit de praktijk genomen: ja/nee/niet beschreven
  
10. Is er, naast het verschil in de onderzochte behandeling, verschil tussen de groepen?
  - nee
  - ja, verschil in gemiddelde leeftijd
  - ja, verschil in ernst van de aandoening (voor het begin van de interventie)
  - ja, verschil in behandeling (bijvoorbeeld vaker controle in de behandelgroep)
  - ja, andere verschillen, namelijk .....
  - niet beschreven
  
11. Is er een ‘intention-to-treat-analysis’ gedaan: ja/nee/blijkt niet duidelijk uit de studie

**C. Resultaten:**

1. Wat is het percentage patiënten dat totale en partiële remissie bereikt?  
.....
2. Indien er naast de totale remissie nog een effectmaat is beschreven (bijvoorbeeld PASI), geef hiervan dan de resultaten (bijvoorbeeld gemiddelde verandering in PASI-score, inclusief 95% betrouwbaarheidsinterval):  
.....

.....  
.....  
.....

3. Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen (meest frequent en meest ernstig)? (Indien niet beschreven dit aangeven).

.....  
.....

4. Zijn er uitvallers in deze studie?

ja, namelijk .....(aantal)

nee

niet beschreven

4a. Zijn deze patiënten voornamelijk uitgevallen ten gevolge van bijwerkingen?

ja

nee

**D. Classificatie van de literatuur:**

Dit artikel behoort tot klasse:

A1

A2

B

C

D

**BIJLAGE 3: EVIDENCETABELLEN**

**Lichttherapie**

First author	Year	Number of patients	Maximal duration of treatment	Date of evaluation	Dosage	Results	Definition of success of therapy Measure of effect	NNT vs. placebo	ADRs specified	Number of dropouts	Dropouts caused by ADRs	Randomization	Blinding	ITT	Degree of Evidence
<b>UV Monotherapy</b>															
Coven	1997	23	4W	4W	Narrowband UVB daily	86%	clearance	n.a.	+	1	+	-	-	n.s.	B
					Braodband UVB daily	73%									
Leenutaphong	2000	69	max 40x	40x	UVB 311nm 2x/W	33/44 (75%)	clearance after 40 treatments	n.a.	+	0	n.a.	-	-	-	B
					UVB 311nm 4x/W	15/25 (60%)									
Youssef	2008	20	16 W (48 treat men ts)	16W	Narrow-band UVB 100% Minimal Erythema Dose 3x/wk	both groups: tR: 14/20 (70%) pR: 30% PASI reduction: mean 90,7% +/- SD 11,83 right and +/- SD 12.02 left	-total remission after 48 treatments (or earlier) -partial remission (70- 90% PASI) -percentage reduction PASI	n.a.	+	n.s.	-	-	-	-	B
					Narrow-band UVB 70% Minimal Erythema Dose 3 times/wk										
Altiner	2006	30	10 W	10W	Narrow-band UVB 70% Minimal Erythema Dose 3x/wk with daily increment of the dose (40%)	3/15 (20%)	-Total remission PASI 95	n.a.	-	n.s.	n.s.	-	-	-	B

					Narrow-band UVB 700% Minimal Erythema Dose 3x/wk with weekly increment of the dose (40%)	4/15 (27%)										
<b>Home UVB therapy vs. outpatient UVB therapy (not restricted to monotherapy, concomitant therapies were allowed)</b>																
Koek	2009	98	Max 46 treat men ts	End of UVB treatment (no of treatment s varying, max 46 treatment s)	Home-UVB (TL-01) 3 to 4x/wk	<b>rE:</b> SAPASI: 82% (77/94) PASI: 70% (64/91) <b>pR:</b> SAPASI: 69% (65/94) PASI: 41% (37/91) <b>tR:</b> SAPASI: 44% (10/94) PASI: 20% (18/91) <b>Percentage reduction:</b> SAPASI: 82% PASI: 74%	tR: SAPASI 90 + PASI 90 pR: SAPASI 75 + PASI 75 rE: SAPASI 50 + PASI 50 -percentage reduction SAPASI + PASI	n.a.	+	0	-	+	1x	+	A2	
		98			UVB (TL-01) 2 to 3x/wk in polyclinic setting	<b>rE:</b> SAPASI: 79% (72/91) PASI: 73% (61/84) <b>pR:</b> SAPASI: 60 % (54/91) PASI: 42% (35/84) <b>tR:</b> SAPASI: 30 % (27/91) PASI: 19% (16/84) <b>Percentage reduction:</b> SAPASI: 79% PASI: 70%										
Cameron	2002	23			Home-UVB (TL-01) 3x/wk	18/23 after 22.5 treatments	Clearance or minimal residual activity (MRA); not further specified	n.a.	+	0	-	-	-	-	B	
		10			UVB (TL-01) 3x/wk in polyclinic setting (applied by patients using home UVB equipment)	7/10 after 18 treatments										
		?			Historic controls UVB (TL- 01) in polyclinic setting	18 treatments necessary										

Van Vloten	1993	100	Mean 12 W (6W - 20 W)	6W-20W (mean 12 W)	Home-UVB (TL-01)	PASI start: 4.8-41.9 PASI end: 0.0-4.8	- PASI	n.a.	n.s.	0	-	n.a.	n.a.	n.a.	C
<b>UV + systemic therapies (only retinoids or studies with a placebo arm were allowed)</b>															
Orfanos	1979	63	until clearer	until clear	Etretinat + UVB Broadband 4-5x/W (1)	22,9 x	number of treatments until nearly complete regression	n.a.	+	1	+	-	-	-	B
					UVB Broadband 4-5x/W	26 x									
Carlin(2)	2003	17	12 W	12W	25 mg/d Acitretin + Solarium 5-7x/W (UVB fraction 5%, UVA 7-12%)	tR: 47% pR: 59%	tR: PASI ≥90% pR: PASI ≥ 75%	n.a.	+	3	-	n.a.	n.a.	+	C
Asawawonda	2006	24	24 W (1)	within 24W	MTX 15 mg/W + NBUVB	tR: 91% (10/11)	tR: PASI 90				-	+	2x	+	B
					Placebo + NBUVB	tR: 38% (5/13)									
<b>Comparison UV vs. UV + topical steroid</b>															
Dover	1989	53	until clearer	var	UVB 3x/W + placebo cream 2x/d	59% after an average of 90d	clearance	n.a.	-	18	-	+	2x	-	A2
					UVB 3x/W + Fluocinonide cream 2x/d	54% after an average of 85d									
Petrozzi	1983	26	max . 37x	until clear	Broadband UVB 5x/W + 0,025/0,05% Fluocinolon 2x/d	11/26 after 20x	Half - side comparison, mean number of treatments until clearance	n.a.	+	0	n.a.	-	-	n.a.	B
					Broadband UVB 5x/W + placebo 2x/d	09/26 after 23x									
<b>Comparison UV vs. UV + topical Vitamin D3 and Analogues</b>															
Ring	2001	104	8 W	8 W	UVB 3x/W + Calcitriol ointment 2x/d	45% verum	Considerable improvement or clearance	n.a.	+	3	+	+	2x	+	A2
					UVB 3x/W + placebo ointment 2x/d	21% control									
Ramsay	2000	164	12 W	12 W	Calcipotriol 2x/d + UVB 2x/W	76,20%	PASI ≥ 80%	n.a.	+	34 (3)	-	+	1x	+	B
					vehicle 2x/d + UVB 3x/W	73,40%									



					Gel base 14d, afterwards 3x/W UVB (broadband) + 3x/W gel base for 10 W	pR: 68%											
					14d without treatment, afterwards 3x/W UVB (broadband) for 10 W	pR: 50%											
<b>PUVA vs. UV</b>																	
Arnold	2001	40	8W	8W	MOP-Bath before Narrowband UVB 3x/W	6/16 PR: 11,9+/-5,9 → 1,4 +/- 2,9	Complete clearance PR: PASI Reduction	n.a.	+	7	-	+	-	n.s.	B		
					Saltbath before Narrowband UVB 3x/W	8/16 PR: 14,6+/-6,1 → 0,4 +/- 0.6											
Calzavara- Pinton	1998	12	max .20x	until clear	Bath PUVA 4x/W	tR: 3/12 PR: 9,13	tR: PASI >95% PR: mean PASI- Reduction, Half - side comparison	n.a.	+	0	n.a.	+	-	n.a.	B		
					Bath PUVA+UVB 311nm 4x/W	tR: 11/12 PR: 12,71											
Gordon	1999	100	20 W	until clear	PUVA 2x/W after MPD	tR: 84% (41/49)	tR: clearance above knees	n.a.	+	7	-	+	1x	+	B		
					TL01 (UVB) 2x/W after MPD	tR: 63% (32/51)											
Grundmann- Kollmann	2004	30	3-7 W	until clear	UVB 311nm 4x/W	5-7 W 21 +/-3 treatments	Time until clearance, mean number of treatments until clearance	n.a.	+	0	n.a.	+	-	+	B		
					Cream PUVA 4x/W	5-7 W 24 +/- 5 treatments											
					Cream PUVA + UVB 4x/W	3-4 W 14 +/- 2 treatments											
Markham	2003	54	until clear	until clear	UVB 311nm 3x/W	25,5d	Time until clearance	n.a.	+	9	-	+	-	-	B		
					PUVA (8-MOP 0,6 mg/kg/BW) 2x/W	19d											
Parrish (4)	1974	16	until clear	4W	conventional UVA 275 - 380 nm	16/16	clearance/ Half - side comparison	n.a.	+	0	n.a.	+	-	n.a.	B		
					oral PUVA 310 - 390 nm	16/16											
Snellmann	2004	18	10 W or clear	10W or clear	Bath-PUVA: 3x/W	tR: 1/17	tR: -100% Half - side comparison	n.a.	+	2	+	+	1x	+	B		
					Narrowband-UVB 3x/W with 50% MED	tR: 5/17											

			r													
Yones	2006	93	15 W	15W	PUVA 70% MPD 2 times/wk	tR: 34/43 (79%)	tR: 100% after 30 treatments or earlier	n.a.	+	6	2	+	2x	-	A2	
					Narrow-band UVB 70% MED 2 times/wk	tR: 23/45 (51%)				16	?					
					UVB + Meditation	5/11 after 84d										
					PUVA 3x/W	5/8 after 112d										
					PUVA + Meditation	5/8 after 78d										
<b>oral PUVA / PUVB / PUVA + UVB</b>																
Berg	1994	38	9 W	9 W	5-MOP 1,2 mg/kg BW 2x/W PUVA	tR: 5/14 pR: 7/14	tR: PASI-Reduction >90% pR: PASI-Reduction >75%	n.a.	+	9	+	+	2x	-	B	
					8-MOP 0,6 mg/kg BW 2x/W PUVA	tR: 11/15 pR: 13/15										
Buckley	1995	83	until clear	until clear	oral PUVA based on skin type 3x/W	66,5 J/cm <sup>2</sup>	cumulative dose until clearance	n.a.	+	8	+	+	n.s.	-	B	
					oral PUVA based on MPD, 2x/W	78,5 J/cm <sup>2</sup>										
Calzavara-Pinton	1992	25	until clear	until clear	5 MOP 1,2 mg/kgBW	22,1 treatments, 179,1 J/cm <sup>2</sup>	mean number of treatments until clearance, total UVA dose	n.a.	+	0	n.a.	n.s.	-	n.a.	B	
					8 MOP 0,6 mg/kgBW	22,6 treatments, 117,7 J/cm <sup>2</sup>										
Calzavara-Pinton	1994	22 (5)	until clear	until clear	Bath PUVA 4x/W	tR: 14/22 15,2 treatments	tR: ≥ 100% mean number of treatments	n.a.	+	0	n.a.	-	-	n.a.	B	
					oral PUVA 4x/W	tR: 12/22 20,6 treatments										
Diette(6)	1984	31	4 W	until clear	oral PUVA 2x/W	8/11 (19,7 +/- 7,7 treatments)	clearance	n.a.	-	0	n.a.	-	-	n.a.	B	
					oral PUVA + UVB 2x/W	11/11 (17,8 +/- 5,6 treatments)										

Khurshid	2000	44	max. 17W	7 W or clear	PUVB based on skin type, 2h before 0,6 mg/kgBW Methoxypsoralen	17/22 after 5,2d, kD: 25,2 J/ cm2	clearance after mean x days, kD: cumulative dose	n.a.	+	0	n.a.	+	-	n.a.	B
					PUVA based on skin type, 2h before 0,6 mg/kgBW Methoxsalen	19/22 after 6d, kD: 72,5 J/ cm2									
Kirby	1999	85	21-105 d	until clear	2x/W PUVA - after evaluation MPD	tR: 67,5%, MPD-PUVA: 44,5 d (21-97d)	mean days until tR: - 100 %	n.a.	+	5	-	+	-	-	B
					2x/W PUVA - based on skin type	tR: 95% skintype-PUVA: 66 d (33-105d)									
Park	1988	19 (5)	until clear	until clear	oral PUVA 2-3x/W	19/19 (9,5 +/- 4,3 treatments)	Time until clearance ≥ 95%, Half - side comparison	n.a.	-	0	n.a.	-	-	n.a.	B
					oral PUVA 2-3x/W + UVB	19/19 (8,5 +/- 3,5 treatments)									
Henseler	1981	317 5	20x	after 20x	oral PUVA 4x/W	tR: 65,2% pR: 88,8%	tR: ≥ 95% pR: ≥ 75% after 20 days of treatment	n.a.	+	231	-	n.a.	n.a.	+	C
El-Mofty	2008	20	12W	12W	PUVA 1 or 2 J/cm2 (increase 0,5 J/cm2) 2x/wk	tR 30 %, PASI 85 6/10 (60%), PASI 70 1/10 (10%)	tR: PASI 100 pR: PASI 85 and PASI 70	n.a.	n.s.	1	n.s.	+	1x	-	B
					PUVA 1 or 2 J/cm2 (increase 0,5 J/cm2) 3x/wk	tR 20%, PASI 85 2/10 (20%), PASI 70 3/10 (30%)									
<b>oral PUVA vs. topical PUVA</b>															
Barth	1978	148	15 W	until clear	PUVA local 3x/W	tR: 88,3%	tR: -90% after mean 18 exposures (irradiations)	n.a.	+	n.s.	n.s.	n.s.	-	n.a.	B
					oral PUVA 4x/W	tR: 94%									
Collins	1992	44	7 W	20x	Bath PUVA 3x/W	14/22 kD: 14,5 J/cm2	clearance, cumulative UVA - dose	n.a.	+	4	+	+	1x	-	B
					oral PUVA 3x/W	14/22 kD: 60,1 J/cm2									

Cooper	2000	34	until clear	20x or clear	systemic PUVA 0.6 mg Methoxalen/kg/BW 2x/W	14/17 kD: 84,7 J/cm2	clearance kD: cumulative dose	n.a.	+	0	n.a.	+	-	n.a.	B
					Bath PUVA 2x/W	17/17 kD: 34,7 J/cm2									
<b>PUVA + systemic therapy (evaluation see chapter cyclosporin, retinoids)</b>															
Saurat	1988	73	12W	12 W	placebo + PUVA from 2W	tR: 80% (16/20)	tR: -90%	n.a.	+	8	-	+	2x	-	A2
					25 mg Etretinate + PUVA from 2W (7)	tR: 80% (16/20)									
					25 mg Acitretin + PUVA from 3W	tR: 94% (17/18)									
Lauharanta	1989	34	until clear	until clear	Bath PUVA 3x/W + Acitretin 20 mg/d - 40 mg/d	57,2 d	PASI - 90%	n.a.	+	0	n.a.	+	2x	n.a.	B
					Bath PUVA 3x/W + Etretinat 20 mg/d - 40 mg/d (7)	56,9 d									
Parker	1984	28	max. 10 W	until clear	PUVA oral 3x/W + placebo	9/13 (49.9 days medial)	clearance = less than 2% bodysurface affected	n.a.	+	2	-	+	2x	-	B
					PUVA oral 3x/W + Etretinat 0,75 mg/kgBW daily 3)	14/15 (40.3 days medial)									
Ozdemir	2008	60	8W	8W	0,3-0,5 mg/kg/day acitretin 1 wk, then 7 wk narrow-band UVB 70% Minimal Erythema Dose 3 times/wk	tR: 17/30 (56.7%)	-tR after 8 wk (or earlier) (PASI 75)	n.a.	+	3	1	+	1x	?	B
					0,3-0,5 mg/kg/day acitretin 1 wk, then 7 wk PUVA 70% Minimal Phototoxicity Dose 3 times/wk	tR: 19/30 (63.3%)									
<b>PUVA + topical therapy</b>															
Frappaz	1993	107	12W	12 W	PUVA (0,6 mg/kgBW) + UVA 3x/W + 2x/d placebo ointment	29/46 after 34d	PASI -75%	n.a.	+	15	-	+	2x	-	A2

					PUVA (0,6 mg/kgBW) + UVA 3x/W + 2x/d Calcipotriol (50µg/g)	40/46 after 22d										
Torras	2004	120	10W	10 W	Calcipotriol 2x/d + PUVA 3x/W	pR: 87,9%tR: 69%	tR: PASI - 90%pR: PASI - 75%	n.a.	+	11	-	+	2x	+	A2	
					ointment + PUVA 3x/W	pR: 47,3% tR: 36,4%										
Hanke	1979	12 (5)	30x	until clear	oral PUVA 2-3x/W + placebo ointment	tR: 12/12, 20,25 treatments, kD: 133,71 J/cm <sup>2</sup>	Half - side comparison, mean number of treatments until tR, kD: cumulative dose until clearance	n.a.	-	0	n.a.	+	2x	n.a.	B	
					oral PUVA 2-3/W + Betamethason local	tR: 12/12, 13,58 treatments, kD: 69,96 J/cm <sup>2</sup>										
<b>PUVA vs. other therapy</b>																
Caca-Biljanowska	2002	40	8 W	8 W	systemic conventional PUVA 4x/W for 6W, afterwards 2x/W for 2W	7/20	clearance	n.a.	+	0	n.a.	+	-	n.a.	B	
					30 mg Acitretin initial, than after product information	10/20										
Rogers(8)	1979	224	until clear	until clear	PUVA oral 3x/W	Medial 34,4 +/- 1,8 d: 91% (103/113)	mean number of days until clearance	n.a.	+	4	n.s.	+	-	n.s.	B	
					Ingram scheme (coal tar bath, UV- light with unclear bandwidth, Dithranol)	Medial 20,4 +/- 0,9 d: 82% (91/111)										
Vella Briffa(8)	1978	224	until clear	until clear	PUVA oral 3x/W	Medial 34,4 +/- 1,8 d: 91,2% (103/113)	mean number of days until clearance	n.a.	+	33 (9)	n.s.	+	-	-	B	
					Ingram scheme (coal tar bath, UV- light with unclear bandwidth, Dithranol)	Medial 20,4 +/- 0,9 d: 82% (91/111)										

Laser monotherapy															
Hacker	1992	20	8 W	8 W	0,0 J/cm2	no success	Mean debasement of Severity-Scores for erythema, scaling, thickness of plaque: "clinical positive effect": no definition.; 4 quadrant comparison	n.a.	-	1	-	-	1x	n.s.	B
					5,0 J/cm2	no success		n.a.							
					7,0 J/cm2	no success		n.a.							
					9,0 J/cm2	erythema: 3,84 → 2,09 scaling: 4,00 → 1,55 PD: 4,11→1,45 57% (11/19) "clinical positive effect"		1,73 [1,2 5 - 2,80 ]							
Katugampola	1995	8	6 W	16 W	no therapy	tR: 0 pR: 0	tR: 100% improvement of Plaque Severity Scores pR: > 50% improvement of PSS; comparison of 2 main lesions	n.a.	+	1	n.s.	-	n.s.	-	B
					8,5 J/cm2, 3x/W in week 2/4/6	tR: 1/7 pR: 5/7		tR: 7,00 [2,4 9 - ¥] pR: 1,40 [1 - 2,63 ]							
Trehan	2002	20	8 W	8 W	3x/W for 8 W, dose 100-350 mJ/cm2 dose after MED	tR: 100% (15/15)	tR of main lesions: PASI Reduction > 95% comparison of plaques: 6 verum Plaques/Patient, 1 placebo Plaque/Patient	tR: 1,00 [1,0 0 - 1,00 ]	+	5	-	-	n.s.	-	B
					no therapy	tR: 0% (0/15)		n.a.							

Feldman	2002	124	5 W 10x	clear or 10x	Excimer-Laser 308nm, (100-350 mJ/cm2 dependent on MED)	tR: 66/92	tR: clear	n.a.	+	32	-	+	n.a.	n.a.	C	
Housman	2004	5	19,5 W 22x	after 8,5 W	Excimer-Laser 308nm, 100-350 mJ/cm2 , dose after MED , 2x/W until 7,5 W then maintenance therapy	tR: 100% (5/5) PASI - 83%	tR: target lesions: PASI - 75%, mean PASI Reduction of target lesions	n.a.	+	0	n.a.	-	n.s.	n.a.	C	
Taibjee	2005	22	12 W	12 W	Excimer laser (0.6 – 2.1 J/cm2	pR: 4.7 tR: 6 (27%)	pR: improvement of mean PASI tR: clearance	n.a.	+	7	-	-	-	n.s.	B	
					Pulse dye laser (10-12 J/cm2	pR: 2.7 tR: 6 (27%)										
					Salicylic acid 6%	pR: 1.8 tR: 2										
					Untreated control	pR: 1.2 tR: 1										
Han	2008	35	8W	8W	308 nm xenon chloride excimer laser 750 mJ/cm2 (+250 mJ/cm2 increase) 2 times/wk	tR: 11/30 (36.7%)	tR: PASI 95	n.a.	+	5	+	(2)	-	-	-	C
Goldinger	2006	15	4W	4W	308 nm xenon chloride excimer laser 200 mJ/cm2 (+100 mJ/cm2 increase) 3x/wk	tR: 33 % (5/15) -delta PASI -5,5 (p < 0,001)	-tR (100%) after 12 treatments -delta PASI	n.a.	+	0	-	-	1x	-	B	
					Narrow-band (311nm) UVB 200 mJ/cm2 (+50 mJ/cm2 increase) 3x/wk	tR: 33 % (5/15) -delta PASI -4,9 (p < 0,001)										

- (1 etretinat in the Netherlands unlicensed
- (2 additional retrospective part of the study, not included
- (3 29 during treatment phase, 5 at follow up
- (4 not all arms listed
- (5 halfside comparison
- (6 not all arms listed
- (7 etretinat in the Netherlands unlicensed
- (8 the study included 73.3% patients with plaque-type psoriasis; the rest had psoriatic erythroderma or guttate psoriasis
- (9 dropouts after randomization but before beginning the therapy



## Systemische therapieën

### Methotrexaat

First author	Year	Number of patients	Maximal duration of treatment	Date of evaluation	Dosage	Results	Definition of success of therapy Measure of effect	NNT vs. placebo	ADRs specified	Number of dropouts	Dropouts caused by ADRs	Randomization	Blinding	ITT	Degree of Evidence
<b>Methotrexate Monotherapy</b>															
Heydendael	2003	88	16 W	16 W	MTX 15 mg/W after 4 W increase to max. 22,5 mg/W	tR: 40% (17/43) pR: 60% (26/43)	tR: PASI - 90% pR: PASI - 75%	n.a.	+	12	+	+	1x	n.s.	A2
					CSA 3mg/kg BW/d after 4 W increase to max. 5 mg/kg BW/d	tR: 33% (14/42) pR: 71% (30/42)				1					
Nyfors	1970	50	open	n.s.	MTX 25 mg/W, then reduction of dose to 5 mg/W	tR: 62% (31/50) pR: 20% (10/50) mR: 12% (6/50)	tR: improvement $\geq$ 95% pR: improvement 50 - 95% mR: improvement < 50%	n.a.	+	n.s.	n.a.	n.a.	n.a.	-	C
Weinstein	1971	26	2-20 M	4 W - 3 M	MTX 7.5 – 22.5 mg/W Weinstein -scheme	tR: 77% (20/26) pR: 23% (6/26)	tR: improvement 75-100% pR: improvement 50-75%	n.a.	+	n.s.	n.a.	n.a.	n.a.	-	C
Flytstrom	2008	68	12 W	12 W	MTX 7.5 mg/W, increase until max 15 mg/W	tR: 11% pR: 65%	tR: PASI 90 pR: PASI 75	n.a.	+	n.s.	+	+	1x	n.a.	A2

					CsA 3-5 mg/kg	tR: 29% pR: 87%									
Ranjan	2007	30	12 W	12 W	MTX 15-20 mg/W	Partiele remissie 67% 77% reductie tov baseline	Partial remission PASI 75 Percentage reduction in baseline PASI	n.a.	+	n.s.	n.s.	+	n.s.	-	A2
					Hydroxycarbamid 3-4.5 g/W	Hydroxycarbamide: Partiele remissie 33%, 48% reductie tov baseline									
Saurat	2008	271	16 W	16 W	MTX 7.5 mg/wk, increased as needed to 25 mg/wk (110 pat)	tR: 11% pR: 65%	tR: PASI 90 pR: PASI 75	n.a.	+	n.s.	n.s.	+	n.s.	-	A2
					Adalimumab 80 mg starting dose, followed by 40 mg om de week (108 pat) Or placebo (53 pat)	tR: 29% pR: 87%									
Gupta	2007	40	12 W	16 W	MTX 15 mg/W (12 pt)	Clearance after 33 days	Days until PASI 95-100%	n.a.	+	n.s.	n.s.	+	n.s.	-	B
					MTX 15 mg/W plus oral betamethason 3 mg/W	Clearance after 27 days									
Hroch	2008	16	16 W	16 W	MTX 7.5-22.5 mg/W	pR: 47%	pR: percentage reduction	n.a.	+	n.s.	n.s.	-	n.s.	-	C

Ciclosporine

First author	Year	Number of patients	Maximal duration of treatment	Date of evaluation	Dosage	Results	Definition of success of therapy Measure of effect	NNT vs. placebo	ADRs specified	Number of dropouts	Dropouts caused by ADRs	Randomization	Blinding	ITT	Degree of Evidence
<b>Ciclosporin Monotherapy</b>															
Ellis	1991	85	16 W	8 W	placebo	tR: 0% (0/25)	tR: PGA clear or almost clear	n.a.	+	4	+	+	2x	n.s.	A2
					CSA 3 mg/kg BW/d if necessary adaptation of dose after 8 W	tR: 36% (9/25)		2,78 [1,82 - 5,82]							
					CSA 5 mg/kg BW/d if necessary adaptation of dose after 8 W	tR: 65% (13/20)		1,54 [1,16 - 2,27]							
Koo	1998	309	24 W	8 W	Neoral 2,5 mg/kg BW/d if necessary adaptation of dose after 5mg/kg BW/d	pR: 51,1% (78/152)	pR: PASI -75%	n.a.	+	59	-	+	2x	n.s.	A2
					Sandimmun 2,5 mg/kg BW/d if necessary adaptation of dose until 5 mg/kg BW/d	pR: 38,2% (60/157)									
Elder	1995	37	12 W	12 W	Neoral 2x150 mg/d for 8 W, than 4 W 2x150 mg/d Sandimmun	tR: 88%	tR: PGA clear or almost clear	n.a.	+	6	-	+	2x	+	B
					Sandimmun 2x150 mg/d for 8 W, than 4 W 2x150mg/d Neoral	tR: 82%									
Engst	1989	12	4 W	4 W	placebo	tR: 0% (0/6) pR: 16,7%	tR: PASI - 90% pR: PASI - 75%	tR: 3 [1,41 - ¥]	+	0	n.a.	+	2x	n.a.	B

						(1/6)		pR: 3 [1,20 - ¥]							
					CSA 5 mg/kg BW/d	tR: 33,3% (2/6) pR: 50% (3/6)									
Laburte	1994	251	18 M	12 W	CSA 2,5 mg/kg BW/d for 3 M, afterwards increase to 5 mg	pR: 47,9% (57/119)	pR: PASI -75%	n.a.	+	88 <sub>1)</sub>	n.s.	+	-	n.s.	B
					CSA 5 mg/kg BW/d for 3 M, Try to reduct dose to 2,5 mg , in case of relapse again 5 mg	pR: 88,6% (117/132)									
Meffert	1997	128	22 W	10 W	placebo	pR: ca. 5% <sup>2)</sup>	pR: PASI -75%	n.a.	+	23 <sub>3)</sub>	-	+	2x	n.s.	B
					CSA 1,25 mg/kg BW/d	pR: ca. 10% <sup>2)</sup>									
					CSA 2,5 mg/kg BW/d	pR: 30% <sup>2)</sup>									
Thaci	2002	122	24 W	12 W	CSA 100-300 mg/d	pR: 89% (93/104)	pR: PASI -75%	n.a.	+	18	n.s.	+	n.s.	+	B
				CSA 1,25-5 mg/kg BW											
Finzi	1989	13	9 W	3 W	CSA 3 mg/kg BW/d if necessary adaptation of dose to 5mg/kg BW/d in case of no effect	pR: 92,3% (12/13)	pR: PASI -75%	n.a.	+	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	C
Higgins	1989	17	12 W	12 W	CSA 5 mg/kg BW/d	tR: 70,6%	tR: BSA clearance	n.a.	+	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	C
Gisondi	2008	61	16W	16W/2 4W (no data reported)	CsA 2.5 mg/kg/day together with low calorie diet, dose adjustment per month according to weight	61% PASI 75 80% PASI 50	pR: PASI 75 and PASI 50	n.a.	-	n.s.	n.s.	+	1x	+	A2
					CsA 2.5 mg/kg/day without diet	20 % PASI 75 40% PASI 50									
Abe	2007	19	12 W	12 W	CsA MEPC* 2.5 mg/kg/dag oraal (microemulsie preconcentraat) 12 wkn Als PASI 75 werd bereikt doorgaan met 1.5 mg/kg/dag plus lokaal Vit D zalf	52.6 % PASI 75	pR: PASI 75	n.a.	+	n.s.	-	-	-	n.a.	C
Chaidemenos	2007	48	12 W	12 W	CsA 2.5-2.7 mg/kg/dag tot	tR: 29%	tR: PASI 90	n.a.	-	n.s.	n.s.	-	-	n.a.	B

					5 mg/kg/dag	pR: 65%	pR: PASI 75			.	.	(randomisation + for maintenance therapy)			
--	--	--	--	--	-------------	---------	-------------	--	--	---	---	---	--	--	--

- 1) dropout specification with regard to dropouts during the change between phase of induction (12W) and phase II
- 2) read out of graphic
- 3) in phase I: 8 dropouts, total: 23 dropouts
- 4) in the Netherlands Etratinat is unlicensed for a therapy of psoriasis vulgaris
- 5) in the Netherlands Sirolimus is unlicensed for a therapy of psoriasis vulgaris
- 6) with regard to the evaluation of effects of a monotherapy with Ciclosporin DoE B
- 7) with regard to the evaluation of effects of a monotherapy with Ciclosporin DoE C

Retinoiden

First author	Year	Number of patients	Maximal duration of treatment	Date of evaluation	Dosage	Results	Definition of success of therapy Measure of effect	NNT vs. placebo	ADRs specified	Number of dropouts	Dropouts caused by ADRs	Randomization	Blinding	ITT	Degree of Evidence	
<b>Retinoids Monotherapy</b>																
Kragballe	1989	168	12 W	12 W	Acitretin 40 mg/d (0,56 mg/kg BW) for 4 W, then eventually adaption of dose till 80 mg/d	R: 11% (12/112) mI: 73% (82/112) PASI - 75,8%	R: Remission mI: marked improvement PASI-Reduction	n.a.	+	15	-	+	2x	-	A2	
					Etretinate 40 mg/d (0,65 mg/kg BW) for 4 W, then eventually adaptation of dose till 80 mg/d	R: 18% (7/39) mI: 62% (24/39) PASI - 70,8%				2	-					
Gupta	1989	38	8 M	8 W	placebo	pR: 11% (1/9) mR: 11% (1/9)	pR: ≥ 75% mR: ≥ 50%	n.a.	+	5 <sup>1)</sup>	-	+	2x	-	B <sup>2)</sup>	
					Acitretin 10-25 mg/d	pR: 0% (0/8) mR: 0% (0/8)										pR: 7,20 [2,30 - infinite] mR: 2,22 [1,30 - 7,51]
					Acitretin 50-75 mg/d	pR: 25% (4/16) mR: 56% (9/16)										
<b>Retinoids vs. other therapy</b>																
Caca-Biljanowska	2002	40	8 W	8W	systemic conventional PUVA 4x/W for 6 W, than 2x/W for 2 W	7/20	clearance	n.a.	+	0	n.a.	+	-	n.a.	B	

					30 mg Acitretin initial, then according to product information	10/20												
<b>Retinoids + systemic therapy</b>																		
Saurat	1988	73	12W	12W	placebo + PUVA ab 2W	tR: 80% (16/20)	tR: -90%	n.a.	+	8	-	+	2x	-	A2			
					25 mg Etretinate + PUVA ab 2W <sup>3)</sup>	tR: 80% (16/20)												
					25mg Acitretin + PUVA ab 3W	tR: 94% (17/18)												
Lauharanta	1989	34	until clear	until clear	Bath-PUVA 3x/W + Acitretin 20 mg/d - 40 mg/d	57,2 d	PASI - 90%	n.a.	+	0	n.a.	+	2x	n.a.	B			
					Bath-PUVA 3x/W + Etretinat 20 mg/d - 40 mg/d <sup>3)</sup>	56,9 d												
Carlin <sup>4)</sup>	2003	17	12W	12W	25 mg/d Acitretin + Solarium 5-7x/W (UVB-Anteil 5%, UVA 7-12%)	tR: 47% pR: 59%	tR: PASI ≥ 90% pR: PASI ≥ 75%	n.a.	+	3	-	n.a.	n.a.	+	C			
<b>Retinoids + topical therapy</b>																		
van de Kerkhof	1998	135	12 W	12 W	Acitretin 20 mg/d, + 10 mg/W until 70 mg/d + placebo	clear: 41% (24/59)	clearance/ marked improvement: no definition	n.a.	+	16	+	+	2x	+	B <sup>2)</sup>			
					Acitretin 20 mg/d + 10 mg/W until 70 mg/d + Calcipotriol ointment	clear: 67% (51/76)										21	+	
<b>Retinoids and NBUVB vs placebo and NBUVB</b>																		
Magliocco	2005	10	10w	10w	bexarotene gel 1% (every other day in week 1, 1x/d in week 2, then 2x/d; in combination with NBUVB phototherapy 3x/w, starting in week 3	67.6% (95% CI 50.9% to 84.3%); Stat sign greater compared with placebo	Mean decrease in lesion score (0 to 12) from baseline	n.a.	+	10 %	+	+	2x	+	B			
					placebo in combination with NBUVB phototherapy 3x/w	48.2% (95% CI 24.0% to 72.5%)												

- 1) phase I (8W): 5 Dropouts, total (8M): 21 Dropouts
- 2) unclear definition of success of therapy lead to devaluation
- 3) Etreinat in in Germany unlicensed
- 4) additional retrospective part of the study, not included



Fumaraten

First author	Year	Number of patients	Maximal duration of treatment	Dosage	Date of evaluation	Results	Definition of success of therapy Measure of effect	NNT vs. placebo	ADRs specified	Number of dropouts	Dropouts caused by ARDs	Randomization	Blinding	ITT	Degree of evidence
Altmeyer	1994	100	16 W	Fumaderm initial until 2x1/d, then Fumaderm tbl. until 3x2/d	W 16	tR: 24% (12/50) 1) pR: 32% (16/50) 1) PR: PASI 21.5  →10.7	tR: RI ≥ 95% pR: RI = 70-95%  PR: PASI reduction	tR: 5 [3.03 - 14.34] pR: 3.85 [2.47 - 8.70]	+	19	+	+	2x	-	A2
				Placebo		tR: 4% (2/50) pR: 6% (3/50)				29	-				
Kolbach	1992	196	24 M	Dimethylfumarate 60-240 mg/d	W 12	39% (41/104)	improvement ≥ 75% (no score)	n.a.	+	25	-	-	-	n.s.	B
				Fumaderm initial 3x1/d, then Fumaderm until 2x2/d		53% (32/60)				7	+				
Nugteren-Huying	1990	39	16 W	Fumaderm forte tbl. after scheme	W 16	tR: 50% (6/12) pR: 25% (3/12)  BSA: 21% → 6%	tR: 90% BSA-Reduction pR: 70-90% BSA Reduction	tR: 1.71 (1.16 - 3.29) pR: 12.00 (2.89 -	+	1	+	+	2x	-	B

				Octylfumaric acid 284 mg + Mg- +Zn-Salts		tR: 0/10. pR: 0/10 BSA unchanged		∞)		3					
				Placebo		tR: 0/12. pR: 1/12 BSA unchanged		-		1	-				
								n.a.							
Altmeyer	1996	83	12 M	Fumaderm initial until 3x1/d, then Fumaderm tbl. until 3x2/d	W 16	tR: 42% (35/83) pR: 29% (24/83) PR: PASI 26.04 → 5.43	tR: RI ≥ 95% pR: RI = 70-95%  PR: PASI reduction	n.a.	+	33	-	n.a.	-	n.s.	C
Bayard	1987	13	3 M	Fumaderm forte tbl., following regimen until max. 6 tbl/d	W 12	tR: 18% (2/11) pR: 27% (3/11)	tR: completely cured pR: no new areas, low activity	n.a.	+	2	+	n.a.	n.a.	-	C
Carboni	2004	40	24 M	Infliximab 5 mg/kg W 0/2/6	W 10	P-100: 37.5% (3/8) P-90: 25% (2/8) P-75: 25% (2/8) P-50: 12.5% (1/8)	PASI 100/90/75/50	n.a.	+	4	+	n.a.	n.a.	n.s.	C
Litjens	2003	20	24 M	5mg/kg (W 0/2/6) 3-5 mg/kg (8-10 W intervalls) IV	W 10	pR: 77% mR: 95%	pR: PASI 75 mR: PASI 50	n.a.	+	8	+	n.a.	n.a.	n.s.	C
Mrowietz	1998	101	16 W					n.a.	+	31	-	n.a.	n.a.	n.s.	C
Gollnick	2002	134	13 W	Fumaderm initial 1x/d until Fumaderm 5x/d + 2x/d placebo ointment (n=66)	W 13	tR: 0% pR: 40% PR: PASI -51.9%	tR: clearance pR: marked improvement PR: PASI reduction	n.a.	+	20	+	+	2x	+	A2
				Fumaderm same dose + 2x/d calcipotriol ointment (n=68)		tR: 10% pR: 65% PR: PASI -76.1%				14					

## Biologics

### Adalimumab

First author	Year	Number of patients	Maximal duration of treatment	Dosage	Date of evaluation	Results	Defenition of success of therapy Measure of effect	NNT vs. placebo	ADRs specified	Number of dropouts	Dropouts caused by ARDs	Randomization	Blinding	ITT	Degree of evidence
Gordon	2006	147	60 W	Adalimumab 80 mg (W 0) + 40 mg EOW (from W 1) SC	W 16	pR: 53% tR: 11%	pR: PASI 75 tR: PASI 100	n.a.	+	11	-	+	3x	+	A2
				Adalimumab 80 mg (W 0 + 1) + 40 mg weekly (from W 2) SC		pR: 80% tR: 26%				17					
				Placebo (W 0-12) + Adalimumab 80mg (W 12) + 40mg EOW (W 13-		pR: 4% tR: 0%				2 (W 12) 9 (W 60)					
Menter	2007	1212	52 W	Adalimumab 80 mg (W 0) + 40 mg EOW SC (W 1 - W 15)	W 16	pR: 71% tR: 20%	pR: PASI 75 tR: PASI 100	n.a.	+	61	-	+	2x	+	A2

				Adalimumab 40 mg EOW (W 17 - W 33)17)													
				Placebo (W 0) + EOW SC (W 1 - W 15) Adalimumab 40 mg EOW (W 17 - W 33)17)							7	-					

Etanercept

First author	Year	Number of patients	Maximal duration of treatment	Dosage	Date of evaluation	Results	Definition of success of therapy Measure of effect	NNT vs. placebo	ADRs specified	Number of dropouts	Dropouts predominantly due to ADRs	Randomization	Blinding	ITT	Degree of evidence
Gottlieb	2003	112	24 W	Placebo	W 12	pR: 2% (1/55)	pR: PASI 75	n.a.	+	8	-	+	2x	+	A2
				Etanercept 25 mg 2x/W		pR: 30% (17/57)		3.57 [2.48-6.40]							
Leonardi	2003	672	24 W	Placebo	W 12	pR: 4% (6/166)	pR: PASI 75	n.a.	+	43	+	+	2x	-	A2
				Etanercept 25 mg 1x/W		pR: 14% (23/160)		9.29 [5.92-21.61]							
				Etanercept 25 mg 2x/W		pR: 34% (55/162)		3.30 [2.62-4.44]							
				Etanercept 50 mg 2x/W		pR: 49% (81/164)		2.18 [1.85-2.66]							
Papp	2005	583	24 W	Etanercept 25 mg BIW SC	W 12	tR: 11% (22/196) pR: 34% (67/196) mR: 64% (125/196)	tR: PASI 90 pR: PASI 75 mR: PASI 50	tR: 9.82 [6.72-18.04] pR: 3.22 [2.62-4.17]	+	9	+	+	3x	+	A2

				Etanercept 50 mg BIW SC W 0-12 Etanercept 25 mg BIW SC W 13-24		tR: 21% (41/194) pR: 49% (96/194) mR: 77% (149/194)		mR: 1.82 [1.59-2.12] tR: 4.98 [3.84-7.05] pR: 2.16 [1.86-2.57] mR: 1.47 [1.33-1.64]		9	-					
				Placebo		tR: 1% (2/193) pR: 3% (6/193) mR: 9% (17/193)		n.a.		25	-					
Tyring	2006	618	96 W *	Etanercept 50 mg 2x W SC	W 12	tR: 21% (65/311) pR: 47% (146/311) mR: 74% (230/311)	tR: PASI 90 pR: PASI 75 mR: PASI 50	tR: 5.02 [4.07 – 6.55] pR: 2.38 [2.08 – 2.78] mR: 1.67 [1.51 – 1.86]	+	6	+	+	3x	-	A2 *	
				Placebo W 0-12 Etanercept 50 mg BIW (W 13-96)		tR: 1% (3/307) pR: 5% (15/307) mR: 14% (43/307)		n.a.		17	-					
Cassano	2006	108	12 W	Etanercept 50 mg (BIW)	W 12	pR: 54 % mP: 74%	pR: PASI 75 mR: PASI 50	n.a.	+	3	-	+	1x	n.a.	B	
				Etanercept 100 mg (once W)		pR: 50% mR: 78%				4						

Costanzo	2005	44	24 W	Etanercept 2 x 25 mg/W SC	W 12	pR: 43% (19/44)	pR: PASI 75	n.a.	+	4	+	n.a.	n.a.	n.s.	C
Moore	2007	2546	24 W	W 0-12: Etanercept 50 mg (BIW) W 13-24: Etanercept 50 mg (once W)	W 12	pR: 71,3%	pR: PGA clear or almost clear	n.a.	+	42	-	+	-	+	B
				W 0-12: Etanercept 50 mg (BIW) from W 13 discontinuation and reinjection W 16 or W 20**		pR: 72%				82					

\* W 0-12 double blind phase (Grade of Evidence A), from W 13 open label (Grade of Evidence B)

\*\* Interrupted group: responders (PGA of maximum 2 and improvement from baseline) discontinued and reinitiated at relapse (W16 or W20)

Infliximab

Degree of evidence	ITT	Blinding	Randomization	Dropouts predominantly due to ARDs	Number of dropouts	ADRs specified	NNT vs. placebo	Defenition of success of therapy Measure of effect	Results	Date of evaluation	Dosage	Maximal duration of treatment	Number of patients	Year	First author		
A2	+	2x	+	+	24 (W10)	+	-	tR: PASI90  pR: PASI 75  mR: PGA clear or almost clear	tR:0.5%	W 10	Placebo W 0,2,6	W 46	835	2007	Menter		
					pR:1.9%				Infliximab 5mg/kg W16, 18, 22, then every 8 wks								
					mR:1%				Infliximab 3 mg/kg W0,2,6								
					tR:37.1%				From W 14 every 8 wks								
					34 (W50)												
					21 (W10)												
					36 (W50)												
					51 (W50)												
					17 (W10)												
									tR:45.2%		Infliximab 5 mg/kg W0,2,6						



				From W 14 every 8 wks		pR:75.5%				0)					
				Infliximab 5 mg/kg W0,2,6 From W 14 as needed*		mR:76%				31 (W50)					
										38 (W50)					
Antoni **	2005	200	22 W	Placebo	W 14	tR: 0% pR: 2% (2/87) mR: 9%	tR: PASI 90 pR: PASI 75 mR: PASI 50	n.a.	+	24	-	+	2x	n.s.	A2
				Infliximab 5 mg/kg W 0/2/6		tR: 41% pR: 64% (53/83) mR: 82%		tR: 2.44 pR: 1.62 [1.38 - 1.97] mR: 1.37							
Gottlieb	2004	249	6 W	Placebo	W 10	tR: 2% (1/51) pR: 5.9% (3/51)  mR: 21.6% (11/51)	tR: PASI 90 pR: PASI 75 mR: PASI 50	n.a.	+	85	-	+	2x	n.s.	A2
				Infliximab 3 mg/kg W 0/2/6		tR: 45.5% (45/99) pR: 72% (71/99) mR: 83.8% (83/99)		tR: 2.30 [1.85-3.03] pR: 1.52 [1.30-1.82] mR: 1.61 [1.32-2.05]							
				Infliximab 5 mg/kg W 0/2/6		tR: 57.6% (57/99) pR: 88% (87/99) mR: 97% (96/99)		tR: 1.80 [1.51-2.21] pR: 1.22 [1.10-1.37] mR: 1.33 [1.15-1.57]							

Reich	2005	378	46 W	Infliximab 5 mg/kg IV W 0/2/6 then every 8 W	W 10	tR: 57% pR: 80% mR: 91%	tR: PASI 90 pR: PASI 75  mR: PASI 50	n.a.	+	31 (W 50)	+	+	3x	+	A2	
				Placebo W 0-24 Infliximab 5 mg/kg IV W 24-48		tR: 1% pR: 3% mR: 8%				7 (W 24)						-
										1 (W 50)						n.s.
Chaudari	2001	33	16 W	Placebo	W 10	tR: 18% (2/11) PR: 20.3 → 17.5	tR: Mean PASI Reduction ≥ 75 %  PR: PASI- Reduction	n.a.	+	3	-	+	2x	-	B	
				Infliximab 5 mg/kg W 0/2/6		tR: 82% (9/11) PR: 22.1 → 3.8										tR: 1.57 [1.04- 3.18]
				Infliximab 10 mg/kg W 0/2/6		tR: 73% (8/11) PR: 26.6 → 5.9										tR: 1.83 [1.12- 5.07]
Schopf	2002	8	6 W	Infliximab 5 mg/kg W 0/2/6	W 10	P-100: 37.5% (3/8) P-90: 25% (2/8) P-75: 25% (2/8) P-50: 12.5% (1/8)	PASI 100/90/75/ 50	n.a.	+	1	-	n.a.	n.a.	-	C	
Smith	2006	23	Start: 2002 ongoi ng at end of trial (2005)	5mg/kg (W 0/2/6) 3-5 mg/kg (8-10 W intervalls) IV	W 10	pR: 77% mR: 95%	pR: PASI 75 mR: PASI 50	n.a.	+	7	+	-	-	n.s.	C	

\* original infliximab dose at visits during which observed improvement in PASI from baseline was less than 75%, and received placebo if PASI improvement was at least 75%.

\*\* About 50% of patients with previous MTX therapy in both arms

Ustekinumab

First author	Year	Number of patients	Maximal duration of treatment	Date of evaluation	Dosage	Results	Measure of effect	Definition of success of therapy	NNT vs. placebo	ADRs specified	Number of dropouts	Dropouts caused by ARDs	Randomization	Blinding	ITT	Degree of evidence
Leonardi	2008	766	28 W	W 12	Placebo W 0,4,16 Cross-over after 12 W	pR:3,1%	tR: PASI 100 pR: PASI 75	n.a.	+	n.a.	n.a.	+	2x	+	A2	
					Ustekinu mab 45 mg W 0,4,16 From W 12 every 12 wks	pR:67.1%										n.a.
					Ustekinu mab 90 mg W 0,4,16 From W 12 every 12 wks	pR:66,4%										n.a.
Papp	2008	1230	28 W	W 12	Ustekinu mab 45 mg W 0,4,16 From W	pR: 64%	tR: PASI 100 pR: PASI 75	n.a.	+	n.a.	n.a.	+	2x	+	A2	

					12 every 12 wks													
					Ustekinu mab 90 mg W 0,4,16 From W 12 every 12 wks	pR: 64%												
					Placebo W 0,4,16 Cross- over after 12 W	pR: 2%												

## Psoriasis bij kinderen

Treatment	Author	LOE	Diagnosis (number)	Study type	No. of patients	Duration of treatment	Outcome
<i>Topical corticosteroids</i>							
Halobetasol cream 0,05%	Herz <sup>12</sup>	4	PP (11)	OL	11	14 days	Healed: 72,7%; Marked improvement 18,2 %, Moderate improvement 9,1%
Clobetasol propionate emulsion formulation foam 0,05%	Kimball <sup>11</sup>	4	PP (9); Treated (8) Placebo (1)	RCT	9	2 wks	Erythema, induration and thickness of lesions minimal or even cleared, and static PGA 'clear' or 'minimal': 25% of patients
Hydrocortison ointment 1%	Feicht <sup>14</sup>	5	GPP (1)	CR	1	3 wks	Clearance 100%
<i>Vitamin D analogues</i>							
Calcipotriene 50 µg/g	Oranje <sup>15</sup>	1b	PP (81) Treatment (43) Placebo (34)	RCT	81	8 wks	PASI: -52% in treatment group, -37,1% in placebo-group (= not significant); PGA treatment-group: clearance 16%, marked improvement 44% (in placebo-group clearance 0% and 44% marked improvement). Differences were statistically significant for redness and scaliness, but not for thickness.
Calcipotriene 50 µg/g	Darley <sup>18</sup>	4	PP (66)	OL	66	8 wks	Mean (±SD) PASI 6,1 (±3,5) to 2,4 (±1,7) in 8 weeks. Clearance or marked improvement in 62-65%.
Calcipotriene 0,005% in petrolatum	Fabrizi <sup>19</sup>	4	PP (4); IP (4); FP (2); PPP (2)	OL	12	4-6 wks	Average PASI 3,28 to 0,28; after 2 weeks PASI50 in 60% of patients
Calcipotriene 50 µg/g	Park <sup>20</sup>	4	PP (12)	OL	12	12-106 wks	PASI 90: 8,3 %, PASI 75: 66,7%; Mean PASI: 18,4 (±12,2) to 6,5 (±5,4)
Calcipotriene	Travis <sup>21</sup>	5	EP (1)	CR	1	3 mo	Clearance: 100%
Calcipotriene 50 µg/g	Patrizi <sup>22</sup>	4	IP (1); GP (4); PP (15)	OL	20	8 wks	>75% improvement: 30%, 50-70% improvement: 45%
Calcipotriene	Choi <sup>23</sup>	5	GPP (1)	CR	1	1 mo	Lesions almost disappeared: 100%
Calcitriol ointment 3 µg/g	Saggese <sup>16</sup>	2b	PP (10)	RCT	10	4 wks	Residual mild erythema: 100%
Calcitriol 15 µg/g in petroleum jelly	Perez <sup>17</sup>	2b	PP (4)	PCT	4	2 mo	Severity score (0-9) (±SD): Calcitriol: 6,0 (±0,4) to 2,5 (±0,6) (p<0,025), Placebo: 6,0 (±0,4) to 5,8 (±0,3) (p=0,2)
Calcitriol 15 µg/g in petroleum jelly	Perez <sup>17</sup>	4	PP (4)	OL	4	15-23 mo	Mean baseline PASI 11,0 ±2,2 reduced by 94% in 18 months
<i>Calcineurin-inhibitors</i>							
Tacrolimus 0,1%	Brune <sup>26</sup>	4	FP (5); IP (3); FP & IP (3)	OL	11	Maximum 180 days	12% Completely cleared; 88% 90-99% improvement; overall severity score clinically significant at day 30
Tacrolimus 0,1%	Steele <sup>27</sup>	4	IP (8)	ROL	8	2 days - 2 wks	100% efficacy in 100%
Tacrolimus 0,1%	Clayton <sup>30</sup>	5	FP (1)	CR	1	3 days	Total clearance: 100%
Pimecrolimus 1%	Amichai <sup>28</sup>	5	IP (1)	CR	1	3 wks	Lesions resolved: 100%
Pimecrolimus 1 %	Mansouri <sup>29</sup>	5	IP & FP (1)	CR	1	80 days	Lesions completely disappeared: 100% after 20 days

<u>Dithranol</u>							
Dithranol cream 0,1%-2%	Zvulunov <sup>32</sup>	4	NS (58)	ROL	58	Until remission, median 2 mo	Remission: 81%
Dithranol cream 0,1% with 17% urea	Guerrier <sup>33</sup>	4	GP (6); PP (30); GP & PP (5)	OL	41	6 wks, extension to 12 wks for 8 patients	At week 6: mean percentage clinical improvement ( $\pm$ SEM) 64 ( $\pm$ 11) (n=11) & 77 ( $\pm$ 4) (n=23)
Dithranol 0,016%-0,0625%	Schubert <sup>34</sup>	5	PP (1)	CR	1	3 mo	Marked improvement: 100%
<u>Phototherapy</u>							
NB-UVB 50 mJ initial dose; increments of 10% at each session	Jain <sup>37</sup>	4	GP (2); PP (18)	OL	20	12 wks	>90% PASI reduction: 60%; 70-90% PASI reduction: 15%; 50-70% PASI reduction: 5%; <50% PASI reduction: 10%
NB UVB	Tay <sup>40</sup>	4	GP (6); PP (4)	OL	10	6-20 wks (mean 11,9)	Clearance: 100%
NB-UVB: starting at 50% of MED with increments of 20%	Jury <sup>38</sup>	4	NS (35)	RCS	35	-	Clearance or minimal residual disease 63%; 9% no better; 28% no record
UVB	Al-Fouzan <sup>36</sup>	4	NS (25)	RCS	25	7,6 $\pm$ 4 wks (range 2-20 wks)	>80% clearance: 88%
NB UVB 0,03-0,05 J/cm <sup>2</sup>	Pasic <sup>39</sup>	4	GP (3); PP (17)	RCS	20	10-39 treatments (mean 19)	PASI 90: 45%; PASI 70 65%; PASI 50: 85%
PUVA	Kim <sup>41</sup>	5	PP (1)	CR	1	18 treatments	Lesions cleared: 100%
PUVA 3,75 mg/L 8-MOP "suit" & 2,5-4,0 J/cm <sup>2</sup> UVA	Thappa <sup>42</sup>	5	GP (1)	CR	1	4 wks	PASI 14,2 to 1,6 (89% improvement)
PUVA 0,6 mg/kg methoxypsoralen & 0,5 – 1 Joule/cm <sup>2</sup> UVA	Braun-Falco <sup>43</sup>	4	EACP (2)	CS	2	15-21 treatments	Clearance: 100%
<u>Antibiotics</u>							
Thiamphenicol 20 mg/kg	Juanqin <sup>49</sup>	4	GPP (2)	RCS	2	-	< 50 % Clearance: 100%
Amoxicillin/clavulanic acid 50mg/kg	Pacifico <sup>51</sup>	5	GP (1)	CR	1	20 days	Cleared 100%
Erythromycine 50 mg/kg	Patrizi <sup>50</sup>	4	GP (4)	CS	4	2 wks	Psoriasis completely resolved: 100%
Rifampin	Rosenberg <sup>52</sup>	4	GP (3); PP (1)	RCT	4	5 days	Excellent response: 25 %, Good response: 75%
Erythromycine or penicillin V with addition of rifampin	Vincent <sup>53</sup>	4	GP (3)	OL	3	14 days	No clinical change: 100%
<u>Retinoids</u>							
Etretinate 1 mg/kg	Rosinska <sup>58</sup>	4	EP (5); GPP (5)	RCS	10	3 wks - 12+ mo	EP: 2 x complete clearing; 3x improvement; GPP: 5 x complete clearing
Etretinate 10 mg	van de Kerkhof <sup>59</sup>	5	GPP (1)	CR	1	3 mo	Complete clearance: 100%
Etretinate 1 mg/kg	Pavicic <sup>60</sup>	4	GPP (5)	CS	5	-	Complete and significant regression of erythroderma: 100%
Etretinate 0,5-0,9 mg/kg	Kim <sup>61</sup>	4	EP (3)	OL	3	4-5 mo	Clearance erythema and scaling: 100%
Etretinate 25 mg	van der Rhee <sup>62</sup>	4	PP (2)	CS	2	13-17 mo	Excellent: 100%
Acitretin 0,5 mg/kg	Salleras <sup>64</sup>	5	EP (1)	CR	1	3 mo	Complete remission: 100%
<u>Cyclosporin</u>							
Cyclosporin A 1-2 mg/kg	Kilic <sup>76</sup>	4	GPP (3)	CS	3	12, 6, 5 mo (last one still in treatment)	Almost completely disappeared: 33%; Completely disappeared: 66%

Cyclosporin 3 mg/kg	Alli <sup>78</sup>	5	GPP (1)	CR	1	11 mo	Free of psoriasis: 100%
Cyclosporin 3,5 mg/kg	Torchia <sup>79</sup>	5	Photosensitive psoriasis (1)	CR	1	3 wks	Lesions healed: 100%
Cyclosporin 2,5-10 mg/kg	Mahe <sup>75</sup>	4	PPP (1); EP (1); PP (1); GPP (1)	CS	4	3,5-6 mo	No response: 100%
<i>Methotrexate (MTX)</i>							
MTX 0,03-0,24 mg/kg	Collin <sup>84</sup>	4	PP (10)	RCS	10	6-178 wks	Complete clearance: 20%; Almost complete clearance: 60%, No response 10 %
MTX 0,2-0,4 mg/kg	Kaur <sup>85</sup>	4	PPP (1); EP (3); PP (17); GPP (3)	RCS	24	2-16 mo (mean 4,97)	PASI 75: 91,7%; PASI 50-75: 8,3%
MTX 0,2-0,4 mg/kg	Kumar <sup>86</sup>	4	EP (3); PP (2); GPP (2)	RCS	7	6-10 wks to control: duration 31,2-46,4 wks(mean 38,8)	> 75 % clearance: 100%
MTX 0,2-0,4 mg/kg	Juanqin <sup>49</sup>	4	GPP (4)	RCS	4	-	> 80 % clearance: 100%
MTX 0,2 mg/kg	Kalla <sup>87</sup>	5	GPP (1)	CR	1	10+ wks	Marked improvement: 100%
MTX 0,4 mg/kg	Dogra <sup>89</sup>	5	GPP (1)	CR	1	-	Clearance of pustules: 100%
MTX 0,3 mg/kg	Dogra <sup>88</sup>	5	GPP (1)	CR	1	12 wks	Almost complete remission: 100%
MTX 0,3 mg/kg	Ivker <sup>90</sup>	5	GPP (1)	CR	1	4 wks	Clearing: 100%
<i>Biologics</i>							
Etanercept 0,8 mg/kg	Paller <sup>105</sup>	1b	PP (211) Treated (106) Placebo (105)	RCT	211	12 wks blind; 24 wks open; 12 wks blind	27% (at week 12) total remission, 57% (at week 12) partial remission
Etanercept 25 mg	Hoang <sup>109</sup>	5	PP (1)	CR	1	8 mo	Clearance of all lesions except those plaques on elbows & knees 100%
Etanercept 0,4 mg/kg	Fabrizi <sup>111</sup>	5	EP (1)	CR	1	6 mo	PASI 37 to 1,2 in 12 weeks
Etanercept 0,4 mg/kg	Papoutsaki <sup>106</sup>	4	GPP & EP (1); PPP (1); PP (2)	CS	4	24-86+ wks	PASI: 25,8 to 0; 21,2 to 0; 27,4 to 5,9; 9,2 to 2,2
Etanercept 0,4 mg/kg	Safa <sup>114</sup>	5	EP (1)	CR	1	6+ mo	Significant clinical improvement: 100%
Etanercept 25 mg	Farnsworth <sup>112</sup>	5	PP (1)	CR	1	8 mo	No improvement: 100%
Etanercept 0,4 mg/kg	Kress <sup>107</sup>	4	PP (3)	CS	3	27; 27; 30 mo	Almost clear 100%
Infliximab 5 mg/kg	Farnsworth <sup>112</sup>	5	PP (1)	CR	1	6+ wks	Marked clearing of psoriasis: 100%
Infliximab 3,3 mg/kg	Menter <sup>113</sup>	5	PP & PPP (1)	CR	1	30+ wks	Trunk and limb plaques cleared, with significant improvement in het palmoplantar disease: 100%
Infliximab 5 mg/kg	Pereira <sup>110</sup>	5	GPP (1)	CR	1	10 mo	Completely clear: 100% in 2 wks, after 13 wks flare, after 10 mo insufficient effect
Infliximab 5 mg/kg	Weishaupt <sup>115</sup>	5	GPP (1)	CR	1	1 administration	Pustules resolved, erythema lightened: 100%
<i>Other therapies</i>							
Colchicine 0,5 mg	Zachariae <sup>104</sup>	5	GPP (1)	OL	1	-	Symptoms disappeared: 100%
Colchicine 0,25 mg	Wahba <sup>103</sup>	5	GP & PP (1)	OL	1	2 mo	Excellent: 100%

NB-UVB: narrow-band ultraviolet B radiation; MED: minimal erythema dose; (P)UVA: (psoralen plus) ultraviolet A radiation; MTX: methotrexate; PP: plaque psoriasis; GPP: pustular psoriasis; GP: guttate psoriasis; EP: erythrodermic psoriasis; IP: inverse psoriasis; FP: facial psoriasis; NS: not specified; RCT: randomized controlled trial; PCT: placebo controlled trial; OL: open-label trial; CR: case-report; CS: case-series; RCS: retrospectively reviewed case-series; ROL: retrospectively reviewed open-label trial; wks: weeks; mo: month(s); PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician Global Assessment; SD: standard deviation; SEM: standard error of the mean; - : unknown



### **Ditranol zalf**

Ditranol zalf is ditranol in een basis van witte vaseline, vloeibare paraffine en salicylzuurpoeder. Door de vette basis is het moeilijk afwasbaar, want immers niet in water oplosbaar.

Ditranolzalf wordt op de verpleegafdeling dermatologie veel gebruikt als therapie voor uitgebreide psoriasis. Een voordeel van ditranol zalf is dat je het over het gehele lichaam aanbrengt, te beginnen in een lage concentratie, en je het vervolgens 24 uur kunt laten zitten. Het is wel aan te bevelen om het met een enkele laag tubes(tubiton of tubifast) af te dekken i.v.m. de vette basis, om het contact met meubels/kleding en eigen onbehandelde huid te voorkomen.

Ditranol geeft een bruine verkleuring van de huid en kleding.

Ditranol zalf heeft een mildere werking dan de -crème.

Ditranol werkt nog lang na, zeker 48 uur. Voor de veiligheid wordt er pas om de vier dagen gestegen met de ditranolzalf, indien de huid niet rood ziet of de patiënt er last van heeft.

Startpercentage is afhankelijk van het huidtype

De verschillende percentages

Ditranolzalf:	0,01 %	0,6 %
	0,03 %	0,8 %
	0,05 %	1,0 %
	0,08 %	1,5%
	0,1 %	2 %
	0,2 %	3 %
	0,3 %	4 %
	0,4 %	5 %

Veel hoger dan 5 procent ditranol gaan we meestal niet aangezien de werkzaamheid van de ditranol niet zo hoog is i.v.m. oxydatie van de ditranol.

Als een apotheek belt voor de samenstelling van de ditranol zalf:

Voor ditranol zalf 0,01 % 200 gram:

- Ditranol 20 mg
- Salicylzuurpoeder 1 gram
- Vloeibare paraffine 4 gram
- Witte vaseline 194,98 gram

### **Protocol kort- contact behandeling met ditranol crème**

- De arts en verpleegkundige bespreken samen of het hele lichaam, gedeelten of alleen de psoriasisplekken worden behandeld.
- Men smeert met ditranolcrème in opbouwend schema voor zalfpercentage en inwerktijd. Zie onderstaand schema.
- De patiënt mag ongeveer 8 uur nadat er gesmeerd is prikkeling of lichte roodheid van de huid bemerken. Dit is een gewenste reactie.
- Bij roodheid van de huid:

Is de roodheid weggetrokken op het moment dat er een dag later weer gesmeerd moet worden, dan gewoon doorgaan met de ditranol. Dan echter niet stijgen met het percentage of de tijd. Is de huid langer dan een dag rood en voelt deze warm aan dan stoppen met de ditranol tot de roodheid geheel weg is getrokken. Op deze dagen alleen een onderhoudszalf smeren twee keer per dag, of vaker..

- Weer starten met de ditranol na onderbreking van een of meerdere dagen heeft gevolgen voor het schema. Wij hanteren hierbij de volgende regels:

Als er 1 of 2 dagen gestopt is: 1 stap terug in het laatste schema.

Als er 3 of 4 dagen gestopt is: 2 stappen terug in het laatste schema.

Als er 5 of 6 dagen gestopt is: 3 stappen terug in het laatste schema

Een stap wil zeggen in tijd of concentratie van de ditranol.

*Voorbeeld:*

*Laatst gebruikte concentratie was 0,2 % 15 minuten*

*Na 2 dagen stoppen 1 stap terug in het laatste schema is dan 0,1 % 45 minuten*

*Na 3 dagen stoppen 2 stappen terug is dan 0,1 % 30 minuten.*

Bij herstarten altijd weer 3 dagen hetzelfde aanhouden

Nadat de applicatietijd van de ditranolcrème verstreken is wordt de ditranol onder de douche met veel warm water verwijderd door middel van een washandje rustig over de huid te wrijven tot er geen schuim meer af komt.

Na douchen de huid geheel invetten met een onderhoudszalf.

Ditranolcrème applicatieschema:

0,05 % ditranolcrème

- 3 dagen 15 minuten
- 3 dagen 30 minuten
- 3 dagen 45 minuten

0,1 % ditranolcrème

- 3 dagen 15 minuten
- 3 dagen 30 minuten
- 3 dagen 45 minuten

0,2 ditranolcrème

- 3 dagen 15 minuten
- 3 dagen 30 minuten
- 3 dagen 45 minuten etc met 0,3%, 0,4%, 0,6%, 0,8%, 1% 2% 3% en 5%

In overleg met de arts kan er afgeweken worden van dit schema afhankelijk van de gevoeligheid van de huid.

- Ditranolcrème moet altijd in tubes geleverd worden i.v.m oxydatie, mag niet in potten.
- Ditranolcrème moet in de koelkast bewaard worden.
- Denk aan verkleuren van de handdoek/kleding.

## **Protocol behandeling psoriasis behaarde hoofd met dithranol crème**

### **Praktische adviezen:**

- Indien scherp begrensde plekken aangedaan zijn (alleen voorhoofd, of alleen achterhoofd) hoeven alleen deze plekken gesmeerd te worden. Als er sprake is van een meer diffuus beeld, moet de hele hoofdhuid gesmeerd worden.
- Bescherm niet aangedane huid met vaseline. Vooral oren zijn er kwetsbaar!
- Nog eens nadrukkelijk aangeven dat de patiënt niet met de handen in de ogen komt. Heel vaak gebeurt dit toch onbewust.
- Gezicht en handen nog eens wassen na de behandeling, voor het geval er dithranol-resten zijn achtergebleven.
- Smeer niet op plekken waar nog nooit gesmeerd is, vooral overgang behaarde achterhoofd/nek wil nog wel eens verbranden.
- Als met hogere concentraties gesmeerd wordt (>1%) kan de huid erg droog worden en hierdoor gaan schilferen, wat met jeuk gepaard gaat. Peauline-olie voor de nacht opbrengen, kan dit verminderen.
- De patiënt mag zelf bepalen hoe de haren uitgewassen worden: met hoofd voorover (Kans dat dithranol in het gezicht en ogen komt) of achterover (dithranol komt op het lichaam).

### **Schema:**

1. Start met 0,1% gedurende 45 minuten en verhoog elke 2 dagen. Als de patiënt een warm of prikkelend gevoel ervaart (Het gevoel dat “het wat doet”, dus geen pijn!): stap 2
2. De werkzame concentratie is bereikt, nu pas na 5 dagen verhogen. Bij de hogere concentraties (1%, 2%, 3%, 5%) mag tot maximaal 10 dagen dezelfde concentratie gesmeerd worden, mits er nog vooruitgang in zit.
3. Als na 3 dagen smeren met eenzelfde concentratie geen verbetering optreedt, mag de inwerktijd ook verhoogd worden naar 60 minuten.

### **Bij irritatie/pijn van het behaarde hoofd**

-Stoppen met smeren

Herstart als de gevoeligheid verdwenen is en de patiënt er geen last meer van heeft, en verder gaan met dezelfde concentratie maar dan beginnen met 30 minuten inwerktijd (2 dagen), als dit goed gaat dan weer 45 minuten en schema vervolgen

### **Bij irritatie/pijn gezonde huid/ogen:**

-Stoppen met smeren

-Herstart als de patiënt geen last heeft en gewoon schema vervolgen

-Voorlichting geven aan de patiënt: voorzichtiger zijn

-Als patiënt voorover uitspoelt, misschien veranderen en achterover uit gaan spoelen.

### **Behandeling stoppen:**

-Als na 4 weken smeren geen duidelijke verbetering is opgetreden.

-Als psoriasis gedurende een periode van 10 dagen lijkt te verergeren, kan dan sprake zijn van een Köbner-reactie.

## **BIJLAGE 5: Alternatief schema onafhankelijk van huidtype/ MED**

In dit schema wordt gestart met 200 mJ/cm<sup>2</sup>, waarbij vooraf geen MED wordt bepaald en er wordt geen rekening gehouden met het huidtype van de patiënt. Vervolgens vinden er tijdens de tweede tot de vijfde belichting vrij forse dosisverhogingen plaats (50%, 40%, 30% en 20%, resp). Het principe van deze dosisverhogingen wordt al ruim 20 jaar in dermatologische centra toegepast (Iest, 1989; Blanken, 2002) en is verder verwerkt in de eerdere richtlijn van de NVDV (schema's A t/m G; 2003, herziene versie 2005; 19-26). Dit "200 mJ/cm<sup>2</sup> schema" blijkt in de (dagelijkse) praktijk van circa 10 perifere ziekenhuizen in den lande uitstekend te voldoen. Hierbij zou een hogere effectiviteit worden behaald dan bij eerdere conservatieve schema's.

In een recent onderzoek (Dawe, 2011) kwam naar voren dat de startdosis, gebaseerd op individuele MED bepalingen de effectiviteit van de UV behandeling niet beïnvloedt bij huidtypes I, II en III. In tegenstelling tot zowel het "200 mJ/cm<sup>2</sup> schema" als ook de 0-20-30% regel van Hölzle wordt er in meeste protocollen verhoogd volgens de 20-10-0% regel. Een startdosis van 200 mJ/cm<sup>2</sup> dient echter als laag (en dus ook veilig) te worden beschouwd (Pathirana, 2009). Er wordt daarom gepleit voor forsere dosisverhogingen, zeker in het begin van de therapie (50-40-30-20%, etc.).

### **Referenties**

- Blanken, R. & Jonkman, M. F. Zakboek voor de Dermatoloog. 2008. Digitale uitgave: [http://web.me.com/robblanken/Zakboek\\_voor\\_de\\_Dermatoloog/Startpagina.html](http://web.me.com/robblanken/Zakboek_voor_de_Dermatoloog/Startpagina.html)
- Dawe RS, Cameron HM, Yule S, Ibbotson SH, Moseley HH, Ferguson J. A randomized comparison of methods of selecting narrowband UV-B starting dose to treat chronic psoriasis. Arch Dermatol. 2011 Feb;147(2):168-74.
- Hölzle E, Honigsmann H, Rocken M, Ghoreschi K, Lehmann P. Recommendations for phototherapy and photochemotherapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2003 Dec;1(12):985-97.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol venereol. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70. Erratum in: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Jan;24(1):117-8.
- Iest J, Boer J. Combined treatment of psoriasis with acitretin and UVB phototherapy compared with acitretin alone and UVB alone. Br J Dermatol. 1989 May;120(5):665-70.