

EVIDENCE DOCUMENT	
Consultkaart	PSORIASIS: Matige tot ernstige Psoriasis (acitretine, ciclosporine, fumaarzuur en methotrexaat) : systemische medicatie – deel 1
Eigenaren:	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) en Psoriasispatiënten Nederland
Ontwikkeld met:	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) en Huidpatiënten Nederland
Projectgroep:	prof. dr. Phyllis Spuls, dr. Lidian Lecluse, drs. Felix Korving, Astrid van Huizen MSc, Sylvia Groot, Ilse van Ee, Kristie Venhorst MSc.
Publicatiejaar:	2020

Referenties

1. Richtlijn Psoriasis. Utrecht: NVDV. 2017. P.I. Spuls G.E. van der Kraaij, Y. Chung, D.M.W. Balak, C.I.M. Busard, O.D. van Cranenburgh, R.J.B. Driessen, J.J.E. van Everdingen, F. van Gaalen, M. de Groot, J.F.H. Hulshuisen, E.M.G.J. de Jong, P.M.J.H. Kemperman, W.J.A. de Kort, S. Karsch, A. Lamberts, L.L.A. Lecluse, P.P.M. van Lümig, S.P. Menting, E.P. Prens, J.M.P.A. van den Reek, M.M.B. Seyger, H.B. Thio, W.R. Veldkamp, M. Wakkee. . Psoriasis - multidisciplinaire evidence based richtlijn 2017.
2. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015-- Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. Nast A1, Gisondi P2, Ormerod AD3, Saiag P4, Smith C5, Spuls P16, Arenberger P7, Bachelez H8, Barker J9, Dauden E10, de Jong EM11, Feist E12, Jacobs A1, Jobling R13, Kemény L14, Maccarone M15, Mrowietz U16, Papp KA17, Paul C18, Reich K19, Rosumeck S1, Talme T20, Thio HB21, van de Kerkhof P22, Werner RN1, Yawalkar N23. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Dec;29(12):2277-94. doi: 10.1111/jdv.13354. Epub 2015 Oct 19.
3. SMPC (Summary of Product Characteristics)
 - a) SMPC Neotigason 10 en 25 mg, capsules, RVG 13103 – 13104, Rev.nr. 1811
 - b) SMPC Ciclosporine Aurobindo 25, 50, 100 mg, zachte capsules RVG 34432-34433-34434, Rev.nr. 1507
 - c) SMPC Skilarence 30mg en 120mg maagsapresistente tabletten.
 - d) SMPC Methotrexaat Sandoz 2,5/7,5/10 mg, tabletten RVG 28636/28637/28638, aug 2018
4. Consensus van de projectgroep
5. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2015. Arthritis Rheumatol 2016;68:1060–71.

Referenties per vraag

NOTE: Voor een uitgebreide weergave van de gebruikte literatuur, zie de extra achtergrondinformatie onderaan dit document, vanaf pagina 6.

1. Hoe werkt de behandeling?

Acitretine (Neotigason)

1, 3a, 4

Ciclosporine (Ciqorin, Neoral)

1, 4

Dimethylfumaraat (Skilarence, magistrale bereiding zoals Psorinovo)

1, 4

Methotrexaat (Ebetrex, Emthexate, Injexate, Metoject)

1, 4

2. Welk effect heeft de behandeling?

Acitretine (Neotigason)

1, 2, 4

Ciclosporine (Ciqorin, Neoral)

1, 2, 4

*Dimethylfumaraat (Skilarence, magistrale bereiding zoals Psorinovo)*1, 2, 4

Methotrexaat (Ebetrex, Emthexate, Injexate, Metoject)

1, 2, 4

3. Wat zijn de zeer vaak voorkomende bijwerkingen en wat zijn de risico's?

Acitretine (Neotigason)

1, 3a, 4

Ciclosporine (Ciqorin, Neoral)

1, 3b, 4

*Dimethylfumaraat (Skilarence, magistrale bereiding zoals Psorinovo)*1, 3c, 4

Methotrexaat (Ebetrex, Emthexate, Injexate, Metoject)

1, 3d, 4

4. Heeft de behandeling effect op andere medicijnen of aandoeningen?

Acitretine (Neotigason)

1, 4

Ciclosporine (Ciqorin, Neoral)

1, 4, 5

*Dimethylfumaraat (Skilarence, magistrale bereiding zoals Psorinovo)*Fumaaarzuur (*Skilarence, Psorinovo*)

1, 4

Methotrexaat (Ebetrex, Emthexate, Injexate, Metoject)

1, 2, 4, 5

EXTRA ACHTERGRONDINFORMATIE

Hieronder volgt specifieke informatie over de totstandkoming van de Consultkaart Psoriasis: Mogelijkheden voor systemische medicatie voor wat betreft het bepalen van de vragen, het formuleren van de antwoorden en een uitgebreide weergave van de gebruikte literatuur.

Belangrijke afkortingen

AAD: American Academy of Dermatology

BAD: British Association of Dermatologists

CBG: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

CE: Constitutioneel Eczeem

EDF: European Dermatology Forum

FK: Farmacotherapeutisch Kompas

GL: Guideline

GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

NVDV: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

PASI: Psoriasis Area Severity Index

RL: Richtlijn

SmPC: Summary of Product Characteristics (Samenvatting van de kenmerken van het product)

Werkwijze

Via Patiëntenfederatie Nederland is voor de Consultkaart “Matige tot ernstige psoriasis: een biological of apremilast?” een online vragenlijst uitgezet onder psoriasis patiënten. Patiënten hebben toen voor verschillende vragen aangegeven hoe belangrijk zij deze vraag vinden bij de keuze voor een biological of apremilast. Na overleg met ons patiëntvertegenwoordigend werkgroeplid is besloten dat er geen nieuwe vragenlijsten hoeven te worden uitgezet, omdat bij de keuze voor systemische medicatie gelijke vragen verwacht kunnen worden en deze nog voldoende actueel zijn. In de linker kolom zijn de meest belangrijke vragen beschreven. Soms zijn hierin meerdere vragen die patiënten belangrijk vonden onder één vraag samengevat. Voor ieder medicijn worden de vragen beantwoord. Omdat acitretine, ciclosporine, fumaarzuur en methotrexaat vaak een eerste stap zijn voordat er wordt behandeld met biologics is besloten deze consultkaart de titel ‘Matige tot ernstige Psoriasis: systemische medicatie (acitretine, ciclosporine, fumaarzuur en methotrexaat) – deel 1’ te geven, ondanks dat de consultkaart over Biologicals en apremilast eerder is verschenen.

Formuleren van de antwoorden

Algemeen

Deze consultkaart gaat over de keuze tussen systemische therapieën die toegepast worden voor matig tot ernstige psoriasis en die in de richtlijn psoriasis 2017 staan beschreven. Informatie op de consultkaart is beknopt gehouden om het overzicht te bewaren, graag verwijzen wij naar de volledige bijsluiters van de verschillende therapieën voor meer uitgebreide informatie. In dit achtergronddocument geven we primair informatie op basis van de Richtlijn Psoriasis 2017, als deze niet een volledig antwoord geeft zijn wij uitgeweken naar de European Dermatology Forum (EDF) Guideline 2015 en de Summary of Product Characteristics van de verschillende middelen. Verder beschrijft dit document de aspecten die besproken zijn bij de werkgroep vergaderingen en de uiteindelijke consensus over het antwoord op de vragen. Om de antwoorden op de

consultkaart zo begrijpelijk mogelijk te maken is de consultkaart gecontroleerd en waar nodig herschreven door Bureau Taal in taalniveau B1.

Rationale per vraag

1. Hoe werkt de behandeling? (Ik wil weten hoe het medicijn werkt & hoe vaak ik het medicijn moet gebruiken)

De werkgroep van de consultkaart Psoriasis Biologics en Apremilast heeft er voor gekozen geen details te noemen over aangrijpingspunten en specifieke eiwitten. Dit gaat voor de meeste patiënten te ver. Omdat wij streven naar uniformiteit hebben wij de keuzes van deze werkgroep overgenomen. Doseringen wisselen en zijn daarom niet meegenomen.

2. Welk effect heeft de behandeling? (Ik wil weten hoe snel ik resultaat merk, wat de kans is dat de jeuk en pijn verminderen & hoe lang het medicijn werkt op de lange termijn.)

Voor de Consultkaart Psoriasis Biologics en Apremilast was in eerste instantie de vraag geselecteerd: "Welk effect heeft de behandeling op mijn symptomen?". De werkgroep van de Consultkaart Psoriasis Biologics en Apremilast heeft er voor gekozen om symptomen weg te laten uit de vraag. Symptomen zijn verschijnselen door de patiënt gerapporteerd zoals jeuk en pijn. Geen van de richtlijnen bespreekt jeuk, pijn of andere symptomen als uitkomstmaten. Ook zijn er weinig studies gedaan specifiek naar deze uitkomst maten. Dit is niet opgenomen in de consultkaart. Wel is besloten om op te nemen:

- Hoe snel is het eerste effect:

De Time Until Onset of Action (tijd totdat er 25% reductie van de gemiddelde PASI is bereikt) is opgenomen in de consultkaart. De methodiek en deel van de data is gebaseerd op de EDF guideline 2015 (2).

- Hoeveel patiënten merkt goed effect:

PASI 75 op korte termijn (8-16 weken), afgeleid uit de NVDV richtlijn psoriasis 2017, is opgenomen in de consultkaart. PASI 75 wordt in alle richtlijnen besproken en is een gangbare uitkomstmaat voor het meten van effect van de behandeling.

- Lange termijn behandeling: Drug survival is opgenomen in de consultkaart. Deze data zijn afkomstig uit de NVDV richtlijn psoriasis 2017.

3. Wat zijn de bijwerkingen en mogelijke risico's?

Alleen de bijwerkingen die als zeer vaak (>10%) in de SmPC tekst staan, zijn vermeldt op de Consultkaart. Indien mogelijk zijn klachten onder één noemer samengevat, bijvoorbeeld infecties. Niet alle infecties worden specifiek benoemd.

De risico's uit de SmPC tekst zijn besproken door de werkgroep en in overleg al dan niet opgenomen in de Consultkaart.

4. Heeft de behandeling effect op andere medicijnen of aandoeningen?

Er is in de richtlijn Psoriasis 2017 gekeken naar vermelde indicaties, contra-indicaties en interacties. Indien deze onvoldoende antwoord gaf is gekeken naar de guideline van de EDF/SMPC teksten.

Uitgebreide weergave van de gebruikte literatuur

Hoe werkt de behandeling?

Acitretine (Neotigason)

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) Richtlijn (RL) Psoriasis 2017:
0,3-0,5 mg / kg / dag gedurende 4 weken; vervolgens 0,5-0,8 mg / kg / dag

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

Aanvullend specifiek onderzoek kan nodig zijn, afhankelijk van klinische symptomen, risico en blootstelling.

* Hb, Ht, leukocyten, trombocyten

** ASAT, ALAT, AF, γ GT.

SMPC (Summary of Product Characteristics) Neotigason 10 en 25 mg, capsules, RVG 13103 – 13104, Rev.nr. 1811:

De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt 25 mg (1 capsule à 25 mg) of 30 mg (3 capsules à 10 mg) per dag gedurende 2 tot 4 weken. De onderhoudsdosering moet op geleide van de ernst van het klinische beeld en de bijwerkingen worden vastgesteld. In het algemeen treedt er bij een dagdosis van 25-50 mg na een verdere 6-8 weken een optimaal therapeutisch resultaat op. Het kan in sommige gevallen noodzakelijk zijn de dosis te verhogen tot maximaal 75 mg per dag (d.w.z. 3 capsules à 25 mg).

Zij begrijpt de noodzaak van en accepteert het ondergaan van een zwangerschapstest maandelijks tijdens de behandeling en iedere 1-3 maanden gedurende 3 jaar na beëindiging van de behandeling. De beschikbare gegevens suggereren dat de mate van maternale blootstelling aan sperma van patiënten die Neotigason gebruiken te klein is om geassocieerd te worden met de teratogene effecten van Neotigason. Mannelijke patiënten moeten er aan herinnerd worden, dat zij hun medicatie niet aan anderen mogen geven, vooral niet aan vrouwen.

In verband met de mogelijke effecten op de leverfunctie dient deze tijdens de behandeling regelmatig gecontroleerd te worden. Voorafgaande aan het instellen van de behandeling is eveneens een controle noodzakelijk. Tijdens de eerste 2 maanden van de behandeling zijn controles iedere 1-2 weken en daarna iedere 3 maanden als minimum te beschouwen. Indien men afwijkende waarden voor de leverfunctie vindt, dient men wekelijks te controleren. Indien de waarden voor de leverfunctie niet naar het normale bereik terugkeren of verslechteren, moet de behandeling met Neotigason gestaakt worden. In dergelijke gevallen is het raadzaam de leverfunctie gedurende tenminste 3 maanden te blijven controleren (zie rubriek 4.8). Serumcholesterol en serumtriglyceriden (nuchtere waarden) moeten voorafgaand aan de behandeling, 1 maand na aanvang en daarna elke 3 maanden gedurende de behandeling worden gecontroleerd.

Er zijn zeldzame meldingen van een benigne intracraniale hypertensie. De patiënten met ernstige hoofdpijn, misselijkheid, braken en visuele stoornissen dienen onmiddellijk de behandeling met acitretine te beëindigen en worden doorverwezen voor neurologische evaluatie en zorg (zie rubriek 4.8).

Consensus (Onderwerp, primaire bron, conclusie):

Dosering; SMPC; Er is besloten dat de frequentie wordt genoemd zoals deze in de SMPC staat beschreven, verder is besloten een minimale en maximale dosis niet te noteren i.v.m. ruimtegebrek. Laboratoriumcontroles, RL NVDV en SMPC; Er is besloten dat de laboratorium controles worden genoemd zoals in de RL NVDV staat en niet de monitoring te volgen van de SMPC teksten. Daarbij neergezet dat bloed doneren tijdens en tot 3 jaar na het slikken van dit medicijn niet is toegestaan. We hebben als werkgroep besloten dit hier neer te zetten omdat er bij de vraag over het effect op andere medicijnen/aandoeningen onvoldoende ruimte was. Ook het urine onderzoek voor de zwangerschapstest toegevoegd.

Ciclosporine (Ciqorin, Neoral)

2,5-3 (max. 5) mg / kg per dag (4-6 weken), bij geen verbetering stijgen naar 5 mg / kg / dag.

RL NVDV Psoriasis 2017:

Monitoringsschema behandeling met Ciclosporine (CsA)

Tabel Monitoringsschema behandeling met CsA

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhoudsdosering (elke 3-6 mnd)	1x per jaar
		afh. van start dosering 4	8	12		
Bloeddruk	x	x	x	x	x	
Bloedonderzoek						
Hb, leukocyten, trombocyten	x			x	x	
leukocyten differentiatie	x			x	x	
ALAT, γ-GT, bilirubine	x			x	x	
serum creatinine	x	x	x	x	x	
Cholesterol en triglyceriden	x	x				x
Kalium**, urinezuur**	x					
Urinesediment**	x					
HIV[§]	x					
HBV/HCV[§]	x					
Zwangerschap[§]	x					
<i>Grenswaarden: Leukocyten <3,0 x 10⁹/L; Trombocyten <100 x 10¹²/L; ALAT >2x de bovengrens van normaalwaarde → en overleg/verwijzen MDL arts; Bij stijging van serum creatinine > 130% boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en evt. de dosering aangepast te worden.</i>						

** Standaard bij intake. Verdere monitoring op indicatie.

§ Uitsluiten (anamnestisch of testen)

Op indicatie: Magnesium (bij spierkrampen)

NB Ciclosporine kan zo nodig veilig gegeven worden in de zwangerschap, i.o.m./ onder begeleiding gynaecoloog/kinderarts

SMPC Ciclosporine Aurobindo 25, 50, 100 mg, zachte capsules RVG 34432-34433-34434, Rev.nr. 1507:

Voor het starten van de behandeling moet een betrouwbare uitgangswaarde voor de nierfunctie bepaald worden op basis van ten minste twee metingen. De op basis van de MDRD-formule geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (gGFS) kan gebruikt worden voor de schatting van de nierfunctie bij volwassenen. Een geschikte formule moet gebruikt worden om de gGFS bij pediatrische patiënten te bepalen. Aangezien Ciclosporine Aurobindo de nierfunctie kan verstoren, moet de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Als de gGFS daalt tot meer dan 25% onder de

uitgangswaarde bij meer dan één meting, moet de dosis van Ciclosporine Aurobindo met 25 tot 50% worden verlaagd. Als de gGFS-daling ten opzichte van de uitgangswaarde meer dan 35% bedraagt, moet een verdere verlaging van de dosis Ciclosporine Aurobindo worden overwogen. Deze aanbevelingen gelden zelfs als de waarden van de patiënt nog binnen de normale laboratoriumwaarden liggen. Als de gGFS een maand na de dosisreductie niet is verbeterd, moet de behandeling met Ciclosporine Aurobindo worden stopgezet (zie rubriek 4.4). De bloeddruk moet regelmatig gecontroleerd worden. Voor de start van de behandeling moeten bilirubine en parameters ter bepaling van de leverfunctie worden gemeten en nauwkeurige monitoring tijdens de behandeling wordt aanbevolen. Bepaling van de serumlipiden, kalium, magnesium en urinezuur wordt aanbevolen vóór de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling.

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):

Dosering, FK; Er is besloten dat de frequentie wordt genoemd zoals in het FK staat. De dosering wordt niet genoemd i.v.m. ruimtegebrek.

Laboratoriumcontroles en bloeddrukcontroles, RL NVDV Psoriasis 2017; Er is besloten dat de laboratoriumcontroles en bloeddrukcontroles worden toegevoegd zoals deze in de RL NVDV worden genoemd en niet de SMPC teksten te volgen. Deze zijn gebaseerd op de monitoringsschema's van van de NVDV geüniformeerd met de monitoringsschema's in de NVDV richtlijnen constitutioneel eczeem en Handeczeem uit 2019. Ook het urine onderzoek voor aanvang is toegevoegd.

Dimethylfumaraat (Skilarence, magistrale bereiding zoals Psorinovo)

NB Vanwege de herkenbaarheid voor patiënten heeft het de voorkeur van de werkgroep om Psorinovo toe te voegen als voorbeeld van magistrale bereiding, ondanks dat alleen Skilarence een geregistreerd fumaraat is in Nederland.

RL NVDV Psoriasis 2017:

Tabel 31. Doseringsschema voor inductiefase van behandeling met fumaraten

	DMF 30 mg / DMF + MEF 105 mg	DMF 120 mg / DMF + MEF 215 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 (dit kan of in week 7 of in week 8): indien PASI-reductie \geq 50% dosering handhaven indien PASI-reductie \leq 50% verder ophogen zoals onder vermeld	1-1-2 handhaven

Richtlijn psoriasis 2017

Week 8	-	2-1-2
Week 9	-	2-2-2

Contra-indicaties

Laboratoriumonderzoek

Tabel 30. Laboratoriumonderzoek tijdens fumaratenbehandeling

Parameter	Voor behandeling	Elke 4 weken van maand 1 tot maand 4	Daarna
Leverenzymen	X	X	Elke 3 maanden
Serum creatinine	X	X	Elke 3 maanden
Urinesediment	X	X	Elke 3 maanden
Zwangerschapstest	X		
Volledig bloedbeeld*	X	X	Elke 3 maanden**

Niet alle laboratoriumcontroles hoeven noodzakelijk te zijn voor alle patiënten. De medische voorgeschiedenis, risicoblootstelling en patiëntkarakteristieken dienen mede overwogen te worden. Aanvullende specifieke laboratoriumcontroles kunnen geïndiceerd zijn op basis van symptomen, risico en blootstelling. Op indicatie kan laboratoriumonderzoek frequenter worden verricht.

- * In geval van een leukocytenaantal < 3000 / µl (is gelijk aan $3,0 \times 10^9 / L$) dient de fumaratebehandeling gestopt te worden. In geval van een lymfocytenaantal < 700 / µl (is gelijk aan $0,7 \times 10^9 / L$) wordt geadviseerd de fumarate dosering te halveren voor 2-4 weken; indien het lymfocytenaantal persisterend daalt < 700 / µl, dient de fumaratebehandeling gestopt te worden. Bij een lymfocytenaantal < 500 / µl (is gelijk aan $0,5 \times 10^9 / L$) moet de fumaratebehandeling direct gestopt te worden.
- ** De EDF-werkgroep en de EMA houden een interval van 4 weken aan voor bepaling van het volledig bloedbeeld. De frequentie van bepaling van het volledig bloedbeeld om de 4 weken was een discussiepunt bij de EDF-werkgroep. De Nederlandse richtlijnwerkgroep heeft besloten het interval van bepaling van het volledig bloedbeeld te verlengen naar om de 3 maanden (tenzij er afwijkingen zijn, in dat geval dient frequenter lab-controle te worden gedaan).

Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij oudere patiënten of bij patiënten met een gestoorde leverfunctie.

SMPC Skilarence 30mg en 120mg maagsapresistente tabletten:

Voor een betere verdraagbaarheid wordt aanbevolen om de behandeling te starten met een lage initiële dosis met daarna geleidelijke verhogingen. In de eerste week wordt Skilarence 30 mg eenmaal daags ingenomen (1 tablet 's avonds). In de tweede week wordt Skilarence 30 mg tweemaal daags ingenomen (1 tablet 's morgens en 1 's avonds). In de derde week wordt Skilarence 30 mg driemaal daags ingenomen (1 tablet 's morgens, 1 's middags en 1 's avonds). Vanaf de vierde week wordt de behandeling overgeschakeld naar slechts 1 tablet Skilarence 120 mg 's avonds. Deze dosis wordt dan verhoogd met 1 tablet Skilarence 120 mg per week op verschillende tijdstippen van de dag voor de volgende 5 weken, zoals in de onderstaande tabel wordt aangegeven. De maximale toegestane dagelijkse dosis is 720 mg (3 x 2 tabletten Skilarence 120 mg).

Hematologie

Skilarence kan het aantal leukocyten en lymfocyten doen dalen (zie rubriek 4.8). Het werd niet onderzocht bij patiënten met pre-existente lage aantallen leukocyten of lymfocyten.

Vóór de behandeling

Vóór de start van de behandeling met Skilarence moet een actueel compleet bloedbeeld (inclusief differentiële bloedtelling en bloedplaatjestelling) beschikbaar zijn. De behandeling mag niet worden opgestart als de leukopenie lager is dan $3,0 \times 10^9/l$ of de lymfopenie lager dan $1,0 \times 10^9/l$ of als er andere pathologische resultaten vastgesteld worden. Tijdens de behandeling moet om de 3 maanden een compleet bloedonderzoek met de differentiële formule worden uitgevoerd. In de volgende gevallen moeten stappen worden ondernomen: Leukopenie: Indien een merkbare daling van het aantal witte bloedcellen wordt waargenomen, moet de situatie zorgvuldig worden gemonitord en moet de behandeling met Skilarence worden gestopt bij niveaus lager dan $3,0 \times 10^9/l$. Lymfopenie: Indien het aantal lymfocyten daalt onder $1,0 \times 10^9/l$, maar $\geq 0,7 \times 10^9/l$ is, moet maandelijks het bloed gecontroleerd worden totdat de waarden opnieuw $1,0 \times 10^9/l$ of hoger zijn gedurende twee opeenvolgende bloedonderzoeken. Vanaf dat moment kan de controle opnieuw om de 3 maanden uitgevoerd worden. Indien het aantal lymfocyten daalt onder $0,7 \times 10^9 /l$, moet het bloedonderzoek herhaald worden en als bevestigd is dat de waarden onder $0,7 \times 10^9 /l$ zijn, dan moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet. Patiënten die lymfopenie ontwikkelen, moeten na

het stopzetten van de behandeling opgevolgd worden tot het aantal lymfocyten weer binnen de normaalwaarden valt (zie rubriek 4.8). Andere hematologische aandoeningen De therapie moet worden stopgezet en voorzichtigheid is geboden bij andere pathologische resultaten. In elk geval moeten de bloedwaarden worden opgevolgd totdat deze zich hersteld hebben.

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):Dosering, RL NVDV Psoriasis 2017; Er is besloten alleen het opbouwschema te noemen, doseringen zijn weggelaten i.v.m. ruimtegebrek.

Laboratoriumcontroles, RL NVDV Psoriasis 2017; Er is besloten de controles van iedere vier weken aan te houden, zoals omschreven in de richtlijn en niet de SMPC tekst te volgen. Ook het urine onderzoek met de frequenties is toegevoegd.

Methotrexaat (Ebetrex, Emthexate, Injexate, Metoject)

RL NVDV Psoriasis 2017:

-15 mg per week voor gezonde patiënten

-7,5-10 mg per week bij oudere patiënten of bij patiënten met comorbiditeiten zoals nier- of leveraandoeningen

-5 mg foliumzuur eenmaal per week, ten minste 24 uur na MTX- inname indien dosis MTX < 15 mg per week. Bij een dosis ≥ 15 mg MTX per week wordt de dosis foliumzuur verhoogd naar 10 mg per week, ten minste 24 uur na MTX-inname

Monitoringsschema behandeling met MTX

Tabel Monitoringsschema behandeling met MTX bij CE en handeczeem

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhouds-dosering (elke 3-6 mnd)
		< 4	8	12	
Bloedonderzoek					
Hb, leukocyten, trombocyten	x	x	x	x	x
leukocyten differentiatie	x	x	x	x	x
ALAT, γ-GT	x	x	x	x	x
serum creatinine	x	x	x	x	x
Urinesediment**	x				
HIV[§]	x				
HBV/HCV[§]	x				
Zwangerschap[§]	x				
X-Thorax***	x				

Grenswaarden: Leukocyten <3,0 x 10⁹/L; Trombocyten <100 x 10¹²/L; ALAT en/of γ-GT >2x de bovengrens van normaalwaarde → overleg/verwijzen MDL arts; Bij stijging van serum creatinine > 130% boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en evt. de dosering aangepast te worden.

** Standaard bij intake. Verdere monitoring op indicatie.

*** De werkgroep adviseert na overleg met de NVALT dat er een baseline X-thorax van maximaal 6 maanden oud beschikbaar moet zijn ter vergelijking bij verdenking op MTX-pneumonitis.

§Uitsluiten (anamnestisch of testen)

Op indicatie: serum albumine (bijv. bij verdenking op hypoalbuminemie of bij patiënten die andere medicatie gebruiken met sterke binding aan serumalbumine), urinezuur

SMPC Methotrexaat Sandoz 2,5/7,5/10 mg, tabletten RVG 28636/28637/28638:

Voordat de behandeling met methotrexaat wordt gestart of als de behandeling wordt herstart na een rustperiode: Volledige bloedceltelling met differentiële telling en plaatjes, leverenzymen, bilirubine, serumalbumine, RX thorax en nierfunctietesten. Indien klinisch aangewezen moeten tuberculose en hepatitis uitgesloten worden. Tijdens de behandeling (iedere week tijdens de eerste twee weken, daarna om de week gedurende de volgende maand; daarna, afhankelijk van de leukocytentelling en de stabiliteit van de patiënt, minstens eenmaal per maand tijdens de volgende zes maanden en daarna minstens om de drie maanden): Een verhoogde frequentie van monitoring moet ook overwogen worden als de dosis wordt verhoogd. 1. Onderzoek van de mond en de keel om eventuele slijmvliesveranderingen op te sporen. 2. Volledige bloedceltelling met differentiële telling en plaatjes. Een onderdrukking van de hematopoëse als gevolg van methotrexaat kan plotseling optreden, zelfs bij schijnbaar veilige dosering. Elke sterke daling van het aantal leukocyten of plaatjes vereist een onmiddellijke stopzetting van de behandeling en de instelling van een gepaste ondersteunende behandeling. Patiënten moet geadviseerd worden om alle tekenen en symptomen die wijzen op infectie, te melden. Patiënten die gelijktijdig hemotoxische geneesmiddelen (bijv. leflunomide) innemen, moeten nauwkeurig gemonitord worden door telling van bloedcellen en -plaatjes. Tijdens langdurige behandeling met methotrexaat moeten beenmergbiopsieën uitgevoerd worden. Leverfunctietesten. Bijzondere aandacht moet besteed worden aan het optreden van levertoxiciteit. De behandeling mag niet ingesteld worden of moet stopgezet worden indien sprake is van een afwijking in de leverfunctietesten of de leverbiopsie of als deze zich ontwikkelt tijdens de behandeling. Dergelijke afwijkingen moeten normaliseren binnen de 2 weken; daarna kan de behandeling doorgaan volgens het oordeel van de arts. Een voorbijgaande verhoging van transaminasen van twee- tot driemaal de normale waarde komt bij 13-20% van de patiënten voor. Persisterende afwijkingen van leverenzymen en/of een verlaging van het serumalbumine kunnen wijzen op ernstige hepatotoxiciteit. Enzymdiagnostiek geeft geen betrouwbare voorspelling van de ontwikkeling van een morfologisch detecteerbare hepatotoxiciteit, d.w.z. dat zelfs bij normale transaminasen hepatische fibrose (alleen histologisch verifieerbaar) of, minder vaak, hepatocirrose aanwezig kan zijn. Bij reumatologische indicaties zijn er geen aanwijzingen die de noodzaak van een leverbiopsie ondersteunen om de levertoxiciteit te controleren. Bij patiënten met psoriasis is de noodzaak van een leverbiopsie voor en tijdens de behandeling controversieel. Verder onderzoek is nodig om vast te stellen of seriële leverfunctietesten of de meting van propeptide van collageen type III in staat zijn om hepatotoxiciteit voldoende op te sporen. De evaluatie moet onderscheid kunnen maken tussen patiënten zonder risicofactoren en patiënten met risicofactoren zoals voormaligbovenmatig alcoholgebruik, persisterende verhoging van de leverenzymen, leverlijden in de anamnese, een erfelijke leverziekten in de familie, diabetes mellitus, obesitas, voorgeschiedenis met significante blootstelling aan hepatotoxische geneesmiddelen of chemicaliën, en een langdurige behandeling met methotrexaat of de toediening van cumulatieve doses van 1,5 g of meer. In geval van een constante stijging van de leverenzymen moet een dosisverlaging of een stopzetting van de behandeling overwogen worden. Omwille van zijn potentieel toxisch effect op de lever, mogen geen bijkomende hepatotoxische geneesmiddelen voorgeschreven worden tijdens de behandeling met methotrexaat, tenzij dit absoluut noodzakelijk is, en het gebruik van alcohol moet vermeden of sterk beperkt worden (zie 4.5). Een striktere controle van de leverenzymen is vereist bij patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische geneesmiddelen (bijv. leflunomide) innemen. Hetzelfde moet in acht genomen worden indien er gelijktijdig hematotoxische geneesmiddelen worden toegediend. Extra voorzichtigheid moet in het algemeen in acht genomen worden bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus, aangezien in geïsoleerde gevallen hepatocirrose optrad tijdens

methotrexaatbehandeling zonder intermitterende stijging van transaminasen. 3. De nierfunctie moet gecontroleerd worden aan de hand van nierfunctietesten en een urine-analyse. Als het serumcreatinine verhoogd is, moet de dosis aangepast worden. Bij serumcreatininewaarden hoger dan 2 mg/dl mag niet behandeld worden met methotrexaat. Aangezien methotrexaat voornamelijk via de nieren wordt geëlimineerd, zijn er verhoogde serumconcentraties te verwachten in geval van nierinsufficiëntie, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen. In situaties waarin de nierfunctie verstoord kan zijn (bijv. bij ouderen), moet de controle frequenter gebeuren. Deze maatregel is in met name van toepassing als gelijktijdig geneesmiddelen worden toegediend die de eliminatie van methotrexaat beïnvloeden, die nierschade veroorzaken (bijv. niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen) of die potentieel aanleiding kunnen geven tot een verstoring van de bloedvorming. Wanneer risicofactoren aanwezig zijn, zoals – zelfs minimale – nierfunctiestoornis, wordt gelijktijdige toediening van niet-steroïde antiphlogistica niet aanbevolen. Dehydratie kan ook de toxiciteit van methotrexaat versterken.

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):

Dosering, RL NVDV Psoriasis 2017; Er is besloten meerdere pillen (i.v.m. beschikbare tabletten van 2,5mg) en één injectie neer te zetten. De dosering wordt niet genoemd i.v.m. ruimtegebrek.
Laboratoriumcontroles, RL NVDV Psoriasis 2017; Er is besloten de laboratoriumcontroles te noemen uit de RL NVDV en niet de SMPC teksten te volgen. Dit is gebaseerd op de nieuwe monitoringsschema's van de NVDV geüniformeerd met de met de monitoringsschema's NVDV richtlijnen constitutioneel eczeem en Handeczeem uit 2019. Ook het urine onderzoek en de longfoto zijn toegevoegd.

Welk effect heeft de behandeling?

Acitretine (Neotigason)

RL NVDV Psoriasis 2017:

Klinisch significante respons na 4-8 weken.

25-41% van de patiënten bereiken een PASI 75-respons in week 8-12 met 10-75 mg / dag.

Acitretine wordt niet aangeraden als eerste keus monotherapie, indien er een indicatie is voor de conventionele systemische behandelingen.

GL EDF 2015:

Time Until Onset of Action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved (uit Appendix 1 – Table 1: Acitretin – summary of findings table)

35 mg: 4.8 weken

25 mg: 7.7 weken

50 mg: 5.8 weken

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):

Eerste effect, GL EDF 2015; De Time until Onset of Action (wanneer 25% reductie optreedt) uit EDF is aangehouden als 'eerste effect'.

Goed effect, RL NVDV Psoriasis 2017; De PASI 75 uit NVDV wordt gehanteerd als het percentage 'goed effect'.

Duur behandeling, geen; Uit de RL NVDV Psoriasis 2017 zijn geen specifieke gegevens over de duur van het gebruik te halen, dit is op basis van klinische ervaring.

Ciclosporine (Ciqorin, Neoral)

RL NVDV Psoriasis 2017:

Klinisch significante respons te verwachten na 4 weken.

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.

Tussen 20-71% van de psoriasispatiënten 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.

GL EDF 2015:

1.25mg: 8.3 weeks

2.5mg: 3.4 weeks

3mg: 2.2 weeks

5mg: 1.6 weeks

7.5mg: 1.0 weeks

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):

Eerste effect, GL EDF 2015; De Time until Onset of Action (wanneer 25% reductie optreedt) uit EDF is aangehouden als 'eerste effect'. Er is besloten de dosering van 3mg aan te houden en naar een rond getal af te ronden, de groep met 5mg heeft dan ook zeker effect.

Goed effect, RL NVDV Psoriasis 2017; De PASI 75 uit NVDV wordt gehanteerd als het percentage 'goed effect'.

Na twee jaar, RL NVDV Psoriasis 2017; Op basis van de RL NVDV Psoriasis 2017 is genoteerd dat het middel tot twee jaar gebruikt kan worden.

Dimethylfumaraat (Skilarence, magistrale bereiding zoals Psorinovo)

NB Vanwege de herkenbaarheid voor patiënten heeft het de voorkeur van de werkgroep om Psorinovo toe te voegen als voorbeeld van magistrale bereiding, ondanks dat alleen Skilarence een geregistreerd fumaraat is in Nederland.

RL NVDV Psoriasis 2017:

Klinisch significante respons te verwachten Na 4 weken

Lange termijn effecten:

Er zijn gegevens beschikbaar van meerdere open-label studies waarin patiënten met plaque psoriasis zijn behandeld met fumaraten (Fumaderm) gedurende 1 jaar. In deze studies werden, naast een zeer goede effectiviteit, geen bijwerkingen waargenomen die leidden tot voortijdig staken van langetermijnbehandeling met fumaraten. Enkele psoriasispatiënten (n = 12) zijn tien tot veertien jaar continu behandeld met fumaraten (Fumaderm); bij deze patiënten zijn geen maligniteiten of een verhoogde gevoeligheid voor infecties waargenomen. Deze gegevens waren wel afkomstig van een kleine retrospectieve single-center studie. [Hoefnagel 2003] Observatieve studies met grotere aantallen patiënten uit onder andere Duitsland, Nederland en Ierland lieten echter evenmin een verhoogd risico op infecties of maligniteiten zien gedurende langetermijnbehandeling met fumaraten. [Ismail 2014, Lijnen 2015, Reich 2009] In geen van de observationele studies werd progressive multifocale leuko-encefalopathie (PML) gerapporteerd. De incidentie van het optreden van PML gedurende behandeling met fumaraten is vooralsnog onbekend.

Fumaraten geven een significant hogere PASI 75-respons (39%) vergeleken met placebo (1%).

GL EDF 2015:

Time Until Onset of action: Time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved

FAE: 4.1 weeks

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):

Eerste effect, GL EDF 2015; De Time until Onset of Action (wanneer 25% reductie optreedt) uit EDF is aangehouden als 'eerste effect'.

Goed effect, RL NVDV Psoriasis 2017; De PASI 75 uit NVDV wordt gehanteerd als het percentage 'goed effect'.

Duur behandeling, RL NVDV Psoriasis; Er is besloten te noemen dat dit middel jarenlang gebruikt kan worden omdat in de RL NVDV staat genoemd dat dit middel op middellange termijn veilig lijkt.

Methotrexaat (Ebetrex, Emthexate, Injexate, Metoject)

RL NVDV Psoriasis 2017:

Wanneer patiënten startten met 7,5 mg/ week en er werd in de eerste 15 weken opgehoogd tot max. 25 mg / week, werden de volgende PASI-percentages gevonden: [Saurat 2008]

PASI 75 in 35,5%

PASI 90 in 13,6%%

(94% van de patiënten kreeg \geq 15 mg/ week op week 12)

Wanneer er direct gestart werd met 15 mg/ week (opgehoogd naar 20 mg bij Δ PASI < 25% op week 6) werden de volgende PASI-percentages gevonden: [Barker 2011]

PASI 75 in 41.9%

PASI 90 in 19,1%

(Bij 25% van de patiënten is de dosis verhoogd naar 20 mg)

Behandeling met MTX wordt aanbevolen als lange termijn behandeling bij chronische plaque type psoriasis.

GL EDF 2015:

Time till Onset of Action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved.

10mg: 3.5 weeks

25mg: 2.5 weeks

7,5 – 25 mg : 12.2 weeks

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):

Eerste effect, GL EDF 2015; De Time until Onset of Action (wanneer 25% reductie optreedt) uit EDF is aangehouden als 'eerste effect'. Verder via een voetnoot vermeld dat het 10mg betreft.

Goed effect, RL NVDV Psoriasis 2017; De PASI 75 uit NVDV wordt gehanteerd als het percentage 'goed effect'.

Duur behandeling, RL NVDV Psoriasis 2017; Uit de RL NVDV Psoriasis 2017 zijn geen specifieke gegevens over de duur van het gebruik te halen, dit is op basis van klinische ervaring.

Wat zijn de zeer vaak voorkomende bijwerkingen en wat zijn de risico's?

Acitretine (Neotigason)

RL NVDV Psoriasis 2017:

Vitamine-A toxiciteit (cheilitis, xerosis, neusbloedingen, alopecia, verhoogde kwetsbaarheid huid)

SMPC Neotigason 10 en 25 mg, capsules, RVG 13103 – 13104, Rev.nr. 1811:

Droge slijmvliezen en ontsteking van de slijmvliezen (bv. conjunctivitis, xerophthalmie), wat kan leiden tot intolerantie voor contact lenzen. Droge mond, dorst. Droge slijm vliezen en ontsteking van de slijmvliezen (bv. Neusbloeding en rhinitis). Cheilitis, jeuk, alopecia, afschilfering van de huid (over het hele lichaam, met name op de handpalmen en de voetzolen).

Afwijkende lever functie testen (tijdelijke, gewoonlijk reversibele verhoging van transaminases en alkalische fosfatase) (zie rubriek 4.4) Vetzuren abnormaal (tijdens behandeling met hoge doseringen acitretine, is reversibel verhoging van serum triglyceriden en serum cholesterol opgetreden, met name bij patiënten met een verhoogd risico en tijdens langdurige behandeling (zie rubriek 4.4). Een hiermee geassocieerd risico op atherogenesis kan niet worden uitgesloten als deze aandoeningen aanhouden).

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):

Bijwerkingen, RL NVDV Psoriasis 2017, SMPC; Er is besloten hierbij te gaan voor overkoepelende termen (droge huid, lippen, mond, neus en ogen). De alopecia verwoord als 'haarverlies' (wat ook bij de vaak voorkomende bijwerkingen staat, dus daar mee niet alleen zeer vaak voorkomend is). Verhoogde kwetsbaarheid neergezet en verwoord als 'wondjes van de huid'. Ook is toegevoegd dat er op gelet moet worden met contactlenzen i.v.m. droge slijmvliezen en ontsteking van de slijmvliezen.

Ciclosporine (Ciqorin, Neoral)

RL NVDV Psoriasis 2017:

Zeer frequent; Geen

SMPC Ciclosporine Aurobindo 25, 50, 100 mg, zachte capsules RVG 34432-34433-34434, Rev.nr. 1507:

Hyperlipidemie, Tremor, hoofdpijn, Hypertensie, Hirsutisme, Verstoorde nierfunctie

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):

Bijwerkingen, SMPC; Besloten hierbij de hoge bloeddruk, labafwijkingen (verminderde nierfunctie, verhoogd cholesterol), hoofdpijn en trillingen te noemen. Hirsutisme niet meegenomen i.v.m. ruimte gebrek. Hypertrichose komt niet 'zeer vaak' voor maar 'vaak', daarom deze niet genoemd.

Dimethylfumaraat (Skilarence, magistrale bereiding zoals Psorinovo)

NB Vanwege de herkenbaarheid voor patiënten heeft het de voorkeur van de werkgroep om Psorinovo toe te voegen als voorbeeld van magistrale bereiding, ondanks dat alleen Skilarence een geregistreerd fumaraat is in Nederland.

RL NVDV Psoriasis 2017:

Diarree, flushing, misselijkheid, pijn in de bovenbuik, buikpijn, ketonen in de urine.

SMPC Skilarence 30mg en 120mg maagsapresistente tabletten:

Zeer vaak Diarree, Buikpijn, Misselijkheid (Opgezette buik alleen gemeld als aanvullende bijwerking bij Fumaderm)

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):

Bijwerkingen SMPC; Er is besloten de bijwerkingen van de lymfopenie (afwijkingen van de witte bloedcellen), opvliegers, blozen en gastro-intestinale bijwerkingen (buikpijn, misselijkheid, opgezette buik, diarree) te noemen.

Methotrexaat (Ebetrex, Emthexate, Injexate, Metoject)

RL NVDV Psoriasis 2017:

Verlies van eetlust, nausea, braken, buikpijn, inflammatie en ulceratie van de slijmvliezen van mond en keel, stijging van leverenzymen (ALAT, [GPT], ASAT, [GOT], alkalisch fosfatase en bilirubine).

SMPC Methotrexaat Sandoz 2,5/7,5/10 mg, tabletten RVG 28636/28637/28638, aug 2018:

Verlies van eetlust, nausea, braken, buikpijn, inflammatie en ulceratie van de slijmvliezen van mond en keel (vooral tijdens de eerste 24-48 uur na toediening van Methotrexaat Sandoz). Stomatitis, dyspepsie. Stijging van leverenzymen (ALAT, (GPT), ASAT, (GOT), alkalisch fosfatase en bilirubine).

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):

Bijwerkingen, RL NVDV Psoriasis 2017, SMPC; Er is besloten de gastro-intestinale bijwerkingen (minder trek in eten, buikpijn, misselijkheid, braken, diarree) te noemen aangezien deze zeer vaak voorkomen. Ook genoemd dat de gastro-intestinale bijwerkingen minder zijn bij gebruik van

versie 2.0, 21-09-2020

injecties. Daarnaast de ulceraties (ontsteken slijmvliezen in mond en keel, verwoord als 'wondjes slijmvliezen in mond en keel') en verstoorde leverfunctie neer te zetten. Haarverlies stond alleen gemeld bij de GL EDF 2015 als zeer vaak en niet in de RL NVDV Psoriasis 2017, daarom is dit er uitgelaten.

Heeft de behandeling effect op andere medicijnen of aandoeningen?

Acitretine (Neotigason)

RL NVDV Psoriasis 2017:

Interacties

Tabel 29. Lijst van belangrijkste geneesmiddelen met potentiële interacties

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

Absolute contra-indicaties

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

Relatieve contra-indicaties

- Alcoholgebruik [Gronhoj 2000]
- Hepatitis (wijziging gemaakt in herziening 2017)
- Diabetes mellitus
- Dragen van contactlenzen
- Kinderleeftijd
- Voorgeschiedenis van pancreatitis
- Hyperlipidemie (vooral hypertriglyceridemie) en medicamenteus behandelde hyperlipidemie
- Arteriosclerose.

SMPC (Summary of Product Characteristics) Neotigason 10 en 25 mg, capsules, RVG 13103 – 13104, Rev.nr. 1811:

Uitgebreide en ernstige therapieresistente vormen van psoriasis: uitgebreide psoriasis vulgaris, erythrodermische psoriasis, psoriasis pustulosa generalisata (Von Zumbusch), psoriasis pustulosa van handen en voeten (pustulosis palmo-plantaris, M. Andrews Barber). Neotigason is frequent effectief gebleken bij patiënten, die niet reageerden op voorafgaande behandelingen (bijvoorbeeld koolteer, ditranol, corticosteroiden, PUVA, methotrexaat).

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):

Interacties, RL NVDV Psoriasis 2017; Er is besloten de tetracyclinen (evt toevoegen van voorbeelden; doxycycline, minocycline, tetracycline), lage dosis progesteronpil (minipil) en lipidenverlagende middelen te noemen, zoals genoteerd bij de RL NVDV. Lipidenverlagende middelen geformuleerd als cholesterolverlagende middelen omdat dit een meer herkenbaar woord is voor patiënten. Bij de minipil niet toegevoegd dat het desogestrel is, dat weten de meeste patiënten waarschijnlijk niet. In verband met ruimtegebrek niet toegevoegd dat deze medicatie in combinatie met biologics en lichttherapie mag worden gebruikt. Relatieve contra-indicaties, RL NVDV Psoriasis 2017; Er is

besloten overmatig alcohol te benadrukken. Diabetes Mellitus niet genoemd, staat niet in de G-standaard van apothekers.

(Contra-)indicaties, RL NVDV Psoriasis 2017, SMPC; Er is besloten de dubbele anticonceptie tijdens en tot 3 jaar erna extra te benadrukken aangezien dit absolute contra-indicaties zijn. Relatieve contra-indicaties zijn eerst genoemd, daarna de absolute contra-indicaties. Op basis van de SMPC tekst toegevoegd 'Bij erythrodermatische, pustuleuze of palmoplantaire psoriasis heeft dit middel de voorkeur'. Omdat voor acitretine de grieprik niet speciaal wordt geadviseerd en toediening met levend verzwakte vaccins wel is toegestaan, is in verband met ruimtegebrek in de header neergezet 'Tijdens de behandeling kunt u geen levend verzwakte vaccins toegediend krijgen. We raden u wel aan om de jaarlijkse grieprik te halen (niet nodig bij acitretine).' In de header is toegevoegd dat deze behandelingen in principe niet geschikt zijn voor patiënten met actieve ernstige infecties, ernstige lever- of nierfunctiestoornissen.

Ciclosporine (Ciqorin, Neoral)

RL NVDV Psoriasis 2017:

Interacties

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 ciclosporineoverdosis, 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-reductaseremmers (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:

Calciumantagonisten (diltiazem, 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, methyltestosteron, 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 (ursodeoxycholinezuren) en grapefruitsap.

Ciclosporinespiegels (CYP3A-inductie) worden verlaagd door:

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, ciprofloxacine, aciclovir, melphalan, NSAIDs (diclofenac, naproxen, sulindac). Het wordt aanbevolen het serum creatinine vaker te bepalen als ciclosporine wordt gebruikt in combinatie met deze middelen. Eventueel kan de dosis van de comedicatie 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 ciclosporinegebruik leiden tot

verhoogde plasmaspiegels van sommige medicamenten als gevolg van een verminderde klaring. Dit geldt voor digoxine, colchicine, prednisolon, sommige HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. lovastatin) en voor 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 immunosuppressie / tumorrisico 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 disulfiramachtige effect dat is waargenomen na de toediening van N-methylthiotetrazole cephalosporin (cefotetan), is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine (alcoholbevattende medicatie).

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 levend verzwakte vaccins
- Jicht.

Relatieve contra-indicaties

- Voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA > 1000 J / cm² of 150-200 behandelingen)
- Voorafgaand langdurige behandeling met methotrexaat
- Psoriasis veroorzaakt door een ernstige infectie of geneesmiddelen (bètablokkers, lithium, antimalariamiddelen)
- Leverfunctiestoornissen
- Hyperurikemie
- Hyperkaliëmie
- 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
- Gelijktijdige fotherapie
- 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
- Huidige behandeling met ricinusoliepreparaten.

Guideline PsA – GRAPPA 2015:

Cyclosporine is not recommended due to scant evidence of its efficacy and its toxicity profile

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):

Interacties, RL NVDV Psoriasis 2017; Er is besloten toe te voegen dat dit middel niet in combinatie kan met medicijnen die een invloed hebben op de nierfunctie, ook is het voorbeeld van NSAID's

toegevoegd. De patiënt weet mogelijk niet wat dit is, maar er ontstaat wel een mogelijkheid tot gesprek met de arts. Veel patienten zullen misschien niet weten dat ibuprofen, gewoon verkrijgbaar bij het drogist, ook een NSAID is. Er is besloten ook Grapefruitsap en St. Janskruid toe te voegen. Relatieve contra-indicaties, RL NVDV Psoriasis 2017; Er is besloten om langdurige lichttherapie, MTX te noemen.

Contra-indicaties, RL NVDV Psoriasis 2017; Er is besloten hypertensie en jicht te noemen. In verband met ruimtegebrek is in de header reeds opgenomen dat ciclosporine niet gebruikt mag worden bij kanker. Ook is in de header toegevoegd dat gelijktijdige toediening met een levend vaccin niet is toegestaan. In de header is verder toegevoegd dat deze behandelingen in principe niet geschikt zijn voor patiënten met actieve ernstige infecties, ernstige lever- of nierfunctiestoornissen.

Indicaties, RL NVDV Psoriasis 2017, GL GRAPPA 2015; Er is besloten te noteren dat een zwangerschap eventueel wel mag. Omdat er te weinig evidence is voor CsA gebruik bij artritis psoriatica, niet toegevoegd dat dit middel bij artritis psoriatica gebruikt kan worden.

Dimethylfumaraat (Skilarence, magistrale bereiding zoals Psorinovo)

NB Vanwege de herkenbaarheid voor patienten heeft het de voorkeur van de werkgroep om Psorinovo toe te voegen als voorbeeld van magistrale bereiding, ondanks dat alleen Skilarence een geregistreerd fumaraat is in Nederland.

RL NVDV Psoriasis 2017:

Interacties

Er zijn tot op heden geen geneesmiddelenreacties van fumaraten bekend. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een bekende potentiële nefrotoxiciteit dient vermeden te worden, omdat fumaraten mogelijk de nierfunctie verminderen.

Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen.
- Actieve infecties van klinische betekenis
- Zwangerschap / lactatie (i.v.m. gebrek aan ervaring)

Hoewel er geen studies beschikbaar zijn omtrent het gebruik van fumaraten tijdens de zwangerschap of borstvoeding, wordt het gebruik van fumaraten tijdens de zwangerschap afgeraden. Gebruik ontraden, tenzij het potentiële voordeel opweegt tegen het risico voor de foetus.

- Ernstige gastro-intestinale aandoeningen, leverziekten en nierziekten
- Levend verzwakte vaccins.

Relatieve contra-indicaties

- Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva
- Hematologische aandoeningen
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een bekende potentiële nefrotoxiciteit.

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):

Interacties, RL NVDV Psoriasis 2017; Er is besloten te noemen dat dit middel niet gebruikt kan worden met medicijnen die invloed hebben op de nierfunctie (zie de contra-indicaties), ook is het voorbeeld van NSAID's toegevoegd. De patiënt weet mogelijk niet wat dit is, maar er ontstaat wel een mogelijkheid tot gesprek met de arts. Veel patienten zullen misschien niet weten dat ibuprofen, gewoon verkrijgbaar bij het drogist, ook een NSAID is. Er zijn geen verdere interacties bekend. Relatieve contra-indicaties, geen; Er is besloten dat er geen relatieve contra-indicaties bekend zijn daarom vooral de nefrotoxische medicatie moeten noemen, deze staat echter al bij de interactie genoemd. Daarom verder geen interacties genoemd. Omdat hematologische aandoeningen niet altijd een maligniteit betreft en overige maligniteiten geen contra-indicatie zijn voor diethylfumaraat,

is besloten dimethylfumaraat niet in de header te zetten bij 'Ciclosporine en methotrexaat zijn ook niet geschikt voor mensen met kanker.'

Contra-indicaties, RL NVDV Psoriasis 2017; Er is besloten (zoals ook op de andere consultkaarten staat) de niet toegestane zwangerschap te noemen. In de header is in verband met ruimtegebrek toegevoegd dat gelijktijdige toediening met een levend vaccin niet is toegestaan. In de header is ook toegevoegd dat deze behandelingen in principe niet geschikt zijn voor patiënten met actieve ernstige infecties, ernstige lever- of nierfunctiestoornissen.

Methotrexaat (Ebetrex, Emthexate, Injexate, Metoject)

RL NVDV Psoriasis 2017:

Tabel 21 geeft een lijst van de belangrijkste geneesmiddelen met potentiële interacties weer. Na absorptie bindt MTX deels aan serumalbumine. Medicatie zoals salicylaten, sulfonamiden, diphenylhydantoïne en sommige antibiotica (bv. penicilline, tetracyclines, chlooramfenicol, trimetoprim), kunnen deze binding verminderen en vergroten daardoor het risico op MTX-toxiciteit. Tubulaire secretie wordt geremd door probenecide en voorzichtigheid is geboden wanneer dit gecombineerd wordt met MTX. De combinatie met medicamenteuze therapieën met bekende nier- of levertoxiciteit, evenals alcohol, zouden moeten worden vermeden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tegelijkertijd azathioprine of acitretine gebruiken. Sommige non-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) kunnen MTX-spiegels verhogen en daardoor ook de MTX-toxiciteit, vooral wanneer hoge doses MTX worden gegeven. Daarom wordt geadviseerd om NSAID's in te laten nemen op andere tijdstippen van de dag dan MTX.

Tabel 21. Lijst van belangrijkste geneesmiddelen met potentiële interacties met MTX

Geneesmiddel	Soort interactie
Colchicine, ciclosporine, NSAIDs, penicilline, probenecide, salicylate, sulfonamide	Verminderde renale klaring van MTX
Chloramphenicol, co-trimoxazol, cytostatica, ethanol, NSAIDs, pyrimethamine, sulfonamiden	Toegenomen kans op beenmerg- en gastro-intestinale toxiciteit
Barbituraten, co-trimoxazol, phenytoïne, probenecide, NSAIDs, sulfonamide	Interactie met eiwitbinding in plasma
Ethanol, leflunomide, retinoïden, tetracycline	Toegenomen hepatotoxiciteit

Absolute contra-indicaties

- Ernstige of manifeste infecties
- Ernstige leverziekten
- Nierfalen
- Zwangerschapswens (zowel man als vrouw), zwangerschap, borstvoeding.
- Alcoholabusus
- Beenmergdysfunctie/ hematologische afwijkingen
- Immunodeficiëntie/ actieve of chronische infecties zoals hiv en tbc
- Zweren in de mondholte en bekende actieve zweren in het maag-darmstelsel
- Significant verminderde longfunctie of pulmonale fibrose
- Gelijktijdige inenting met levend verzwakte vaccins
- Overgevoeligheid voor MTX of één van de hulpstoffen.

Relatieve contra-indicaties

- Nier- of leveraandoeningen
- Hepatitis B of C in de voorgeschiedenis
- Relevante lab-afwijkingen (met name nierfunctie, leverfunctie, bloedbeeld)
- Maligniteiten in de voorgeschiedenis

- Medicamenteuze interacties
- Comorbiditeit (diabetes mellitus, obesitas)
- Twijfelachtige instrueerbaarheid van patiënt
- MTX dient vanwege verhoogd risico op toxiciteit (tijdelijk) gestaakt te worden bij ernstige uitdroging door diarree en/ of aanhoudend (>1dag) braken.
- Vaccinatie met levend verzwakte vaccins.

GL EDF 2015:

After absorption, MTX binds in part to serum albumin. A number of drugs, including salicylates, sulphonamides, diphenylhydantoin, and some antibiotics (i. e., penicillin, tetracyclines, chloramphenicol, trimethoprim), may decrease this binding, thus raising the risk of MTX toxicity. Tubular secretion is inhibited by probenecid, and special care should be taken when using this drug with MTX. Some drugs with known kidney or liver toxicity, as well as alcohol, should be avoided. Special care should be paid to patients who use azathioprine or retinoids simultaneously. Some NSAID may increase MTX levels and, consequently, MTX toxicity, especially when MTX is administered at high doses. As a result, it is recommended that NSAID be administered at different times of day than MTX. The question of whether folic acid reduces the efficacy of MTX remains controversial. There is some evidence that the combination of MTX and folic acid may reduce adverse reactions without affecting efficacy.

Table 14: List of most important drugs with potential interactions

Drug	Type of interaction
Colchicines, CSA, NSAID, penicillin, probenecid, salicylates, sulfonamides	Decreased renal elimination of MTX
Chloramphenicol, co-trimoxazole, cytostatic agents, ethanol, NSAID, pyrimethamine, sulfonamides	Increased risk of bone marrow and gastrointestinal toxicity
Barbiturates, co-trimoxazole, phenytoin, probenecid, NSAID, sulfonamides	Interaction with plasma protein binding
Ethanol, leflunomide, retinoids, tetracyclines	Increased hepatotoxicity

Absolute contraindications

- Severe infections
- Severe liver disease
- Renal failure
- Conception (men and women)/ breastfeeding
- Alcohol abuse
- Bone marrow dysfunction/haematologic changes
- Immunodeficiency
- Acute peptic ulcer
- Significantly reduced lung function

Relative contraindications

- Kidney or liver disorders
- Old age
- Ulcerative colitis
- History of hepatitis

- Lack of compliance
- Active desire to have a child for women of childbearing age and men
- Gastritis
- Diabetes mellitus
- Previous malignancies
- Congestive heart failure

Guideline PsA – GRAPPA 2015:

In DMARD-naïve patients, both DMARDs (MTX, leflunomide, and SSZ; cyclosporine is not recommended due to scant evidence of its efficacy and its toxicity profile) and TNFi are strongly recommended for treatment.

Consensus (Onderwerp, primaire bron; conclusie):

Interacties, RL NVDV Psoriasis 2017; Er is besloten vooral het alcoholgebruik, en antibiotica met voorbeelden te noteren. Eerder werd er ook genoteerd dat ontstekingsremmende medicijnen invloed hebben op dit middel, echter is dit door ruimtegebrek verwijderd.

In verband met datzelfde ruimtegebrek niet toegevoegd dat deze medicatie in combinatie met biologics mag worden gebruikt.

Relatieve contra-indicaties, geen; Er is besloten geen specifieke relatieve contra-indicaties te noemen omdat deze niet bekend zijn. In verband met ruimtegebrek is in de header reeds opgenomen dat methotrexaat niet gebruikt mag worden bij kanker.

Contra-indicaties, RL NVDV Psoriasis 2017, GL EDF 2015, GL GRAPPA 2015; Er is besloten de niet toegestane zwangerschap tot 3-6 maanden na stoppen van dit middel voor zowel mannen (voorbehoedsmiddel gebruiken) als vrouwen te noemen. Toegevoegd dat dit middel bij artritis psoriatica de voorkeur heeft. Bij deze laatste opmerking is enige nuance gepast, van de vier middelen op de Consultkaart heeft MTX inderdaad de voorkeur bij PsA, echter hangt dit nauw samen met klinische manifestaties. Zo kan het zijn dat de reumatoloog toch liever kiest voor sulfasalazine of leflunomide.

In de header is toegevoegd dat deze behandelingen in principe niet geschikt zijn voor patiënten met actieve ernstige infecties, ernstige lever- of nierfunctiestoornissen. Ook is in de header toegevoegd dat gelijktijdige toediening met een levend vaccin niet is toegestaan.