

Richtlijn

***Foto(chemo)therapie en systemische therapie
bij ernstige chronische plaque psoriasis***

Richtlijn: Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis

Colofon

Richtlijn Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis

ISBN: 90-76906-88-2

© 2003, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Herziene versie 2005, aanvulling 2009

NVDV

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht en

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Postbus 20064, 3502 LB Utrecht

Telefoon: 030-2843900

Telefax: 030-2943644

E-mail: mwr@cbo.nl

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 en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

Deze richtlijn is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie met methodologische ondersteuning van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.

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.

INHOUDSOPGAVE

Samenstelling werkgroep Psoriasis	1
Updaten van de richtlijn	3
Samenvatting	5
Verantwoording	7
Hoofdstuk 1 Acitretine	13
Hoofdstuk 2 UVB	19
Hoofdstuk 3 PUVA	27
Hoofdstuk 4 Methotrexaat	33
Hoofdstuk 5 Ciclosporine	41
Hoofdstuk 6 Biologicals	49
Hoofdstuk 7 Fumaraten en overige middelen	59
Bijlage 1 Literatuurbeoordelingsformulier	65
Bijlage 2 Definities	69
Bijlage 3 Verantwoording literatuur	71
Bijlage 4 Patiënteninformatiefolder	77
Bijlage 5 Literatuurbeoordelingstabellen	83
Bijlage 6 Keuzematrix	93
Bijlage 7 Keuzes van psoriasispatiënten in de zorg	101
Bijlage 8 Voorstel voor keuze van behandeling	105
Bijlage 9 Dagbehandelingscentra in de dermatologie	107
Bijlage 10 Literatuur	109

SAMENSTELLING WERKGROEP PSORIASIS

- Mw. dr. Ph.I. Spuls, dermatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, voorzitter
- Dr. M.A. de Rie, dermatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, plaatsvervangend voorzitter
- Mw. drs. M.K. Tuut, epidemioloog, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, secretaris (tot 1 januari 2001)
- Dr. J.J.E. van Everdingen, adjunct-directeur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, secretaris (vanaf 1 januari 2001)
- Dr. D. de Hoop, dermatoloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Prof. dr. R. Roelandts, dermatoloog, Universiteitsziekenhuis St. Rafael, Leuven, België
- Dr. H.B. Thio, dermatoloog, Erasmus MC-Dijkzigt, Rotterdam
- Dr. P. van der Valk, dermatoloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Mw. drs. C.A. Verburgh, dermatoloog, St. Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam

Met dank aan ir. T.A. van Barneveld, epidemioloog, – destijds College voor Zorgverzekeringen (CvZ) Amstelveen, thans Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO – voor zijn advies wat betreft de kosten van antipsoriatische middelen: en aan Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof voor zijn kritisch commentaar op de gehele uitgave.

Samenstelling commissie Richtlijnen

- Prof. dr. H.A.M. Neumann, voorzitter
- Dr. J.J.E. van Everdingen, secretaris
- Mw. drs. M.W. van Gasselt, dermatoloog
- Dr. D.J. der Kinderen, dermatoloog
- Dr. E.P. Prens, dermatoloog
- Prof. dr. P.M. Steijlen, dermatoloog

UPDATEN VAN DE RICHTLIJN

In 2004 werd op verzoek van de Kwaliteitsraad van de NVDV aan de werkgroep gevraagd de richtlijn bij te werken. Onder voorzitterschap van dr. M.A. de Rie werd in de literatuur gezocht naar geschikte studies. Geschikte studies werden voorgelegd aan de werkgroep. Dr. D. de Hoop (UVB), dr. Ph. I. Spuls (ciclosporine), dr. P.G.M. van der Valk (retinoiden), dr. H.B. Thio (fumaraten) waren wederom bereid literatuur te beoordelen en suggesties te doen te aanzien van het aanpassen van de richtlijn. Literatuur betreffende methotrexaat en PUVA werd door dr. M.A. de Rie beoordeeld. Dr. M.J.P. Gerritsen gaf namens de Psoriasis Commissie advies, alsmede dr. J.J.E. van Everdingen namens het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, CBO.

Tevens werd een paragraaf toegevoegd over toepassen van biologicals. Deze aanvulling is opgesteld door dr. M.A. de Rie en van commentaar voorzien door prof. dr. J.D. Bos, dr. J.J.E. van Everdingen, prof. dr. W.R. Faber, dr. D. de Hoop, prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof, mw. dr. P.I. Spuls en dr. H.B. Thio. Deze aanvulling werd in zijn geheel verwerkt in de geupdate versie die in de vergadering van 11 februari 2005. door de leden van de NVDV werd vastgesteld.

In februari 2009 heeft de richtlijnwerkgroep psoriasis onder voorzitterschap van Mw. dr. Ph.I. Spuls mede op verzoek van de Inspectie een aanvulling gegeven op de richtlijntekst betreffende methotrexaat ter voorkoming van problemen rond de prescriptie en aflevering. Daarnaast heeft de werkgroep de behandelingsindicaties van biologicals voor psoriasis aangepast aan recente inzichten.

Beide aanpassingen zijn door de NVDV geaccepteerd.

SAMENVATTING

De werkgroep Psoriasis heeft op basis van de literatuur een analyse verricht naar de effectiviteit van de meest gangbare systemische monotherapieën zoals die in Nederland worden toegepast bij patiënten met middelmatige tot ernstige chronische psoriasis vulgaris (plaque-type). Hierbij zijn gegevens verzameld over de inductie van remissie van de meest gangbare monotherapieën waarbij een onderverdeling is gemaakt naar het percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie ($\geq 90\%$) en partiële remissie ($\geq 75\%$). De richtlijn doet geen uitspraken over onderhoudsbehandelingen. Daarnaast zijn andere belangrijke aspecten in kaart gebracht (dosering, toepassingswijze, bijwerkingen, contra-indicaties en interacties) die een rol spelen bij het maken van een keuze voor een behandeling (tabel 1). Ook is een analyse gemaakt van patiëntenpreferenties en een beperkte calculatie van de medicatiekosten.

Wanneer een keuze gemaakt moet worden tussen de verschillende systemische therapieën, op basis van gegevens uit de literatuur betreffende effectiviteit, veiligheid en belasting voor de patiënt, gaat de voorkeur uit naar foto(chemo)therapie (nagenoeg volledige remissie van 53-66% van de patiënten; partiële remissie 56-87%). Gelet op het geringe verschil in effectiviteit en de nadelen verbonden aan het systemisch gebruik van psoralenen is UVB-therapie te verkiezen boven PUVA. Smalspectrum-UVB-therapie lijkt qua effectiviteit ten minste gelijkwaardig aan breed spectrum-UVB en heeft als voordeel dat patiënten minder last hebben van erytheem. Smalspectrum-UVB verdient daarom de voorkeur.

Binnen de groep van orale therapieën bestaat er een duidelijk verschil in effectiviteit tussen methotrexaat (MTX) en ciclosporine A (CYA) enerzijds en retinoïden en fumaraten anderzijds. De voorkeur gaat hierbij uit naar MTX en CYA. De werkgroep is zich er evenwel van bewust dat er weinig goede studies zijn gepubliceerd over MTX. Er is slechts één goede (A2) vergelijkende studie tussen MTX en CYA gepubliceerd. Aangezien voor CYA een maximale behandelduur van één jaar wordt geadviseerd, gaat voor langdurige behandeling daarom de voorkeur uit naar MTX. Retinoïden zijn als monotherapie weinig effectief bij psoriasis vulgaris. Fumaraten hebben wel (18-46% van de patiënten bereiken nagenoeg volledige remissie) effectiviteit als monotherapie maar hierbij dient te worden opgemerkt dat over de veiligheid van dit medicijn minder bekend is. Fumaraten zijn in Nederland niet geregistreerd. Combinaties van retinoïden met UVB en PUVA werden niet onderzocht.

Tabel 1: De belangrijkste aspecten van monotherapieën bij de behandeling van psoriasis

	Indicaties	Contra-indicaties	Bijwerkingen	Voorzorgen voor behandeling	Voorzorgen na behandeling
UVB	1 ^e keuze	Blz. 23	Blz. 22	Blz. 25	Blz. 25
PUVA	2 ^e keuze	Blz. 29	Blz. 28	Blz. 31	Blz. 31
Methotrexaat	3 ^e keuze	Blz. 36	Blz. 34	Blz. 37	Blz. 38
Ciclosporine	3 ^e keuze	Blz. 43	Blz. 42	Blz. 45	Blz. 46
Acitretine	4 ^e keuze	Blz. 15	Blz. 14	Blz. 16	Blz. 16
Fumaraten	4 ^e keuze	Blz. 51	Blz. 50	Blz. 51	Blz. 51

VERANTWOORDING

Aanleiding

Voor het ontwikkelen van richtlijnen binnen de dermatologie heeft de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) via de Orde van Medisch Specialisten een startsubsidie van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport gekregen. De commissie Richtlijnen heeft vervolgens twee richtlijnprojecten ingediend waaronder één met betrekking tot psoriasis. Er is voor psoriasis gekozen vanwege het op frequente basis voorkomen in de dagelijkse praktijk van de dermatoloog en het vermoeden dat er grote variatie bestaat in het behandelen van vergelijkbare patiënten met middelmatige tot ernstige psoriasis. Daarnaast had de commissie Richtlijnen voorkeur voor een onderwerp waarvoor voldoende materiaal voorhanden was om tot wetenschappelijk verantwoorde uitspraken te komen en waarvoor reeds buitenlandse richtlijnen bestonden. Dit is voor psoriasis het geval.^{1,2} Zie referenties 152, 153 en 160-175 van bestaande richtlijnen over psoriasis in de literatuurlijst (bijlage 10).

De commissie Richtlijnen heeft de werkgroep Psoriasis geïnstalleerd en kwaliteitseisen en omvangs- en vormeisen geformuleerd voor deze richtlijn.

Doel

Het doel van deze richtlijn is de wetenschappelijke stand van zaken samen te vatten betreffende de gangbare therapieën voor middelmatige tot ernstige psoriasis (ultraviolet B, fotochemotherapie, methotrexaat, acitretine, ciclosporine, fumaraten) en op basis hiervan gefundeerde aanbevelingen te doen voor de praktijk. Op deze manier wordt een leidraad gegeven die alle dermatologen kunnen gebruiken voor de behandeling van psoriasis, met inachtneming van de effectiviteit van de mogelijke behandelingen, de bijwerkingen en de belasting voor de patiënten, opdat de best beschikbare zorg geboden kan worden. De aanbevelingen in deze richtlijn zijn te vertalen naar lokale protocollen die zijn toegespitst op de plaatselijke situatie.

Vraagstelling

Om vergelijking van de verschillende therapiemodaliteiten mogelijk te maken, werd het onderwerp beperkt tot plaque psoriasis. 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);
- patiëntgebonden factoren (leeftijd, geslacht, fysieke en mentale gezondheid, voorkeur van de patiënt).

In de eerste lijn zullen patiënten met name behandeld worden met lokale therapeutica volgens de NHG-Standaard Psoriasis uit 1996.³

Dermatologen hebben een veel breder arsenaal aan behandelingsmogelijkheden:

- Lokale behandelingen:

- Indifferente therapeutica inclusief shampoos.
- Vitamine D3-derivaten.
- Corticosteroïden: klasse 2-4.
- Koolteer en hiervan afgeleide preparaten.
- Cignoline.
- Lichttherapie:
 - Ultraviolet B (UVB) (breed- en smalspectrum).
 - Fotochemotherapie met ultraviolet A en psoralenen (PUVA; lokaal, bad, oraal, klysma).
- Systemische therapieën:
 - Methotrexaat (Ledertrexate[®]) (MTX).
 - Ciclosporine (Neoral[®]) (CYA).
 - Acitretine (Neotigason[®]) (ACI) (etretinaat (Tigason[®]), de voorloper van acitretine is niet meer in gebruik in Nederland en België).
- Restgroep:
 - Fumaraten.
 - Mycofenolzuur.
 - Sulfasalazine.
 - Visolie.
 - Colchicine.
 - Hydroxycarbamide.
 - Azathioprine.
- Biologicals: zie aparte richtlijn van de NVDV: 'Het toepassen van biologicals in de behandeling van patiënten met plaque psoriasis'.

Naast monotherapieën zijn verschillende combinaties van lichttherapieën, lokale en systemische therapieën mogelijk. De behandeling kan poliklinisch, klinisch, in dagbehandelingscentra of thuis worden gegeven. Het doel van lichttherapie en systemische therapie is inductie van remissie. Met lokale therapeutica kan een onderhoudsbehandeling worden gegeven. Op dit moment worden diverse experimentele psoriasisbehandelingen in onderzoeksverband toegepast. Het betreft hier vooral immunomodulerende therapieën met monoklonale antistoffen gericht tegen T-lymfocyten, adhesiemoleculen of belangrijke signaalmoleculen zoals bijvoorbeeld TNF-alfa. Daarnaast worden diverse zogenaamde fusie-eiwitten (bijvoorbeeld LFA3-TIP) met succes toegepast bij psoriasis(arthropathica)-patiënten. Deze innovatieve behandelingen zullen hier verder niet worden besproken.⁴ Voor de verschillende typen psoriasis worden in leerboeken en in overzichtsartikelen adviezen gegeven over de therapiekeuze voor patiënten met een ernstiger vorm van psoriasis die niet voldoende behandeld kunnen worden met lokale modaliteiten. Op grond hiervan is het beleid niet te standaardiseren. Ter bevordering van de effectiviteit en de beperking van bijwerkingen op de lange termijn zou rotatietherapie (een cyclus van een aantal verschillende behandelingen) zinvol zijn.⁵ Indicaties en (absolute/relatieve) contra-indicaties blijven bepalend voor de keuze van behandeling. Factoren zoals de ernst van de psoriasis, de acceptatie van de aandoening en de individuele omstandigheden van de patiënt beïnvloeden deze behandelkeuze. Daarom is 'rotational therapy' geen 'at random'-therapie. De werkgroep Psoriasis heeft de volgende vraag- en doelstellingen geformuleerd:

- Analyse van de effecten van de behandelingen bij inductie van remissie (de richtlijn doet 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.
- 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.
- 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.
- In hoeverre kan een prioritering worden aangebracht in de behandelingen voor vergelijkbare patiënten? Ofwel welke behandeling met foto(chemo)therapie en systemische therapie heeft de voorkeur op basis van effectiviteit, veiligheid en belasting voor de patiënt bij vergelijkbare patiënten met het ernstige chronische plaque psoriasis ook rekening houdend met de voorkeur van de patiënt en de kosten van de behandelingen?

Er is bewust gekozen voor een bespreking van monotherapieën. Gezien de omvangrijke hoeveelheid literatuur heeft de werkgroep combinatiebehandelingen niet verder geanalyseerd.

Werkwijze

De NVDV heeft in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) experts op het gebied van psoriasis bereid gevonden zitting te nemen in de werkgroep die deze richtlijn voorbereidde. Gedurende een periode van ongeveer twee jaar heeft de werkgroep gewerkt aan de richtlijn. Na literatuuronderzoek naar met name klinische studies betreffende de behandelingen is een selectie gemaakt uit deze studies door middel van in- en exclusiecriteria. De geïncludeerde studies zijn geanalyseerd waarna conclusies werden getrokken met betrekking tot de effectiviteitsparameters. Door middel van overzichtsartikelen, nationale en internationale richtlijnartikelen voor de toepassing van behandelingen en het 'Farmacotherapeutisch Kompas 2001' werden de dosering, de toepassingswijze, de bijwerkingen, de contra-indicaties en de interacties in kaart gebracht. De werkgroepleden leverden de teksten afzonderlijk aan. Tijdens werkgroepvergaderingen werden deze besproken en geaccordeerd. Samen vormen deze teksten de richtlijn, geschreven uit naam van de gehele werkgroep.

Om inzicht te krijgen in de factoren die de voorkeur van patiënten voor een bepaalde behandeling bepalen, heeft het CBO een enquête onder patiënten gehouden. De enquête is gehouden onder honderd leden van de Psoriasis Federatie Nederland en de Psoriasis Vereniging Nederland. De resultaten van deze enquête staan vermeld in bijlage 7. Het College van Zorgverzekeringen heeft een kostenanalyse uitgevoerd.

De geanalyseerde factoren die een rol spelen bij de behandelkeuze zijn nader gewogen met de informatrixmethode.

Alle resultaten zijn samengevoegd in een conceptrichtlijn. Deze richtlijn werd aangeboden aan een groep dermatologen en aan één dermatologisch samenwerkingsverband met het verzoek gedurende drie maanden volgens de richtlijn te werken en deze in eigen kring te toetsen op validiteit, haalbaarheid, leesbaarheid en praktijkgerichtheid. Het resultaat van de toets werd door de werkgroep verwerkt in de definitieve richtlijn die aan de commissie Richtlijnen en vervolgens aan de leden van de NVDV zal worden aangeboden voor verdere accordering.

Effectiviteitsanalyse

Literatuuronderzoek

De richtlijn is zoveel mogelijk evidence-based ontwikkeld. Dat wil zeggen dat, waar mogelijk, gebruik is gemaakt van bewijs uit wetenschappelijke literatuur. Als dit onvoldoende of afwezig was, zijn aanbevelingen geformuleerd op grond van de mening van de werkgroep. De literatuur is verzameld door het CBO. Uitdraaien van zoekstrategieën in de Cochrane Library, de MEDLINE- en de EMBASE-databases zijn verstrekt door het CBO. Daarnaast zijn eigen zoekstrategieën en literatuurbestanden gebruikt. Voor het beoordelen van de studies werd een literatuurbeoordelingsformulier (bijlage 1) gehanteerd met de door de commissie ontwikkelde criteria. Gebruik van het literatuurbeoordelingsformulier heeft meer transparantie gegeven in de selectie van het bewijs. De in- en exclusiecriteria zijn genoemd in tabel 2.

Tabel 2: In- en exclusiecriteria voor het literatuuronderzoek

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Prospectief onderzoek	Case-reports
Inductie van remissie (behandelingsduur ≤ 16 weken)	Abstracts
Volwassen patiënten	Niet-orale toepassing van de systemische behandelingen zoals intralesionaal of lokaal, niet orale PUVA
Studies waarin 75% of meer van de patiënten plaque type psoriasis hebben. Middelmatig tot ernstig qua ernst, PASI ≥8	Behandeling met lichttherapie op deel van het lichaam
Monotherapie	Oude apparatuur
Nederlands-, Engels-, Frans- en Duitstalig	Niet in Nederland gebruikte middelen
UVB max. 3x per week	
PUVA max. 4x per week	
MTX dosis max. 25 mg/week	
ACI min. 0,5 mg/kg/dag	
CYA max. 5 mg/kg/dag	
Restgroep aan behandeling (zie hoofdstuk. 6)	
In Nederland en België toegepast	
Beschrijving van het aantal patiënten dat een nagenoeg totale remissie (≥90%) of goede respons (≥ 75%) bereikt.	

Bij oudere studies is niet altijd te achterhalen of een studie prospectief is uitgevoerd. Bij twijfel hierover zijn de studies geëxcludeerd.

Bij de bestudering van de literatuur is gekeken naar inductie-van-remissie-studies met een behandelduur van maximaal 16 weken.

Indien het studies zijn waarin naast de beschrijving van de onderhoudsbehandeling ook gegevens staan over de inductie-van-remissie-fase, worden de studies wel gebruikt. Het is niet uit te sluiten dat bij een langere behandelduur betere resultaten worden bereikt, maar bestudering hiervan valt buiten deze richtlijn.

De werkgroep is uitgegaan van het aantal patiënten aan het begin van de studie. De gegevens over het percentage patiënten met $\geq 90\%$ remissie zijn niet geëxtrapoleerd naar het percentage met $\geq 75\%$ 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. De belangrijkste conclusies hieruit staan in de tabellen in bijlage 5. Aan elke gebruikte studie is een waarde toegekend volgens tabel 3.6 Als afgeweken is van de in- en exclusiecriteria, dan is dit vermeld.

Tabel 3: Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht voor – interventiestudies

A1	Meta-analyses die ten minste enkele gerandomiseerde onderzoek van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	Gerandomiseerd, klinisch vergelijkend onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	Gerandomiseerde klinische trials van minder kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet gerandomiseerd: cohortstudies, case-controlstudies)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen

Op basis van deze literatuuranalyse zijn na bespreking in de werkgroep conclusies getrokken betreffende de effectiviteitsparameters van de afzonderlijke behandelingen. De conclusies hebben ook weer een bepaald niveau, afhankelijk van de mate van bewijs en de beschikbare literatuur over het deelonderwerp (zie tabel 4). Deze indeling geeft de lezer inzicht in de hoeveelheid bewijs waarop de conclusies zijn gebaseerd. Er waren te weinig onderzoeken voorhanden waarin de verschillende behandelingsvormen onderling werden vergeleken om ferme uitspraken en aanbevelingen te kunnen doen. Toch heeft de werkgroep in de samenvatting een zekere voorkeur uitgesproken voor eerste, tweede en derde keuze van behandeling.

Tabel 4: Niveau van bewijs in de conclusie op basis van literatuuranalyse

1	Indien ondersteund door ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A.
2	Indien ondersteund door ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.
3	Indien niet ondersteund door onderzoek van niveau A of B.
4	Op grond van de mening van de werkgroepleden.

In bijlage 4 zijn de technische richtlijnen voor elke behandeling opgenomen ter bevordering van de juiste toepassing. Deze richtlijnen zijn door de werkgroep overgenomen uit nationale en internationale richtlijnartikelen en uit het 'Farmacotherapeutisch Kompas 2001'.

Vertaling van richtlijn in lokale protocollen

Deze richtlijn geeft aan wat de 'state of the art' is voor de behandeling van ernstige chronische plaque-psoriasis. De aanbevelingen zijn vaak zodanig geformuleerd dat optimale kwaliteit wordt beoogd. Het streefniveau is dus relatief hoog. Bij vertaling van deze richtlijn in protocollen op instellingsniveau, kunnen er gezien de lokale omstandigheden redenen zijn om minder hoge eisen te stellen aan de te leveren zorg en follow-up.

HOOFDSTUK 1 ACITRETINE

Voor de behandeling van psoriasis met retinoïden (vitamine-A-afgeleiden), zijn in het verleden studies met etretinaat (Tigason[®]), acitretine (Neotigason[®]) en isotretinoïne (Roaccutane[®]) verschenen. De eerste studie met etretinaat werd gepubliceerd in 1975, de eerste met acitretine (ACI) in 1984. Sinds 1988 is etretinaat niet langer beschikbaar in Nederland en België. Isotretinoïne is niet geregistreerd voor de behandeling van psoriasis vanwege de lagere effectiviteit dan etretinaat.⁷ Omdat er genoeg goede studies over acitretine zijn, zijn geen studies over monotherapie met etretinaat opgenomen in de analyse. Bij gelijke dosering lijkt etretinaat iets effectiever dan acitretine.⁸⁻¹¹ Behandeling met acitretine blijkt echter gepaard te gaan met minder bijwerkingen.

Werkingsmechanisme

Retinoïden binden zich aan receptoren die behoren tot de 'steroïdreceptorsuperfamilie'. Het complex van ligand en receptor bindt zich aan specifieke plaatsen op het DNA en moduleert vervolgens de expressie van genen. Deze vitamine-A-derivaten hebben antiproliferatieve en immuunmodulerende eigenschappen. Retinoïden remmen epidermale proliferatie, differentiatie (keratinisatie) en de intra-epidermale ophoping van neutrofiële granulocyten.

Dosering

De initiële dosis van acitretine is 0,3-0,4 mg/kg/dag gedurende drie tot vier weken. Bij vrouwen wordt gestart na één maand betrouwbare anticonceptie, tijdens de menstruatie en/of na een negatieve zwangerschapstest. Daarna wordt de dosis aangepast aan de individuele respons. De therapeutische breedte is klein. De dosering bij psoriasis wordt bepaald door de therapeutische respons en de bijwerkingen. Patiënten hebben in lichte mate droge lippen. Deze bijwerking kan gebruikt worden als leidraad bij het bepalen van de dosering.¹² De dosering varieert van 0,5-0,8 mg/kg/dag en is maximaal 1 mg/kg/dag. Zodra de psoriasis in remissie is, kan men overwegen de behandeling te staken. Men kan besluiten tot een onderhoudsbehandeling waarbij de duur van de onderhoudsbehandeling per patiënt wordt geïndividualiseerd.

Effectiviteit

De effectiviteit van retinoïden bij matige tot ernstige psoriasis vulgaris werd bestudeerd aan de hand van 159 publicaties die werden geselecteerd op basis van de zoekstrategie. Hieruit werden vier publicaties geselecteerd betreffende ACI die voldoen aan de in- en exclusiecriteria (zie bijlage 3). Drie studies betreffen vergelijkende onderzoeken tussen acitretine en etretinaat. Eén studie is een dose-finding placebo-gecontroleerde studie. De beschreven effectiviteit van acitretine varieert sterk in de genoemde studies. De gegevens zijn echter moeilijk vergelijkbaar omdat de effectmaten niet altijd overeenkomen en remissie niet altijd goed is gedefinieerd. Indien uitgegaan wordt van behandeling met acitretine en een minimale verbetering van $\geq 75\%$ van de effectmaat (partiële remissie), varieert het percentage van patiënten na een behandelduur van acht weken van 15% tot 23% met een gewogen gemiddelde van 22% (beschreven in twee niveau-B-studies).^{8,13}

Behandeling met acitretine (behandelduur: 8-12 weken; verbetering \geq 90% van de effectmaat) geeft bij 2% tot 10% van de patiënten nagenoeg totale remissie (beschreven in drie studies met niveau B)⁸⁻¹⁰ met een gewogen gemiddelde van 6%. Verschillende studies laten een dosisafhankelijke verbetering zien.^{8,13} Echter, de bijwerkingen bemoeilijken behandeling met effectieve doseringen. UVB-fototherapie en behandeling met ciclosporine zijn effectiever dan monotherapie met acitretine/etretinaat bij het induceren van een remissie bij een behandelduur van 16 weken.¹⁴⁻¹⁶ (niveau B en niveau C). Hoewel RePUVA (retinoïden en PUVA samen) en ReUVB (retinoïden en UVB samen) buiten het bestek van deze richtlijn vallen, – overigens zeer effectieve combinaties – worden deze behandelingen gestart met lage dosis retinoïden (0,3-0,5 mg/kg/dag).

Bijwerkingen

De behandeling met effectieve doses gaat gepaard met veel bijwerkingen, die met uitzondering van hyperostosen voor een groot gedeelte reversibel zijn. In alle studies wordt een dosisafhankelijk bijwerkingenprofiel gezien. De bijwerkingen van retinoïden zijn symptomen van hypervitaminose A. In tabel 5 zijn de belangrijkste bijwerkingen samengevat.

Tabel 5: Belangrijkste bijwerkingen van retinoïden ^{12,17,18}

Huid en slijmvliezen	Lever	Teratogene werking
Cheilitis, droge ogen, neus en mond Neusbloedingen Xerosis, pruritus Brosse nagels Haarverlies (lokaal of gegeneraliseerd) Branderig gevoel en plakkerige huid Ontstoken slijmvliezen, schilfering, granulomen, furunkels, erytheem, jeuk, dunner worden van niet aangetaste huid, desquamatie handpalmen en voetzolen, paronychia Fotosensibiliteit	Verhoging van leverenzymen Ernstige leverbeschadiging, hepatitis	Craniofaciale malformaties Aangeboren afwijkingen van de thymus, hart, skelet, centrale zenuwstelsel
Spieren en skelet (sporadisch)	Vetmetabolisme	Varia
Spinale en extraspinale hyperostosen Ossificatie van ligamenten Degeneratieve spondylose Osteoporose Spier-, gewricht- en botpijnen Premature sluiting van de epifysairschijf Dunner worden van de botten	Verhoging van serum-triglyceriden en cholesterol Afname van HDL-cholesterol	Vermoeidheid Hoofdpijn Misselijkheid Zweten, dorst en anorexie Gegeneraliseerd oedeem Toegenomen intracraniale druk (hoofdpijn, visusklachten) Lichtadaptatiestoornissen/ nachtblindheid

Voorzorgen bij bijwerkingen

In geval van bijwerkingen kan de dosering worden aangepast of worden verdeeld over twee giften. Andere voorzorgen bij bijwerkingen zijn samengevat in tabel 6.

Tabel 6: Voorzorgen bij bijwerkingen

Bijwerkingen	Voorzorgen
Droogheid van huid en slijmvliezen	Invetten (ook evt. neusslijmvlies) Kunsttranen Contactlenzen niet dragen
Diffuse alopecia	Patiënt informeren over reversibel karakter van deze bijwerking
Zongevoeligheid	Vermijden van zonlicht, sunscreen
Verhoging van serumlipiden en/of leverwaarden	Alcoholabstinentie Vet- en koolhydraatarm dieet Lipidenverlagende medicatie ¹⁹ (evt. gemfibrozil (Lopid 2dd 600 mg) of atorvastine (Lipitor)) Bij afwijkende waarde: frequente monitoring en behandeling zonodig staken
Spier- en botpijnen	Bij persisterende klachten: röntgenonderzoek NSAID's Vermijden excessief sporten
Gegeneraliseerd oedeem (zeldzaam)	Behandeling staken Nierfunctieonderzoek instellen

Contra-indicaties*Absoluut*

Vooraf ernstige bijwerkingen of onvoldoende effectiviteit. Ernstige nier- (kreatinineklaring volgens Cockroft < 90) of leveraandoeningen (bijvoorbeeld > 2 x de geldende normaalwaarde), hepatitis²⁰, alcoholmisbruik²¹, niet te beïnvloeden hyperlipidemie, zwangerschap of zwangerschapswens, borstvoeding, niet afdoende anticonceptieve maatregelen tot twee jaar na het staken van de medicatie bij vrouwen in de vruchtbare jaren, gecontra-indiceerde comediatie, hypervitaminose A, overgevoeligheid voor retinoïden en bloeddonatie.

Relatief

Diabetes, contactlenzen, kinderleeftijd, voorgeschiedenis met pancreatitis, met medicijnen controleerbare hyperlipidemi, atherosclerose.

Geneesmiddeleninteracties²²

Tetracyclinen (tetracycline, doxycycline, minocycline) kunnen aanleiding geven tot intracraniale hypertensie. Ze worden niet gelijktijdig toegediend met acitretine. Acitretine kan, bij gelijktijdig gebruik, fenytoïne van zijn bindingsplaatsen aan plasma-eiwitten verdringen. Het gelijktijdig innemen van een hoge dosis vitamine A wordt ontraden. Ook gelijktijdig gebruik van andere retinoïden wordt afgeraden. Bij gelijktijdig gebruik met methotrexaat zou een verhoogde kans op hepatitis bestaan. Het anticonceptieve effect van laaggedoseerde progesteronpillen ('minipil') kan verminderd zijn bij gelijktijdig gebruik van acitretine.

Wijze van toepassing ^{12,17,20,23}

De capsules worden bij voorkeur tijdens de maaltijd of met volle melk ingenomen.

Om er zeker van te zijn dat een vrouw in de vruchtbare leeftijd niet zwanger is, wordt de behandeling na uitsluiten van zwangerschap op de tweede of de derde dag van de menstruele cyclus gestart.

Voorzorgen vóór de behandeling

Zwangerschapspreventie

- Het verdient aanbeveling indien de medicatie wordt voorgeschreven aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd aan te sluiten bij het zwangerschapspreventie programma isotretinoïne (zie website NVDV) Bij acitretine dient tenminste 2 jaar maar bij voorkeur 3 jaar na het staken van de therapie effectieve anticonceptie te worden toegepast ¹⁷⁶

Anamnese

- Uitsluiten contra-indicaties zoals:
 - zwangerschap/borstvoeding;
 - gecontra-indiceerde comedities;
 - alcoholmisbruik;
 - bloeddonschap;
 - vragen naar bot- en gewrichtspijnen.

Beeldvormend onderzoek

- Röntgenfoto's dienen volgens het Farmacotherapeutisch Kompas 2004 bij langdurig gebruik van acitretine voor het gebruik en daarna jaarlijks gemaakt te worden. Het nut van het maken van röntgenfoto's staat ter discussie^{24, 24a}. Indien langdurige behandeling valt te verwachten is het aan te raden een uitgangsfoto te maken van de wervelkolom en bij klachten van andere gewrichten

Laboratoriumonderzoek

- Zwangerschapstest, binnen de eerste 3 dagen van de menstruatie
- Leverwaarden (AF, bilirubine, ASAT, ALAT, g-GT); nierfunctie (serumkreatinine).
- Glucose.
- Plasmaconcentratie van triglyceriden, cholesterol en HDL (met name bij hyperlipoproteïnemie, adipositas en diabetes mellitus).

Voorzorgen tijdens de behandeling (zie ook tabel 7)

Zwangerschapspreventie

- Het verdient aanbeveling indien de medicatie wordt voorgeschreven aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd aan te sluiten bij het zwangerschapspreventie programma isotretinoïne (zie website NVDV) Bij acitretine dient tenminste 2 jaar maar bij voorkeur 3 jaar na het staken van de therapie effectieve anticonceptie te worden toegepast ¹⁷⁶

Anamnese

- Bij vrouwen in de fertile leeftijd waarborgen effectieve anticonceptie (cave minipil).

- Bot- en/of gewrichtspijnen.
- Uitsluiten alcoholmisbruik.

Beeldvormend onderzoek

- Het nut van het maken van röntgenfoto's staat ter discussie aangeraden wordt om alleen röntgenfoto's te maken bij klachten.

Laboratoriumonderzoek

- Controle leverwaarden, plasmaconcentratie van triglyceriden, cholesterol en HDL: de eerste één tot twee maanden iedere één tot twee weken, daarna iedere drie maanden.
- Bij diabetes mellitus: frequentere controle bloedglucosegehalte en lipiden.
- Patiënten mogen geen bloeddonor zijn tot één jaar na het staken van de therapie.

Controles na de behandeling

- Effectieve anticonceptie tot ten minste twee jaar, maar bij voorkeur 3 jaar, na het staken van de therapie¹⁷⁶.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd: geen alcoholconsumptie tijdens en tot twee maanden na het staken van de therapie.²⁵

Overdosering

Acute overdosering leidt tot het klinisch beeld van acute hypervitaminose A met als symptomen: hoofdpijn, misselijkheid en/of braken, slaperigheid, prikkelbaarheid en jeuk.

Bijzonderheden

Acitretine is niet mutageen en kan derhalve aan mannen met een kinderwens worden gegeven.

Tabel 7: Flowchart Reguliere Diagnostiek ACI

Tijdstip in weken → Diagnostiek↓	BEHANDELING					
	voor behandeling	2	4	8	12	16
Bloedbeeld	x			x		x
Leverwaarden	x	x	x	x	x	x
Kreatinine	x					
Ureum	x					
Triglyceriden, cholesterol, HDL*	x	x	x	x	x	x
Zwangerschapstest (urine)	x					
Röntgen foto's [@]	x					
Glucose	x					
CPK	x					

Bloedbeeld: Hb, Ht, leukocyten, trombocyten; leverwaarden : ASAT, ALAT, AF, bilirubine, g-GT; * = liefst tweemaal nuchter bepalen (week -2 en 0); @ = wervelkolom (eventueel knieën, ellebogen en handwortels), herhalen/aanvullen tijdens behandeling is optioneel (bij klachten)

Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat monotherapie met acitretine een partiële remissie van 21% (spreiding: 15-23%) en een nagenoeg volledige remissie van 6% (spreiding: 2-10%) van de patiënten geeft na een behandelperiode van 8-16 weken. <i>B</i> <i>Gollnick</i> ⁸ ; <i>Kragballe</i> ⁹ ; <i>Meffert</i> ¹⁰ ; <i>Goldfarb</i> ¹³
-----------------	---

HOOFDSTUK 2 UVB

Lichttherapie is gebaseerd op de ervaring dat diverse huidaandoeningen onder invloed van zonlicht genezen of verbeteren. Eén van de mogelijke lichttherapieën bestaat uit fotherapie met ultraviolette lichtstralen van 280 tot 320 nm (UVB). In 1978 verscheen de eerste publicatie over UVB als monotherapie voor psoriasis.²⁶ Over combinatietherapieën zijn al publicaties bekend uit 1925.²⁷ Sinds 1984 is naast het conventionele breedspectrum UVB ook het smalspectrum UVB (TL-01) beschikbaar. De eerste publicatie hierover verscheen in 1988.²⁸ De studies van Walters, Tanew en Fergusson zijn niet opgenomen in de effectiviteitsanalyse omdat ze niet voldoen aan de inclusiecriteria, maar zijn hier wel illustratief voor het effect van TL-01.²⁹⁻³¹ Bij halfzijdige vergelijking met breedspectrum UVB is smalspectrum UVB effectiever en wordt goed verdragen.³²

Uit recente literatuur blijkt dat smal spectrum UVB belichtingen even effectief zijn als 8-mop orale PUVA en een beter effect sorteren dan trimethoxypsoraleen bad-PUVA behandelingen (Snellman^{32a}, Dawe^{32b}, Markham^{32c})

UVB kan gebruikt worden in poliklinische en klinische setting, in dagbehandelingscentra en in de thuissituatie. Thuisbehandeling met UVB kan alleen een optimaal resultaat geven bij een goed gemotiveerde patiënt die inzicht heeft in de therapie. Goede ondersteuning en instructie zijn hierbij nodig.³³⁻³⁵

Werkingsmechanisme

UVB is primair verantwoordelijk voor bijna alle biologische effecten die optreden na expositie aan zonlicht. UVB leidt tot een gereduceerde immuunreactiviteit, waarbij de mobiliteit van de Langerhans-cellen wordt geremd en er waarschijnlijk minder T-cellen worden geactiveerd. Dat leidt weer tot een afname van de inflammatoire component van psoriasis. Verder induceert UVB geprogrammeerde celdood van geactiveerde T-lymfocyten. Daarnaast wordt UV sterk geabsorbeerd door DNA. Dit remt de hyperproliferatie van keratinocyten.

Apparatuur en doseringsschema

Er kan voor de UVB-belichtingen gebruikgemaakt worden van TL-01-buizen (311 nm, smalspectrum), van de al langer bestaande TL-12-buizen (280-320 nm, breedspectrum) en van SUP-lampen (selectieve ultraviolet fotherapie; UVB > 300 nm). Voor het bereiken van remissie of een forse verbetering zijn gemiddeld in totaal 25 tot 30 UVB-behandelingen nodig, met een frequentie van drie behandelingen per week. De British Photodermatology Group^{36a} adviseert TL-01 UVB driemaal per week te geven. Voor breedspectrum-UVB wordt hetzelfde advies gegeven.³⁷ Onderhoudstherapie met UVB (TL-12) kan de situatie van remissie bestendigen.³⁸ Gezien de mogelijke bijwerkingen, zoals chronische lichtbeschadiging en nieuwvormingen, is deze onderhoudstherapie echter niet aan te bevelen.³⁹ Voorafgaand aan de belichtingen met TL-12 wordt de minimale erytheemdosis (MED) bepaald. Dit is de laagste UVB-dosis waarbij erytheem optreedt. Hierna kan de aanvangsdosis worden gekozen: veelal 70% van de MED.⁴⁰

Echter er zijn meer behandelingschema's beschikbaar.⁴¹ Er kan ook gestart worden met een lagere, suberythemogene dosis, bijvoorbeeld 35% van de MED. Er zijn dan meer belichtingen nodig, maar de cumulatieve dosis UVB is lager.^{42,43}

Ook kan men de initiële UVB-dosis en het behandelingschema (zie tabel 9) puur bepalen op basis van het huidtype (tabel 8).⁴⁴ Bij UVB TL-01 wordt deze methode nagenoeg altijd gehanteerd, hoewel Gordon et al. lieten zien dat het huidtype geen goede indicator is om het effect van UVB TL-01 te voorspellen. Er werd geen significante associatie gevonden tussen het huidtype en de MED.⁴⁰

Tabel 8: Huidtypen, ingedeeld naar gevoeligheid voor UV-licht⁴⁵

Huidtype I	verbrandt altijd, wordt nooit bruin
Huidtype II	verbrandt altijd, wordt soms bruin
Huidtype III	verbrandt soms, wordt altijd bruin
Huidtype IV	verbrandt nooit, wordt altijd bruin
Huidtype V	licht gepigmenteerde huid
Huidtype VI	donker gepigmenteerde huid

Er bestaat nog steeds geen overeenstemming over het meest optimale UVB-belichtingsschema (zie publicatie van de psoriasiscommissie in NTDV 2001;11:442-3). Het gaat daarbij veelal over de 'controverse' erythematoogeen versus suberythematoogeen belichtingsschema. De werkgroep adviseert een erythematoogeen schema voor ernstige en uitgebreide psoriasis en stelt dat voor een matig ernstige en matig uitgebreide psoriasis een suberythematoogeen schema wellicht voldoende effectief kan zijn.

Voor smal- en breedspectrum-UVB wordt veelal gestart met één van de schema's A t/m G (0,01 tot 0,16 J/cm²), waarbij de aanvangsdosis net onder of gelijk aan de MED is (zie tabel 9). De volgende richtlijn wordt hierbij voor breedspectrum-UVB gehanteerd:

Huidtype	Schema
I	A of B
II	C of D
III	E of F
IV	G

Aangezien smalspectrum-UVB minder erytheem induceert, kan gestart worden met een hogere dosis dan bij breedspectrum-UVB. Hou hierbij rekening met een omrekeningsfactor van breed- naar smalspectrum.

Tabel 9: UVB-therapie, toepasbaar voor zowel breed- als smalspectrum, afhankelijk van de MED

	Schema A MED = 20mJ/cm ²	Schema B MED = 51.2 mJ/cm ²	Schema C MED = 64.0 mJ/cm ²	Schema D MED = 80.0 mJ/cm ²	Schema E MED = 102.4 mJ/cm ²	Schema F MED = 128 mJ/cm ²	Schema G MED = 160 mJ/cm ²
1	0.01	0.05	0.06	0.08	0.10	0.12	0.16
2	0.02	0.07	0.09	0.12	0.15	0.19	0.24
3	0.03	0.10	0.13	0.16	0.21	0.26	0.33
4	0.04	0.13	0.17	0.21	0.27	0.34	0.43
5	0.05	0.16	0.20	0.26	0.33	0.41	0.52
6	0.06	0.19	0.24	0.31	0.39	0.49	0.62
7	0.07	0.23	0.29	0.36	0.46	0.58	0.73
8	0.08	0.27	0.34	0.42	0.54	0.68	0.85
9	0.10	0.31	0.39	0.49	0.63	0.79	0.99
10	0.11	0.36	0.45	0.56	0.72	0.91	1.08
11	0.13	0.41	0.52	0.65	0.83	1.04	1.24
12	0.15	0.47	0.59	0.75	0.96	1.20	1.43
13	0.17	0.54	0.68	0.86	1.10	1.38	1.64
14	0.19	0.63	0.79	0.99	1.27	1.59	1.89
15	0.22	0.72	0.90	1.14	1.46	1.82	2.17
16	0.26	0.83	1.12	1.31	1.67	2.10	2.49
17	0.29	0.95	1.29	1.50	1.93	2.41	2.87
18	0.33	1.07	1.45	1.68	2.16	2.70	3.21
19	0.36	1.17	1.59	1.85	2.37	2.97	3.53
20	0.39	1.26	1.72	2.00	2.56	3.21	3.81
21	0.42	1.33	1.82	2.12	2.72	3.40	4.04
22	0.43	1.38	1.89	2.20	2.82	3.54	4.20
23	0.44	1.40	1.93	2.25	2.88	3.61	4.29
24	0.44	1.40	1.93	2.25	2.88	3.61	4.29
25	0.44	1.40	1.93	2.25	2.88	3.61	4.29

Effectiviteit

In totaal zijn meer dan 100 studies betreffende UVB-therapie bij psoriasis gevonden. Er zijn 26 studies beoordeeld met het literatuurbeoordelingsformulier, waarvan er zeven zijn geïnccludeerd: vijf B-studies^{32a,36a,46-48} en twee C-studies^{43,48} (zie voor de beschrijving van de studies bijlage 3). Over de effectiviteit van de UVB-behandeling bestaat geen twijfel.⁴⁴ Het voordeel van de TL-01 buizen ten opzichte van TL-12 is dat zij minder verbrandingen geven, effectiever zijn (minder behandelingen nodig) en dat wellicht de remissieduur langer is.^{29,32c,36a,43,45,49} De werkgroep gaat ervan uit dat de resultaten van de verschillende studies vergelijkbaar zijn ondanks verschillende belichtingsschema's, apparatuur en effectmaten. Er is niet altijd gedefinieerd hoe de PASI berekend werd: gehele huid of alleen boven de knieën; telde ook het behaarde hoofd mee? In één onderzoek wordt het aantal patiënten met partiële remissie vermeld (≥ 75%), namelijk 56%.⁴⁴ Het gewogen gemiddelde van het percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie (≥ 90%) is 53% (op basis van alle vijf de studies, range 10 tot 96%). De behandelduur varieerde in deze studies van vier tot dertien weken gemiddeld. Het aantal belichtingen per week varieerde van twee tot drie.

Bijwerkingen

Korte termijn

De meest geziene bijwerkingen zijn: roodheid en verbranding, droogte van de huid (eventueel in combinatie met jeuk), herpes labialis en conjunctivitis.⁵⁰

Lange termijn

De chronische bijwerkingen zijn lichtbeschadiging en voortijdige veroudering van de huid. UVB heeft mogelijke carcinogene effecten (dierexperimenteel onderzoek), hoewel in mindere mate dan PUVA.^{50,51} Uit een review van de literatuur van de laatste twintig jaar blijkt echter dat de toename van non-melanoma-huidkanker bij patiënten die met UVB zijn behandeld, niet valt te kwantificeren.⁵² Een andere bijwerking is het ontstaan van verruceuze papels. Recentelijk is aangetoond dat UVB-TL01 minder carcinogeen is dan breedspectrum-UVB met TL-12 lampen.⁵³ De voorzorgen die men kan nemen bij het ontstaan van bijwerkingen, zijn samengevat in tabel 10.

Tabel 10: Voorzorgen bij bijwerkingen

Korte-termijnbijwerkingen	Voorzorgen
Erytheem	Belichtingsschema aanpassen*
Verbranding	Dosis verlagen of behandeling staken
Droge huid	Indifferente therapie (niet kort voor UVB-belichting aanbrengen, geen salicylhoudende emollientia. ⁵⁴⁻⁵⁶)
Herpes	Ter voorkoming: sunscreens. Zonodig antivirale therapie (eventueel onderhoudsbehandeling als preventie). Eventueel UVB staken.

**Bij ongewenste erytheemreacties na UVB wordt het belichtingsschema aangepast (minder snel of niet ophogen van de dosis). Tijdelijk wordt geen fotherapie gegeven aan patiënten die nog erythemateus zijn van de vorige behandeling. Bij erytheem in het gelaat kan worden overwogen om het gelaat af te dekken. Dit wordt tijdens alle daaropvolgende fotherapiesessies gehandhaafd. In het algemeen wordt geadviseerd om indifferente zalftherapie toe te passen bij fotherapie om jeuk en xerodermie tegen te gaan. Aangezien de meeste indifferente middelen vaseline bevatten, worden deze middelen niet direct voor de fotherapie toegepast (één uur lijkt voldoende), aangezien vaseline UV-penetratie belemmert. Acut erytheem kan ontstaan na bijvoorbeeld een overdosis UVB. Bij zeer heftige verbranding ten gevolge van fotherapie kan lokaal een graad III- of IV-corticosteroïd op crèmebasis worden voorgeschreven. Ook het gebruik van indomethacine kan dan worden overwogen. Bij dreigende blaarvorming kan prednison/prednisolon 40 mg oraal per dag gedurende enkele dagen worden voorgeschreven. Bij jeuk ten gevolge van fotherapie kan tot vier dagen acetylsalicylzuur 500 mg worden voorgeschreven (cave maagbezwaren). De effectiviteit hiervan wordt door sommige auteurs van handboeken betwijfeld.*

N.B.: Ter verduidelijking: salicylhoudende emollientia mogen zeker wel gebruikt worden, alleen niet direct voor UVB-belichting, omdat salicylzuur UVB absorbeert

Contra-indicaties

Absoluut

Gebleken ineffectiviteit of ernstige bijwerkingen van UVB in de voorgeschiedenis, lichtovergevoeligheid (bijvoorbeeld LE, (proto)porfyrie), xeroderma pigmentosum en andere 'cancer prone'-syndromen, dermatomyositis, albinisme, gebruik van fotosensibiliserende en fototoxische medicatie, aanwezige huidmaligniteiten.

Relatief

Huidmaligniteiten in de voorgeschiedenis; immuungecompromitteerd zijn en of het gebruik van immunosuppressiva; antipsoriasis therapie met röntgen of met arseen in het verleden; huidtype I; therapieontrouw; cumulatieve dosis (niet meer dan één à twee kuren per jaar) en onvermogen om langdurig in lichtcabine te verblijven (bijvoorbeeld claustrofobie en hartklachten).³³

Geneesmiddeleninteracties

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met fotosensibiliserende en fototoxische medicatie en immunosuppressieve therapie.⁵⁰

Thuisbehandeling van psoriasis met UVB-fototherapie^{50a}

Enige tijd geleden heeft de Ziekenfondsraad toestemming gegeven voor het flexibiliseren van de ultraviolet B(UVB)-lichttherapie thuis voor patiënten met ernstige, anderszins onbehandelbare, psoriasis vulgaris en pruritus bij terminale nierinsufficiëntie. De zorgverzekeraars maken van de wettelijke toegestane mogelijkheden dankbaar gebruik.

Los van de vraag of dit vanuit dermatologisch standpunt wel of niet moet worden toegejuicht, staat de constatering dat deze ontwikkeling zich niet laat stoppen, dat dermatologen hier vaak op de een of andere manier bij betrokken zijn en dat zij daarom goed op de hoogte zijn van de risico's van thuisbelichting. In dit stuk worden de risico's kort besproken en worden enkele aanbevelingen gedaan om deze zo klein mogelijk te houden.

Lichttherapie met UVB is een effectieve en doelmatige behandeling van psoriasis. De effectiviteit en daarmee de doelmatigheid is afhankelijk van onder andere de volgende factoren:

- De dosering per behandeling.
- De frequentie en continuïteit van de behandelingen – het spectrum van UV-licht.
- De mate van schilfering van de psoriasisplaques.

De behandeling moet zodanig zijn dat er een geringe kans is op bijwerkingen bij een goed therapeutisch resultaat. Een UVB-belichting in een schema met doses waarbij een minimaal waarneembaar erytheem wordt gezien als klinische parameter van optimale dosimetrie. Een frequentie van minimaal driemaal per week verdient de voorkeur (zie apparatuur en doseringsschema) Hiervoor is adequate en intensieve begeleiding nodig. Het risico op verbranding bij ondeskundig gebruik is immers aanwezig. Bij schema's, die niet individueel aangepast worden, is vaak sprake van onderdosering en is de therapie derhalve niet optimaal. Dit leidt tot een langere behandelduur met meer behandelingen, een hogere cumulatieve dosis UVB en een groter risico op actinische schade en huid(pre)maligniteiten.

De recent geïntroduceerde smalspectrum UVB-belichting (311 nm) is superieur gebleken aan de conventionele breedspectrum-UVB-belichting.²⁹ Een kortere behandelduur is hierdoor mogelijk. Voor een optimaal effect van de UVB-belichting is het belangrijk dat de patiënt voor de lichttherapie goed wordt 'ontschilferd'.

Een thuisbehandeling met UVB-belichting is mogelijk niet optimaal. De patiënt doet voor een deel aan zelfbehandeling en dit gaat per definitie met grotere risico's gepaard omdat de begeleiding minder intensief is vergeleken met een behandeling in een gespecialiseerd centrum. Zelfs indien de patiënt regelmatig op controle komt, gebeuren de belichtingen nog ongecontroleerd. Dit houdt meer risico in op onvoorziene bijwerkingen (onder andere fototoxiciteit en verbrandingen) of op een onvoldoende therapeutisch resultaat.

Een exacte UVB-dosimetrie en adequate belichtingskabinen met een voldoende aantal lampen zijn in een thuisbehandeling veel moeilijker te realiseren. Men heeft niet de controle of de oogbescherming of de genitale bescherming bij de man op de juiste manier gebeurt. Men heeft niet de controle of het meten van de UVB-intensiteit of het instellen van de dosis op de juiste manier gebeuren, tenzij men gewoon doseert in minuten in plaats van in mJ/cm². In dat geval heeft men dan geen idee van de totale cumulatieve UVB-dosis die de patiënt krijgt.

De dermatoloog die een patiënt begeleidt met UVB-fototherapie in de thuissituatie, realiseert zich dat zij als behandelaar verantwoordelijk is voor de therapeutische resultaten en de neveneffecten zonder zelf alle parameters in de hand te hebben.

Als UVB-thuisbelichting wordt uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van een dermatoloog, is het raadzaam hier een aantal voorwaarden aan te verbinden en deze uit te werken in een protocol, met als aandachtspunten:

- Welke patiënten komen in aanmerking?
- Aan welke standaardisering moet de apparatuur en de belichting voldoen?
- Hoe verloopt de dosering?
- Welke apparatuur wordt gebruikt?
- Wordt de apparatuur regelmatig onderhouden?

Het protocol voorziet tevens in een beschrijving van de voorwaarden (bekwaamheid van de opdrachtnemer, toezicht en mogelijkheid tot tussenkomst van de dermatoloog) waaronder in het kader van de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (BIG) risicovolle behandelingen door de patiënt zelf kunnen worden uitgevoerd.

Een zorgvuldige patiëntselectie houdt in dat:

- de patiënt vooraf wordt onderzocht op de uitgebreidheid van de psoriasis en eventuele contra-indicaties voor UVB-belichting;
- de patiënt intelligent genoeg is om de verantwoordelijkheid van thuisbelichting te kunnen dragen en voldoende inzicht heeft in deze vorm van therapie;
- de patiënt voldoende is geïnstrueerd over het dragen van een hoogtezonbrilletje tijdens de belichting en het afschermen van het mannelijk genitaal met een suspensoir of tangaslip;
- risicofactoren voor fotosensitieve reacties zijn uitgesloten (onder andere fotosensitieve huidandoeningen of medicijnen);
- de psoriasisplekken voldoende ontschilferd worden (keratolytische therapie, cave UV screening door salicylzuur);

- de patiënt regelmatig ter controle komt in verband met een optimaal doseringsadvies;
- de patiënt over het gebruik van eventuele aanvullende topische therapie duidelijk is - geïnstrueerd;
- de cumulatieve dosis wordt bijgehouden.

Voorlopig lijkt het verstandig het advies van de British Photodermatology Group te volgen en terughoudend te zijn met thuisbelichting en deze behandeling te reserveren voor patiënten die om zwaarwegende redenen niet naar een centrum kunnen komen.³³

Wijze van toepassing⁵⁰

Er wordt gebruikgemaakt van adequate UVB-apparatuur onder de volgende voorwaarden: regelmatige ijking, bescherming voor elektriciteit, adequate tijd- en doseringsbewaking, bescherming van de lampen, handvaten of andere ondersteuning, mogelijkheid tot toezicht (eventueel spiegel) geen gladde vloer en adequate koeling van de ruimte. De patiënt moet de ruimte zelf kunnen verlaten. Deze kwaliteitseis geldt onverminderd voor UVB-thuisbehandeling. Indien men bij het gebruik van UVB voor het vaststellen van de begin dosis niet wil werken met het bepalen van de MED maar met het vaststellen van de huidtypes, stelt men uiteraard voor de eigen apparatuur de bij elk huidtype passende begin dosis vast door bij een aantal mensen van een bepaald huidtype de gemiddelde MED te bepalen.⁴⁹ Uit ervaring blijkt dat psoriasis op de onderbenen veelal meer UVB in Joules nodig heeft dan de rest van de huid. Aanvullende belichtingen, opklimmend tot 50% van de MED, kunnen dan gegeven worden, doch dit is zeer bewerkelijk en wellicht niet erg effectief. Markham^{32c}.

Voorzorgen vóór de behandeling

Anamnese

- Contra-indicaties uitsluiten.
- Patiënt voorlichten geen lokale therapie te gebruiken voor belichting en tijdens de lichtkuur overmatige zonexpositie te vermijden en eventueel zonnebrandmiddelen te gebruiken buiten de UV-belichtingen om.

Lichamelijk onderzoek

- MED of huidtype bepalen.
- Vaststellen begin dosis en doseringsschema.
- Bij veel belichtingen: controleren op huidmaligniteiten.

Voorzorgen tijdens de behandeling

- Bij geen merkbare reactie: zie voorbeeldschema.
- Indien bij vorige belichting slechts een licht erytheem is ontstaan: zie voorbeeldschema.
- In geval van een duidelijk erytheem: dezelfde dosering continueren.
- Bij een pijnlijk erytheem: dosis een stap verlagen en/of een belichting overslaan.
- Bij vervellen van de huid: dosering tot een kwart terugbrengen.
- Afdekken van de ogen ('oogdopjes'; adequate zonnebril).

- Indien er geen bij psoriasis behorende afwijkingen zijn op de huid van de geslachtsdelen en het gelaat: deze afdekken. Voor het gelaat zijn hiervoor speciale kunststof beschermers verkrijgbaar (te bestellen bij de firma Uvikon in Utrecht, telefoon: 030-6571580).
- Regelmatige controle door de arts op werking en eventuele bijwerkingen.

Controles na de behandeling

- Cave huidmaligniteiten.
- Noteren cumulatieve dosis.

Bijzonderheden

Er is voor geen enkel huidtype een maximale cumulatieve dosis bekend.

Conclusie

Niveau 2	<p>Er zijn goede aanwijzingen dat monotherapie met UVB bij ruim de helft van de patiënten leidt tot partiële of nagenoeg volledige remissie. Het percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie varieert sterk (10-96% gemiddeld 53%).</p> <p><i>B</i> <i>Larkö</i>⁴⁶; <i>Gordon</i>⁴⁷; <i>Green</i>⁴⁸; <i>Markham</i>^{3ca}; <i>Cameron</i>^{36a}</p> <p><i>C</i> <i>Picot</i>⁴⁴; <i>Green</i>⁴⁹</p>
-----------------	--

HOOFDSTUK 3 PUVA

PUVA is een combinatiebehandeling van ultraviolet A (320-400 nm) en fotosensibiliserende psoralenen, die sinds 1974 beschreven wordt als monotherapie bij psoriasis.⁵⁷ Psoralenen kunnen oraal, lokaal en door middel van een klysma toegepast worden; in deze richtlijn wordt alleen orale toediening meegenomen in de analyse. Andere toedieningsvormen zijn minder praktisch en worden in de praktijk daarom weinig toegepast (zie bijlage 9). In de Scandinavische landen is bad-PUVA de meest toegepaste vorm van PUVA. In Nederland wordt deze vorm toegepast in academische ziekenhuizen en in enkele dagbehandelingcentra. De effectiviteit van bad-PUVA is vergelijkbaar met oraal toegediende psoraleen – UVA therapie, maar de totale UVA dosis is veel lager^{57a}

In de huidige praktijk moet er nog steeds rekening gehouden worden met verschillende UVA-lampen en verschillen wat betreft het gebruikte 8-MOP.

Werkingsmechanisme

Een hypothese voor de werking van PUVA is gebaseerd op veranderingen in het DNA, waardoor er verbindingen ontstaan tussen DNA-strengen. Deze interfereren met de DNA-synthese en blokkeren zo de celproliferatie en dus hyperproliferatie. Daarnaast wordt de - celgemedeerde immuunrespons onderdrukt.^{57,58}

Apparatuur en doseringsschema

De meeste belichtingscabines bevatten 21 tot 42 lampen van het type Philips Performance, Waldmann F85/100w-PUVA of Azimed PUVA.

Er bestaan verschillende behandelingschema's. Met een bestralingsfrequentie van tweemaal per week zouden minder Joules/cm² en minder bestralingen nodig zijn dan bij een bestralingsfrequentie van driemaal per week.⁵⁹ Anderzijds is aangetoond dat bij een hogere bestralingsfrequentie een statistisch significant hoger genezingspercentage wordt verkregen.⁶⁰ In de meeste centra wordt twee- tot driemaal per week behandeld. Wanneer men vier keer per week bestraalt, kunnen sneller gelokaliseerde fototoxische reacties optreden. Zowel de startdosis als het stijgingspercentage van de UVA-dosis wordt bepaald op basis van het huidtype (tabel 8) en varieert in de praktijk.⁶¹ Een voorbeeld wordt gegeven in tabel 11. Er zijn verschillende methoxsalenen (= 8-methoxypsoraleen, 8-MOP) beschikbaar, waaronder Geroxalen[®] (capsule, zacht met vloeibare inhoud) 10 mg, en OxSORalen[®] (capsule) 10 mg. 8-MOP wordt toegediend in een dosis van 0,6 mg/kg, twee uur voor de UVA-bestraling. Het verschil tussen harde en zachte capsules: Geroxalen[®] (zachte capsule) wordt gemiddeld sneller geresorbeerd (en wordt anderhalf uur voor de bestraling ingenomen) en geeft hogere bloedspiegels dan OxSORalen[®] (harde capsule) en heeft daarom de voorkeur. Gebruik van magistraal bereide methoxsaleenpreparaten is minder aangewezen aangezien de biologische beschikbaarheid daarvan te weinig of niet is gestandaardiseerd waardoor variaties in werking kunnen optreden.

Bij patiënten met een geringe UV-gevoeligheid wordt de dosering eventueel verhoogd om een langere bestralingsduur te vermijden. De totale dosis van 8-MOP en UVA wordt zo laag mogelijk gehouden. Als de patiënt in remissie is, wordt de behandeling gestopt. Onderhoudsbehandelingen worden afgeraden gezien de risico's van carcinogeniteit op de lange termijn.^{17,62}

Wanneer bij een individuele patiënt twijfel bestaat over de aanvangsdosis, kan de MPD bepaald worden door 2 cm grote testveldjes na inname van 8-methoxypsoralen met een verschillende dosis UVA-licht aan te stralen. De testplaatsen worden na 72 uur afgelezen. Voor de huidtypen I en II wordt gekozen voor veldjes van 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0 en 5,0 J/cm² en voor de huidtypen III t/m VI voor veldjes van 1,5, 3,0, 4,0, 5,0, 7,0 en 9,0 J/cm².

De UVA-startdosis kan worden bepaald volgens het principe van de minimale fototoxiciteitsdosis (MPD) en het huidtype van de patiënt. Het volgende schema (tabel 11) wordt hierbij gehanteerd:

Tabel 11: PUVA doseringsschema

Huidtype	Schema
I	Start met 0,5 J/cm ² , 20% ophogen, maximaal 1 J/cm ² per keer
II	Start met 1 J/cm ² , verder idem huidtype I
III	Start met 1,5 J/cm ² , 20% ophogen, maximaal 1,5 J/cm ²
IV	Start met 2 J/cm ² , verder idem huidtype III
V	Start met 2,5 J/cm ² , verder idem huidtype III
VI	Start met 3 J/cm ² , verder idem huidtype III

Bij onvoldoende effectiviteit kan de psoralenenplasmaspiegel worden bepaald (ziekenhuisapotheek)

Effectiviteit

In totaal zijn er 205 studies betreffende PUVA-behandeling bij psoriasis gevonden. Veertien studies zijn geanalyseerd met het literatuurbewertingsformulier. Acht studies zijn geïncorporeerd in de effectiviteitsanalyse^{32c,47,63-68} (2 A-2-studies, 4 B-studies en 2 C-studies). Het percentage patiënten met partiële remissie ($\geq 75\%$ verbetering) wordt beschreven in twee studies. In één A-2-studie is dat 55% en in één C-studie is dat 88%. Het gewogen gemiddelde is 87%. Het gewogen gemiddelde van het percentage patiënten met complete remissie ($\geq 90\%$ verbetering) ten opzichte van de baseline (in alle acht studies beschreven) is 66% (range 42-97%). De gemiddelde behandelduur varieerde van drie tot tien weken. Er werd twee tot vier keer per week behandeld.

De effectiviteit van PUVA bij patiënten met verschillende huidtypen is slecht bestudeerd. Een studie bij patiënten met Fitzpatrick huidtype IV toont complete remissie bij 86% van de patiënten.^{68a}

De studies zijn echter moeilijk met elkaar te vergelijken gezien het grote aantal variabelen. De definitie van het begrip remissie, de verschillende soorten 8-MOP-formules, het soort cabines en het aantal lampen dat gebruikt wordt variëren bijvoorbeeld sterk. Ook het spectrum van de gebruikte UVA-lampen varieert. Ten slotte worden verschillende behandelingschema's toegepast.

Bijwerkingen

Voor de kortetermijn-bijwerkingen van PUVA zie tabel 12.

Tabel 12: Korte termijn bijwerkingen

Huid en slijmvliezen	Overig
Jeuk, droge huid, erytheem (verbranding), blaarvorming, foto-allergische reacties, fototoxische reacties (pas na 48-72 uur)	Maagdarmstoornissen (nausea, diarree, reactivatie maagulcus), oedeem onderbenen, duizeligheid, hoofdpijn, (zelden), zenuwachtigheid (zelden), slapeloosheid (zelden), depressie (zelden), amyloid-neerzettingen, stekende pijn, toxische hepatitis, bronchiale reacties, cardiovasculaire stress, neurologische afwijkingen

Lange termijn

Naast veroudering van de huid, kunnen pigmentverschuiving, sproetvorming (PUVA-lentigines), vorming van benigne en premaligne keratosen en keratoacanthomen optreden. Ook kan cataract ontstaan en is het risico op huidkanker (inclusief laat risico op melanoom) verhoogd. Dit risico is dosisafhankelijk met als gevolg dat de maximale cumulatieve UVA-dosis op 2.000/cm² is gesteld (voor een patiënt met type II-III huid).⁶² Ook bestaat er een hoger risico op genitale tumoren.^{12,50,51,62,69,70}

Voorzorgen bij bijwerkingen

Aan patiënten die veel gastro-intestinale problemen ondervinden bij gebruik van 8-MOP, kan ook 5-MOP gegeven worden (dosering: 1,2 mg/kg, 3 uur voor elke UVA-bestraling).⁶³ Alternatief bij nausea: de psoralenen dosering verdelen en in 2 porties, met 15 minuten tussentijd, innemen. Eventueel innemen met voedsel of kiezen voor een behandeling in de middag als misselijkheid 's ochtends optreedt. Ook kunnen bad-PUVA of psoralenenklysmas worden overwogen.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties zijn:

- huidmaligniteiten (in de voorgeschiedenis);
- immunosuppressieve medicatie;
- antipsoriasis therapie met röntgen of arseen of lokale behandeling met stikstofmosterd in de voorgeschiedenis;
- xeroderma pigmentosum en andere lichtgevoelige dermatosen;
- overgevoeligheid voor licht (zoals bij porfyrie, LE en polymorfe lichtdermatosen, albinisme);
- (para)pemphigus;
- kinderwens (zowel bij mannen als vrouwen);
- dermatomyositis;
- overgevoeligheid voor psoralenen;
- epilepsie;
- zwangerschap;
- lactatie;
- cumulatieve dosis van 2.000 J/cm².⁶²

Relatieve contra-indicaties zijn:

- gebleken ineffectiviteit of bijwerkingen van PUVA;
- fotosensibiliserende en fototoxische medicatie (of voedingsmiddelen);
- actinische beschadiging van de huid;
- cataract;
- lever- of nierfunctiestoornissen;
- huidtype I;
- claustrofobie;
- hartfalen en het onvermogen om langdurig in de lichtcabine te verblijven;
- ernstige hypertensie;
- therapieontrouw;
- leeftijd onder de twaalf jaar;
- voorafgaande maligniteit;
- cumulatieve dosis van 1.000 J/cm².⁶²

Interacties

Gelijktijdig gebruik van stoffen die lichtovergevoeligheid kunnen veroorzaken (bijvoorbeeld tetracyclinen, diuretica, fenothiazinen, sulfonamiden) is gecontraïndiceerd. Bijzondere voorzieningen zijn gewenst bij coagulatiestoornissen of bij gelijktijdige behandeling met anticoagulantia (versterkte werking door PUVA). Het is niet uitgesloten dat ernstige reacties kunnen optreden bij de combinatie van methoxsaleen met etenswaren die furocoumarine bevatten, zoals citroenen, vijgen, peterselie, witte peen, wortelen, mosterd en selderij. Op de dagen van de behandeling dient de patiënt geen alcohol te gebruiken.^{50,62}

Wijze van toepassing ^{17,50}

De capsules of tabletten worden ingenomen met een glas melk en brood. Voor de behandeling wordt gebruikgemaakt van adequate UVA-apparatuur onder de volgende voorwaarden:

- Regelmatige ijking.
- Bescherming voor elektriciteit.
- Adequate tijd- en doseringsbewaking.
- Bescherming van de lampen.
- Handvaten of andere ondersteuning.
- Mogelijkheid tot toezicht (eventueel spiegel) geen gladde vloer en adequate koeling van de ruimte.
- Patiënt moet de ruimte zelf kunnen verlaten.

De UVA-startdosis kan worden bepaald volgens het principe van de minimale fototoxiciteitsdosis (MPD) en het huidtype van de patiënt. Voor patiënten met huidtype I is de startdosis gewoonlijk 1 J/cm², voor patiënten met huidtype II of III is deze 1,5 J/cm² en voor personen met huidtype IV (of V of VI) is deze 2 J/cm².^{15,16,18} Men zij erop bedacht dat er verschillende UVA-lampen zijn en verschillen wat betreft het gebruikte 8-MOP. In België zijn alleen tabletten beschikbaar van 10 mg 8-MOP (Mopsoralen). De beschikbaarheid van 5-MOP wisselt sterk. Bij inname van 8-MOP-preparaten met een relatief slechte resorptie (zoals die in België worden gebruikt) is het van belang rekening te houden met het feit dat

de maximale piekwaarde bij gebruik van een vette maaltijd niet bereikt wordt na 2 uur, maar pas na 3 of 4 uur.

Voorzorgen vóór de behandeling

Anamnese

- Uitsluiten contra-indicaties (zie hiervoor).
- Waarborgen effectieve anticonceptie (zowel bij mannen als vrouwen).
- Vaststellen begindosis en doseringsschema.
- Patiënt voorlichten geen lokale therapie te gebruiken voor belichting en tijdens de lichtkuur overmatige zonexpositie te vermijden en eventueel zonnebrandmiddelen te gebruiken buiten de UV-belichtingen om.^{71,72}

Lichamelijk onderzoek

- MPD of huidtype bepalen.
- Eventueel oogcontrole bij oudere patiënten om beginnend cataract uit te sluiten.

Laboratoriumonderzoek

- Zwangerschapstest.
- ASAT, ALAT, alkalische fosfatase, g-GT en serumkreatinine bepalen.
- BST, Hb, Ht, leukocyten, trombocyten.

Voorzorgen tijdens de behandeling

Anamnese

- Patiënt voorlichten: na inname van psoralenen gedurende ten minste 8 uur zoveel mogelijk direct zonlicht vermijden en beschermende kleding dragen.
- Waarborgen effectieve anticonceptie (bij vrouwen en mannen).

Lichamelijk onderzoek

- Afdekken van de ogen (met een tegen UVA-beschermende bril) tijdens en na (tot 8 uur erna) het innemen van de psoralenen.⁷³ Indien er geen bij psoriasis behorende afwijkingen zijn op de geslachtsdelen en het gelaat: afdekken. Voor het gelaat zijn hiervoor speciale kunststof beschermers (briljetjes) verkrijgbaar. Regelmatige controle door de arts op werking en eventuele bijwerkingen.
- Bij veel belichtingen: controleren op huidmaligniteiten.

Laboratoriumonderzoek

- Zonodig herhalen bij klachten.

Controles na de behandeling

- Waarborgen effectieve anticonceptie (zowel bij mannen als vrouwen) tot drie maanden na de toepassing.
- Cave huidmaligniteiten.⁶²
- Noteren cumulatieve dosis.

Overdosering

Symptomen: heftig braken.

Behandeling: braakprikkel versterken.

De patiënt verblijft ten minste 24 uur in een donkere ruimte.

Bijzonderheden

Relatieve contra-indicatie: cumulatieve dosis 1.000 J/cm².

Absolute contra-indicatie: cumulatieve dosis 1.500 tot 2.000 J/cm².^{60,74}

Conclusie

Niveau 2	Ondanks de verschillen die blijven bestaan tussen de geïnccludeerde studies is het percentage patiënten met $\geq 75\%$ remissie ten opzichte van de baseline 55-88%. Het gewogen gemiddelde is 87%. Het gewogen gemiddelde van het percentage patiënten met $\geq 90\%$ verbetering ten opzichte van de baseline is 66% (range 42-97%).
	De gemiddelde behandelduur varieerde van 3 tot 10 weken. Er werd 2 tot 4 keer per week behandeld.
	A2 <i>Berg⁶³; Saurat⁶⁷</i>
	B <i>Markham^{32c}; Gordon⁴⁷; Buckley⁶⁴; Berker⁶⁸</i>
	C <i>Henseler⁶⁵; Wolff⁶⁶</i>

HOOFDSTUK 4 METHOTREXAAT

De werkzaamheid van foliumzuurantagonisten bij psoriasis vulgaris werd in 1951 voor het eerst beschreven.⁷⁵ In 1958 beschreef Edmundson de effectiviteit van methotrexaat (MTX) en een verwante foliumzuurantagonist bij psoriasis.⁷⁶ In 1971 keurde de Food and Drug Administration (FDA) MTX goed als geneesmiddel bij de behandeling van ernstige psoriasis. MTX wordt vooral toegepast bij de behandeling van ernstige therapieresistente chronische plaque- psoriasis en pustuleuze en erythrodermische vormen van psoriasis.⁷⁷

Werkingsmechanisme

Methotrexaat is een foliumzuurantagonist; het inhibeert het enzym dihydrofolaatreductase (DHR) en daarmee de DNA-synthese en in hogere dosis ook de eiwitsynthese. Het precieze werkingsmechanisme bij psoriasis is nog onopgehelderd. Naast antiproliferatieve effecten (op bijvoorbeeld keratinocyten en lymfocyten) heeft MTX ook immuunmodulerende eigenschappen. De inhibitie van DHR is competitief (met foliumzuur) en reversibel; de affiniteit van MTX is sterker dan die van foliumzuur. Leucovorine[®] (folinezuur) kan inhibitie door MTX omzeilen en kan daardoor als antidotum fungeren in geval van toxiciteit.⁷⁸

Dosis en doseringsschema

Dagelijkse dosering of de totale dosis in één keer wordt afgeraden om toxiciteit te beperken. Binnen de dermatologie wordt met name het Weinsteinschema (wekelijks driemaal 1/3 van de wekelijkse dosis met tussenpozen van 12 uur) aangehouden.⁷⁹ Of dit een beter doseerschema is dan eenmaal per week is niet bewezen. Orale of parenterale (i.m, i.v. of subcutaan, niet gebruikelijk binnen dermatologie) doseringen blijken qua effectiviteit en toxiciteit nauwelijks van elkaar te verschillen.⁸⁰ In diverse artikelen wordt een proefdosis van 2,5-5 mg met bloedbeeldcontrole na 7-10 dagen geadviseerd in verband met idiosyncrasie.^{80,81} Daarna kan gestart worden met een dosis van 5-7,5 mg per week. Vervolgens kan men de dosis zo nodig langzaam ophogen (2,5 mg per week). Dit maakt het makkelijker eventuele myelosuppressie te ondervangen.⁷⁹ Als maximum adviseert de werkgroep 22,5 mg/week. Bij vrouwen wordt geadviseerd de behandeling direct na de menstruatie te starten.¹⁷ Na inductie van remissie kan een onderhoudsbehandeling met een zo laag mogelijke dosering worden gegeven. Er is geen literatuur waaruit blijkt dat bij direct staken van de MTX een rebound optreedt.⁸² Volgens expert opinions bestaat er wel kans op rebound na abrupt staken van MTX.

Bij patiënten met reumatoïde artritis is aangetoond dat het combineren van MTX met 2,5 mg folinezuur per week (12-24 uur na inname MTX) of 1 mg foliumzuur per dag geen invloed heeft op de effectiviteit, maar dat het wel een vermindering geeft van het aantal mensen dat moet stoppen met MTX in verband met bijwerkingen (bijvoorbeeld hepatotoxiciteit)^{83,84} (niveau A2). Echter door de suppletie van foliumzuur was er een kleine doch significante toename van de behoefte van MTX om een gelijk klinisch effect te behalen.

Effectiviteit

De literatuur maakt slechts melding van niet-gerandomiseerde, ongecontroleerde, vaak retrospectieve studies met beperkte patiëntenaantallen. Bij de beoordeling van de studies moet in aanmerking worden genomen dat de meeste studies dateren uit de jaren '60 en '70

en dat in de meeste studies patiënten worden beschreven die lijden aan zeer therapieresistente vormen van psoriasis. In oude studies over MTX werden veelal aanmerkelijk hogere doseringen toegepast. Bij nagenoeg alle studies is sprake van lange en afwisselende behandelingsperioden, waarbij er dus sprake is van onderhoudstherapie. Verder wordt de dosis MTX vrijwel altijd individueel aangepast en gewijzigd tijdens de beschreven studieperiode.

Vier studies voldoen aan enkele van de gestelde inclusiecriteria voor deze analyse, namelijk: monotherapie; goede dosering; alleen volwassen patiënten en redelijke aantallen patiënten.^{79,85,86,86a} Er is slechts één A2 studie met MTX gepubliceerd; in deze studie werd MTX met ciclosporine vergeleken^{86a}

Van veel studies is het beoordelingsformulier niet (volledig) ingevuld omdat deze met name niet voldeden aan de in- en exclusiecriteria (monotherapie en maximale dosering, leeftijd (ook kinderen) en aantallen (te laag), laat staan dat ze voldeden aan randomisatie, dubbelblind en prospectief onderzoek en inductie van remissie.

Er lijkt geen twijfel te bestaan over de effectiviteit van MTX bij psoriasis; het lijken vooral de bijwerkingen te zijn die de terughoudendheid bepalen. In de A2 studie van Heyendael werd een PASI 75 (partiële remissie) van 60% gevonden en een nagenoeg complete remissie (PASI 90) bij 40% van de patiënten. De remissieduur was 4 weken. Het percentage patiënten dat nagenoeg complete remissie ($\geq 90\%$ verbetering) bereikt, varieert op basis van drie C-studies van 31% tot 90%.^{79,85,86} In één studie wordt een percentage patiënten beschreven met een partiële remissie ($\geq 75\%$ verbetering) van 77%.⁵¹ Hierin wordt een relapse (zonder nadere definitie) beschreven bij 18% van de patiënten binnen drie maanden, bij 6% van de patiënten binnen zes maanden en 6% van de patiënten binnen negen maanden. Van de patiënten was 8% meer dan één jaar symptoomvrij.⁶⁴ De onderhoudsstudie van Van Dooren-Greebe waarbij patiënten naast MTX ook lokale therapie konden gebruiken (waardoor deze studie niet is opgenomen in de analyse) geeft een 'relapse rate' van 47% na drie maanden en 80% binnen 12 maanden na staken.⁸⁷

Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen van de behandeling met MTX zijn samengevat in tabel 13.

Tabel 13: Bijwerkingen van methotrexaat^{17,80}

Huid en slijmvliezen	Lever	Teratogene werking
Ulceratieve stomatitis (acuut, dosisafhankelijk, reversibel) Haaruitval Jeuk Pijn Urticaria Acute ulceraties in de psoriasis laesies Reactivatie van fototoxische reacties	Leverinsufficiëntie (acuut) Fibrose en cirrose (langdurig gebruik, chronisch)	Abortus, sterfte van de foetus en/of congenitale afwijkingen (m.n. gedurende het eerste trimester)

Hematologisch	Gastro-intestinaal	Pulmonaal
Beenmergsuppressie: leukopenie, trombocytopenie, anemie, korte en lange termijn, reversibel, maar potentieel letaal, evt. pancytopenie Secundaire hypo- γ -globulinemie	misselijkheid braken diarree gastro-intestinale ulceraties hemorragische enteritis	Interstitiële pneumonitis (acuut, korte termijn, reversibel, maar potentieel letaal) acute longtoxiciteit chronische interstitiële obstructieve longziekte
Overig		
Moehaid, koorts, hoofdpijn, koude rillingen, duizeligheid, hemorragieën, menstruatiestoornissen, manifest worden van latente diabetes mellitus, cystitis, hematurie, anafylactoïde reacties, neurologische aandoeningen, toename reumanoduli, onderdrukking spermatogenese, onderdrukking oögenese, fotofobie, osteoporose, mutageen/carcinogeen		

Myelosuppressie, acute pneumonitis en longfibrose kunnen leiden tot mortaliteit. De belangrijkste bijwerking die MTX-toepassing beperkt is echter de hepatotoxiciteit. Over het algemeen lijkt het risico op leverfibrose en cirrose zeer beperkt tot een cumulatieve dosis van 1-1,5 gram is bereikt. Sommige auteurs vinden echter dat deze bijwerking onafhankelijk is van de dosis en de duur van de behandeling.^{85,87-89} Er bestaat discussie over de indicatie van leverbiopten bij een cumulatieve dosis van 1,5 gram of meer. Tot op heden is het leverbiopt de gouden standaard om de fibrose en cirrose aan te tonen ondanks de morbiditeit van het onderzoek (0,02-10%) en zelfs mortaliteit (0,01-0,1%). Bepaling van leverenzymen geeft slechts een idee over de acute hepatotoxiciteit, maar zegt niets over de fibrose en cirrose.⁸⁹ Echografie en bepaling van het PIIINP (serum aminoterminal propeptide of type III-collagen) lijken voornamelijk ook geen goede indicatoren. Dynamische leverscintigrafie zou in de toekomst wel zinvol kunnen zijn bij het aantonen van fibrose en cirrose.⁹⁰

Beenmergsuppressie is meermalen beschreven, met name bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Acute pneumonitis komt niet vaak voor, maar is wel ernstig. Voorlichting aan de patiënt over vroege symptomen (droge hoest, malaise, koorts, dyspnoe, cyanosis) kan bijdragen aan vroege onderkenning. Ook progressieve longfibrose is een zeldzame doch ernstige bijwerking.

Vanwege de mutagene en teratogene bijwerkingen wordt anticonceptie geadviseerd tot drie maanden na het staken van de therapie, voor zowel mannen als vrouwen.

In één studie is de incidentie van neoplasmata bij gebruik van MTX nagegaan; deze was niet verhoogd.⁸⁶ Ook worden niet meer (opportunistische) infecties gezien. Hypoalbuminemie en een verminderde nierfunctie vergroten het risico op bijwerkingen. Alcoholgebruik, obesitas, hepatitis, een positieve familieanamnese voor erfelijke leverziekten, diabetes mellitus en het gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen verhogen het risico op hepatotoxiciteit.^{91,92}

Voorzorgen bij bijwerkingen

De belangrijkste voorzorgen bij het optreden van bijwerkingen zijn samengevat in tabel 14.

Tabel 14: Voorzorgen bij bijwerkingen van methotrexaat

Verdenking pneumonitis	Consult longarts, X-thorax, parenteraal corticosteroïden, stoppen met MTX
Beenmergsuppressie	Dosisaanpassing
Misselijkheid*	Dosisaanpassing of zelfs geheel stoppen Weinsteinschema en toevoegen foliumzuur ^{83,84}
Ulceraties mondslijmvlies	Waakzaamheid en eventueel dosisaanpassing vanwege voorboden van toxiciteit
Persisterende leverenzymafwijkingen	MTX 1 à 2 weken onderbreken, laboratoriumonderzoek herhalen. Bij vermoede leverschade overleg met hepatoloog (echo of leverbiopsie) ^{80,93-96}
Leukocytopenie ($<3,5 \times 10^9$ /L), langer dan 1 week	Behandeling met MTX 2-3 weken onderbreken
Trombocytopenie ($<100 \times 10^9$ /L)	Overweeg stoppen MTX
Anemie	MTX stoppen, foliumzuurspiegel bepalen en eventueel corrigeren. MTX vervolgens hervatten.
Intoxicatie	Consult internist. MTX stoppen; start foliumzuur
Dehydratie	Behandeling onderbreken

* Bij misselijkheid: foliumzuur (dosering: 0,5 tot 5 mg bijvoorbeeld 1 mg/dag).⁹⁷

Als ernstige leukocytopenie of trombocytopenie wordt vermoed, wordt 20 mg folinezuur toegediend. De daling van het aantal leukocyten en trombocyten is meestal zeven tot tien dagen na de dosis maximaal. Bij ernstige leukocytopenie, diarree (dehydratie), ulceratieve stomatitis, nefro- of longtoxiciteit wordt de toediening gestaakt.

Een toename van MCH komt vaak voor en wijst op ontwikkeling van megaloblastaire anemie. Foliumzuur (1-5 mg) keert het proces.

Contra-indicaties

Absoluut

Actuele kinderwens (zowel bij mannen als vrouwen), zwangerschap en lactatie, inadequate anticonceptie, gecontra-indiceerde comedicatie, drugsgebruik, alcoholisme, ernstige bijwerkingen (bijvoorbeeld longtoxiciteit) ten gevolge van methotrexaat, (ernstige) beenmerginsufficiëntie, actieve hepatitis, actieve infectieziekte (bijvoorbeeld tuberculose, pyelonefritis), immuundeficiëntie, actief ulcus pepticum, hematologische aandoeningen (leukocytopenie, trombocytopenie, anemie).

Anticonceptie wordt tot drie maanden na het staken van de therapie zowel voor mannen als vrouwen aangeraden.

Relatief

Nierfunctiestoornissen (kreatinineklaring < 40 ml/min.), (verhoogde kans op) leverfunctiestoornissen, arseengebruik in voorgeschiedenis, bloedtransfusie, chronisch congestief hartfalen, obesitas, hoge leeftijd, diabetes mellitus, cirrose, hepatitis in de voorgeschiedenis,

non-‘compliance’ van de patiënt, gebleken ineffectiviteit, colitis ulcerosa, diarree, NSAID-gebruik, gastritis.

Geneesmiddeleninteracties ^{17,22,79,80}

De concentratie niet-eiwitgebonden MTX kan worden verhoogd door stoffen die MTX uit zijn plasma-eiwitverbinding kunnen verdringen, zoals salicylaten en andere prostaglandineremmers, sulfonamiden, co-trimoxazol (trimethoprim en sulfamethoxazol) (Bactrimel[®]), fenytoïne, tetracyclinen en chlooramfenicol. Prostaglandineremmers en andere zwakke organische zuren zoals probenecide kunnen de uitscheiding via de nieren vertragen, waardoor de toxiciteit kan worden vergroot. Bij combinatie met sommige prostaglandinesynthetaseremmers en met co-trimoxazol is ernstige, soms fatale beenmergsuppressie en gastro-intestinale toxiciteit gemeld. Daarom wordt een behandeling met hoge doses MTX (> 10 mg per week) niet gecombineerd met prostaglandinesynthetaseremmers. Gelijktijdig gebruik van MTX met pyrimethamine of triamethamine heeft een additief of synergistisch effect op de toxiciteit. Antibiotica kunnen de darmflora beïnvloeden en MTX(re)absorptie belemmeren. Foliumzuur kan de effectiviteit van MTX verminderen. Dypyridamol verhoogt de intracellulaire accumulatie van MTX. Bij toepassing van etoposide in combinatie met cisplatine en MTX is een enkele maal acute leukemie met of zonder preleukemiefase beschreven. Men wakte ervoor MTX gelijktijdig toe te dienen met potentieel hepatotoxische middelen en alcohol. Hetzelfde geldt voor vaccinatie met levend virus. Zie ook Farmacotherapeutisch Kompas.

Wijze van toepassing ^{17,51}

De tabletten worden niet met melk ingenomen. Bij vrouwen wordt de behandeling direct na een menstruatie gestart.

Voorzorgen vóór de behandeling (zie ook tabel 15)

Anamnese:

- Uitsluiten contra-indicaties.

Lichamelijk onderzoek:

- Echo lever op indicatie, dat wil zeggen bij een belaste anamnese of bevindingen bij lichamelijk onderzoek.
- Controle huidafwijkingen passend bij cirrose.

Laboratoriumonderzoek:

- Controle bloedbeeld (BSE, Hb, Ht, leukocytdifferentiatie, trombocyten).
- Controle nierfunctie: kreatinineklaring, serumkreatinine, ureum en urinesediment. Bij gestoorde nierfunctie lagere dosis geven.
- Controle leverwaarden: ASAT (geeft vaak vals alarm⁷⁷), ALAT, alkalische fosfatase, γ -GT, albumine, bilirubine, LDH, hepatitis B en C.
- Zwangerschapstest.
- X-thorax.

- MTX toedienen onder suppletie van foliumzuur op niet-MTX-dagen onder aanvankelijk maandelijks (eerste kwartaal).
- Leverbipt indien, één of meer risicofactoren (overmatige alcoholconsumptie in verleden en/of heden, persisterende abnormale leverwaarden, voorgeschiedenis van leverziekten (onder andere hepatitis B of C), familiale belasting met erfelijke leverziekte, voorgeschiedenis van blootstelling aan beduidende dosis hepatotoxische medicijnen of chemicaliën, diabetes mellitus, obesitas) aanwezig zijn.
- Voorlichting en anamnese.

Voorzorgen tijdens de behandeling (zie ook tabel 15)

- Anticonceptieve maatregelen (zowel bij mannen als vrouwen).
- Laboratoriumonderzoek:⁸⁰
- Controle bloedbeeld inclusief Hb, Ht, trombocyten en leukocyten differentiatie: na één, twee en vier weken en vervolgens eenmaal per één tot twee maanden. Cave idiosyncrasie.
- Controle leverwaarden (eerste keer: drie dagen na inname MTX, daarna éénmaal per één tot twee maanden): ASAT, ALAT, alkalische fosfatase en albumine.
- Controle serumkreatinine en kreatinineklaring: éénmaal per drie maanden. Kreatinineklaring hoeft niet elke drie maanden zonder speciale redenen.
- Urineonderzoek.
- Bij dosisverhogingen en bij een verhoogd risico op verhoogde MTX-spiegels (dehydratie, verminderde nierfunctie, nieuwe medicijnen) worden bovengenoemde controles frequenter uitgevoerd.
- Leverbipt: indien er uitzicht is op een langere behandelduur, na een cumulatieve dosis van 1,5 gram (of een veelvoud hiervan) of als leverbeschadiging wordt vermoed wordt verwezen naar een hepatoloog voor een eventuele leverbiptie.^{80,93,96,97}
- X-thorax: bij klachten van acuut beginnende koorts, hoest, dyspnoe en cyanose. Cave MTX-pneumonitis.
- In de dermatologie bestaat (nog) geen consensus over het (dagelijks) gebruik van foliumzuur. Er zijn echter geen grote bezwaren tegen het gebruik van foliumzuur, terwijl de misselijkheid en de kans op leverfunctiestoornissen wordt gereduceerd.

Controles na de behandeling

- Betrouwbare anticonceptieve maatregelen tot ten minste drie maanden na de therapie (zowel bij mannen als vrouwen).

Overdosering

Consulteer een internist/toxicoloog. Start folinezuur: 20 mg (10 mg/m^2), parenteraal of oraal, al bij het geringste vermoeden. Zo snel mogelijk (liefst binnen 4 uur); hoe langer het interval tussen de MTX-dosis en de folinezuurdosis des te minder effect. Volgende dosis elke 6 uur. (Dosis < 25 mg alleen parenteraal geven, dosis = of > 25 mg altijd i.v. of i.m.). Meet serum-MTX-spiegels zo snel mogelijk en vervolgens elke 12-24 uur. Folinezuur continueren tot spiegels MTX < 10^{-8} mol/l (=0,01 μmol). Na 24 uur ook serumkreatinine meten. Indien > 50% van de uitgangswaarde, i.v. dosis folinezuur meteen ophogen naar 100 mg/m^2 elke 3 uur, totdat MTX-concentratie < 1×10^{-8} is. Eventueel ook hydreren en urine alkaliseren ter

voorkoming van precipitatie MTX en zijn metabolieten in nieren. Goed blijven controleren op toxische effecten, met name hematologische. De cumulatieve dosis moet worden genoteerd. De toxische MTX-spiegel is $> 10^{-8}$ mol/l.

Eerste MTX-spiegel: folinezuur dosis per 6 uur (mg)

5×10^{-7}	20
1×10^{-6}	100
2×10^{-6}	200
$> 2 \times 10^{-6}$	proportioneel verhogen

Bijzonderheden

Classificatie histologie leverbiopt:

Graad I:	Normaal
Graad II:	Afwijkingen, nog geen fibrose
Graad IIIA:	Fibrose, mild
Graad IIIB:	Fibrose, matig tot ernstig
Graad IV:	Cirrose

Beleid:

Graad I en II:	MTX mag gecontinueerd worden
Graad IIIA:	idem, maar herhalen leverbiopt na 6 maanden
Graad IIIB en IV:	staken MTX

Tabel 15: Flowchart reguliere diagnostiek MTX

Tijdstip in weken → Diagnostiek↓	voor behandeling	1 [@]	2	4	8	12	16
Bloedbeeld	x	x	x	x	x	x	x
Leverwaarden	I	II	II	II	II	I	II
Kreatinine	x	?	x	x	x	x	x
Urinesediment	x			x		x	
Kreatinine klaring *	x						
Zwangerschapstest (urine)	x						x
Leverecho #	x						
Hepatitis B, C serologie	x						

Bloedbeeld: Hb, Ht, Leukocyten, Leukocyten-differentiatie, Trombocyten, Erythrocyten, BSE

I = Leverwaarden: ASAT, ALAT, AF, albumine, bilirubine, γ -GT, LDH

II = Leverwaarden: ASAT, ALAT, AF, albumine.

* = Kreatinine klaring is een berekening (bijv. Cockcroft-Gault-formule: zie bij CYA), vervolgens bij aanwijzing verandering nierfunctie

= leverbiopt i.p.v. een leverecho bij risicogroepen

@ = Week

1, 2, 4, 12, 16 = drie dagen na eerste inname

Conclusie

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat methotrexaat een effectief middel is bij de behandeling van plaque-psoriasis. In onderhoudsstudies (> 16 weken!) is nagenoeg volledige remissie beschreven bij 40% van de patiënten, partiële remissie bij 60%.</p> <p>Enkele ernstige bijwerkingen beperken de toepassing, maar bij een zorgvuldige patiëntselectie, goede patiëntenvoorlichting en -monitoring, lage doseringen (max. 22,5 mg/week) per week verdeeld over 1 à 3 giften binnen 36 uur) en intermitterend gebruik van MTX kunnen veel van de mogelijke complicaties en bijwerkingen van MTX worden voorkomen.</p> <p>In verband met enkele calamiteiten in de overdosering van methotrexaat wordt bij het voorschrijven van methotrexaat dringend geadviseerd altijd de indicatie (meestal psoriasis) op het recept te vermelden. In de dermatologie wordt methotrexaat namelijk 1x per week voorgeschreven, maar dan wel in een andere dosering dan in de oncologie. De afloop voor de patiënten met een overdosering was in bijna alle gevallen fataal.</p> <p>A2 <i>Heydendael</i>^{86a} C <i>Weinstein</i>⁷⁹; <i>Nyfors</i>⁸⁵; <i>Nyfors</i>⁸⁶</p>
-----------------	---

HOOFDSTUK 5 CICLOSPORINE

In 1979 werd de eerste studie over het positieve effect van ciclosporine (CYA) bij psoriasis gepubliceerd door Mueller en Hermann.⁹⁸ Sindsdien zijn er over het effect van CYA vele studies met een zeer gevarieerde opzet gepubliceerd.

Werkingsmechanisme

CYA is een uit Noorse bodemschimmel geïsoleerd cyclisch endecapeptide. Het is een selectief en reversibel immunosuppressivum zonder myelotoxische of mutagene eigenschappen.⁹⁹ Het remt onder andere de proliferatie van T-lymfocyten. Lokaal toegepast heeft ciclosporine geen effect bij psoriasis. Dit komt mogelijk doordat het niet tot in de huid kan doordringen. Intralesionale toediening heeft een gunstig effect op psoriasis.^{100,101}

Dosering en doseringsschema

CYA is verkrijgbaar als Neoral[®], de opvolger van Sandimmune[®]. Neoral[®] wordt beter opgenomen dan Sandimmune[®].¹⁰² CYA (Neoral[®]) kan in capsulevorm (25 en 100 mg, in zijn geheel innemen) en als drank (100 mg/ml) worden toegediend. Vanwege de mogelijke inductie van het cytochroom P450-systeem mogen de capsules en de drank niet met grapefruitsap of Sint Janskruid worden ingenomen.^{103,104}

De aanvangsdosis is 3 mg/kg/dag. Het antipsoriatische effect van CYA is dosisafhankelijk: een hogere dosering leidt tot een beter en sneller resultaat. Bij onvoldoende effectiviteit kan de dosis verhoogd worden naar maximaal 5 mg/kg/dag.¹⁰⁵ De dagelijkse dosis wordt verspreid over twee giften. Bij fluctuaties van het klinisch beeld tijdens een constant gehouden therapieniveau, bijvoorbeeld ten gevolge van luxerende factoren zoals stress en infectie, kan een kleine dosisverhoging nuttig zijn. Geadviseerd wordt de behandeling te staken als de psoriasis nagenoeg in remissie is. Als een fel recidief optreedt, kan de dosis worden verhoogd tot de maximale dosis (5 mg/kg/dag) (voor zover de controleparameters dat toelaten).

Acuut stoppen mag, maar dan is de kans op een recidief groot.¹⁰⁶ Meestal is het mogelijk om stapsgewijs te minderen. Rebound na staken van CYA is in de literatuur niet overtuigend beschreven, maar volgens expert opinion wel mogelijk.

Intermitterende kortdurende behandeling (à 12 weken) wordt gadviseerd voor een optimale controle van de ziekte. Op deze manier wordt er een vermindering van de bijwerkingen gezien door een lagere cumulatieve dosis en kortere expositie.^{106a}

Effectiviteit

Uit 19 studies is een dosisafhankelijk effect te halen. Het gaat zowel om studies met Neoral[®] als met Sandimmune[®].

In 2 A2-studies had 12% van de patiënten een nagenoeg volledige remissie ($\geq 90\%$ verbetering) en 40% partiële remissie ($\geq 75\%$ verbetering).^{107,108} In 3 recentere A2-studies zien we dat 67-89% van de patiënten partiële remissie bereikt.^{108a,b,c} In de studie van Heydendael c.s. wordt nagenoeg volledig remissie bij 33% van de patiënten bereikt.^{86a} In vier klasse-B-studies⁸⁹⁻⁹² (totaal 121 patiënten) bleek het gewogen gemiddelde van het percentage totale remissie 23% en van het percentage partiële remissie (2 studies, 16 patiënten) 25%.¹⁰⁹⁻¹¹² In een recentere klasse B-studie bereikt 93% van de patiënten partiële

remissie en 40% nagenoeg complete remissie.^{112a} Zes klasse-C-studies^{93-99,113} gaven een gewogen gemiddeld percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie van 19%.^{106,114-120}

In zes (deels andere) C-studies bleek het gewogen gemiddelde van het percentage patiënten met partiële remissie 34%. In een recente klasse C-studie bereikt 83% van de patiënten partiële remissie.^{120a} Voor de gegevens over de remissieduur en de 'relapse rate' wordt verwezen naar de tabel in bijlage 5.

Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen van de behandeling met CYA zijn samengevat in tabel 16.

Tabel 16: Bijwerkingen van CYA^{17,121}

Huid en slijmvliezen	Laboratorium	Overig
Hypertrichose	Nierfunctiestoornissen	Hypertensie (15%)
Tandvleeshypertrofie (toename bij gelijktijdig gebruik van fenytoïne en dehydroxyridinen)	(dosisafhankelijk, soms irreversibel)	Moeheid
Branderig gevoel in handen en voeten	Leverwaardenstoornissen	Hoofdpijn
Faciaal oedeem	Hyperkaliëmie	Gastro-intestinale stoornissen
Hyperesthesie	Hypomagnesiëmie	Verhoogde kans op maligniteiten en lymfoproliferatieve afwijkingen
	Hypercalciëmie	Verhoogde kans op infecties
	Syndroom van trombocytopenie, micro-angiopathische en hemolytische anemie	Tremor
	Stijging plasmalipiden (zeldzaam, gering en reversibel)	Pancreatitis
		Vochtretentie
		Convulsies
		Gynaecomastie
		Dysmenorrhoe, Amenorrhoe (reversibel)
		Paresthesieën
		Myopathie (met name bij gelijktijdig gebruik van azolderivaten)

*De incidentie van huidmaligniteiten in een 5-jaars patiënten cohort bleek verdubbeld ten opzichte van de controle populatie. Dit komt voornamelijk door de verhoogde frequentie van plaveisel celcarcinomen*¹⁷⁷

Er bestaat een verhoogde kans op huidmaligniteiten indien de behandeling volgt op een langdurige behandeling met PUVA, of hieraan vooraf gaat.^{121a}

Voorzorgen bij bijwerkingen

In geval van bijwerkingen kan als voorzorg de dosering worden verlaagd. Andere voorzorgen bij bijwerkingen zijn samengevat in tabel 17.

Tabel 17: Voorzorgen bij bijwerkingen

Bijwerkingen	Voorzorgen
Hypertensie (volgens WHO-criteria: systolisch > 160 mm Hg en diastolisch > 95 mm Hg)	Beëindigen van de behandeling als hypertensie niet reageert op dosisverlaging en adequate behandeling van de hypertensie (bij voorkeur met calciumantagonisten, bijvoorbeeld amlodipine (Norvasc [®]) 5-10 mg/dag evt., isradipine (2,5-5 mg/dag). Cave verhoogd CsA-spiegel
Serumkreatinine	Stijging > 30% boven uitgangswaarde: dosis met 25-50% verlagen Indien serumkreatinine niet binnen een maand lager wordt: behandeling staken
Stijging plasmalipiden	Vetarm dieet
Convulsies	Magnesiumconcentratie bepalen en zonodig magnesium aanvullen
Hyperkaliëmie	Elimineren kalium-rijk voedsel.
Infectie	De maatregelen hangen af van de aard en ernst van de infectie. Bij herpesinfecties kan ciclosporine gecontinueerd worden als de infectie mild is en of reageert op antivirale therapie. Bij bacteriële – en schimmelinfecties moet de patiënt adequaat behandeld worden (cave macroliden en azolen). Vaccinaties tijdens ciclosporine behandeling kunnen minder affectief zijn en toediening van 'levend vaccin' moet worden vermeden.

CYA-dosering verlagen met 25% in geval van:

- stijging van serumkalium hoger dan de normaalwaarde;
- stijging van bilirubine of leverenzymen > 100% van beginwaarde of 3 x de normaalwaarde;
- hypokaliëmie;
- hypomagnesiëmie;
- hyperurikemie.

Wanneer de waarden bij een volgende controle niet gecorrigeerd zijn, wordt de dosis nogmaals 25% verlaagd. Indien na tweemaal dosisverlaging de waarden niet gecorrigeerd zijn, wordt de medicatie gestaakt. Staken leidt meestal binnen enkele dagen tot weken tot een relapse van de huidafwijkingen.

Contra-indicaties

Absoluut

- Voorafgaand ernstige bijwerkingen van CYA of overgevoeligheid.

- Onvoldoende effectiviteit van CYA in het verleden.
- Gecontra-indiceerde comedicaatie (zie geneesmiddeleninteracties).
- Borstvoeding.
- Voorgeschiedenis met nierfunctiestoornissen (persoonlijk of familiair).
- Drugs- of alcoholmisbruik.
- Hypertensie (diastolische bloeddruk \geq 95 mmHg).
- Uremie, hyperkaliëmie, malabsorptie.
- Acute infectie, vaccinatie met levende vaccins.
- Maligniteiten.
- Hepatitis
- Voorafgaand potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA > 1.000 J/cm²).
- Jicht.
- Polymedicatie (onder andere bij HIV/aids).

Relatief

- Inadequate contraceptieve maatregelen, een positieve zwangerschapstest.
- Immunosuppressie of immunosuppressieve medicatie, behalve lokale steroïden.
- Langdurige UVB of PUVA (of in de voorgeschiedenis veelvuldige antipsoriasisbehandelingen predisponerend voor huidmaligniteiten).
- Convulsies/epilepsie.
- Non-'compliance'.
- Recente behandeling met ricinusoliebevattende preparaten.
- Leverfunctie-, leverenzymstoornis.

Geneesmiddeleninteracties²²

Niet met grapefruitsap innemen! Een toename van de ciclosporinespiegel valt te verwachten bij gelijktijdig gebruik van CYA en één of meer van de volgende middelen:

calciumantagonisten (diltiazem, nicardipine, nifedipine, verapamil), allopurinol, bromocriptine, corticosteroïden ((methyl) prednisolon), macrolide antibiotica (erytromycine, claritromycine), ranitidine, cimetidine, metoclopramide, orale anticonceptiva, androgene steroïden (norethisteron, levonorgestrel, methyltestosteron, ethinylestradiol), danazol, doxycycline, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, propafenon, gentamicine, tobramycine, ticarcillin, sulindac, amiodaron, proteaseremmers, diltiazem, grapefruitsap, galzuur(derivaten), chinolonen (bijvoorbeeld ciprofloxacine), acetazolamide (Diamox[®]), amikacin, niet alle statines, maar wel atorvastine (Lipitor[®]) en simvastatine.

Een afname van de ciclosporinespiegel valt te verwachten bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine en carbamazepine, fenytoïne, barbituraten, nevirapine, metamizol (met of zonder trimethoprim i.v.), tuberculostatika (isoniazide, rifampicine), octreotide, ticlopidine en St. Janskruid.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met amfotericine B, alle aminoglycosiden (i.v. en i.m.), cefalosporines, colchicine, digoxine, ciprofloxacine, melphalan, metamizine, vancomycine, alle NSAID's (met name diclofenac, frequentere bepaling kreatinewaarden), aciclovir en trimethoprim, vanwege de verhoogde kans op nefrotoxiciteit. Colchicine,

lovastatine, prednisolon en digoxine worden in combinatie met CYA vermeden vanwege de verhoogde kans op spiertoxiciteit. Gebruik van kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensinereceptorremmers, kaliumhoudende voedingsmiddelen en kaliumsuppletie worden vermeden vanwege het risico op hyperkaliëmie. Cave gingivahyperplasie bij gelijktijdig gebruik van nifedipine. Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva (bijvoorbeeld tacrolimus) of tumorinducerende stoffen en vaccinatie met verzwakte levende vaccins zijn gecontraïndiceerd. Vaccinatie kan bovendien minder effectief zijn. CYA kan de werking van op progesteron gebaseerde anticonceptiva verminderen.

Relapse

In twee studies wordt het aantal patiënten beschreven dat een relapse heeft. In één studie had de helft van de patiënten antipsoriasis therapie nodig in de eerste drie maanden na het stoppen van de medicatie (n = 111). De dosering was 1,25; 2,5 of 5 mg/kg/dag.¹¹⁷ In een tweede studie had 47% en 69% van de patiënten (n = 182) met een onderhoudsbehandeling van respectievelijk 2,5 of 5 mg/kg/dag, een relapse gedurende deze fase.¹²² Er werd geen rebound waargenomen in deze studies. Rebound is gedefinieerd als het erger terugkomen van de psoriasis dan voor het starten van de behandeling.

Wijze van toepassing^{17,121}

De capsules worden geheel doorgeslikt.

Voorzorgen voor de behandeling (zie ook tabel 18)

Anamnese

- Check contra-indicaties zoals zwangerschap, lactatie, gecontra-indiceerde comedicatie, hypertensie, nier- en leverwaardenstoornissen, maligniteiten, voorafgaande behandelingen (arseen, ioniserende straling).
- Advies ten aanzien van adequate anticonceptie in verband met verminderde werkzaamheid van op progesteron gebaseerde anticonceptiva.

Lichamelijk onderzoek

- Bloeddruk (meten op twee afzonderlijke momenten), gewicht, palpatie van lymfeklieren (op indicatie), pre- en maligne (huid)afwijkingen.
- Uitsluiten bestaande infecties.

Laboratoriumonderzoek

- BSE, Hb, Ht, MCV, leukocyten + leukocytendifferentiatie, trombocyten, natrium/kalium, kreatinine, ureum, urinezuur, albumine, AF, LDH, ASAT/ALAT, bilirubine, g-GT, cholesterol, triglyceriden, magnesium (alleen op indicatie).
- Tevens berekening van de kreatinineklaring met behulp van de Cockcroft-Gault-formule. De kreatinineklaring wordt op twee onafhankelijke tijdstippen met een interval van twee weken berekend.*
- Cholesterol/triglyceriden: eenmaal nuchter; indien afwijkend: bepaling herhalen.
- Urinesediment.
- Zwangerschapstest.

Voorzorgen tijdens de behandeling (in eerste instantie controle na twee weken, vier weken en daarna maandelijks) (zie ook tabel 18)

Anamnese

- Overmatig zonlicht vermijden.
- Comedicatie controleren.

Lichamelijk onderzoek

- In ieder geval de bloeddruk, huidafwijkingen.
- Palpatie lymfklieren op indicatie.

Laboratoriumonderzoek

- Kalium, serumkreatinine (vaker indien tevens NSAID's worden gebruikt), ureum, ASAT/ALAT, cholesterol, triglyceriden, bilirubine, kreatinineklaring.
- Indien er een verhoogde bloeddruk of serum kreatinine stijging > 33% optreedt, dienen de metingen herhaald te worden na 2 weken.
- Bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de CsA-spiegel beïnvloeden en in geval van onvoldoende klinisch effect bij een maximale dosering kunnen om de veiligheid te bewaken ciclosporinedalspiegels worden bepaald (EDTA-buis). De ciclosporinedalspiegel moet de eerste maand < 150 ng/ml zijn, daarna < 130 ng/ml.^{123,124}

Bij intermitterende en kortdurende behandelingen is het niet noodzakelijk het bovenstaande controleschema stringent te hanteren. Dan kan worden volstaan met een beperkt aantal voorzorgen, zoals regelmatige controle van de bloeddruk en kreatininebepaling.

Overdosering

Bij een (vermoeden van) overdosering met CYA:

- wordt de serumspiegel CYA bepaald (nuchter en 12 uur na laatste CYA-inname);
- wordt de medicatie direct gestaakt;
- worden de bloeddruk en de lever- en nierfuncties gecontroleerd;
- vindt overleg plaats met de internist over het te volgen beleid.

Bijzonderheden

'Compliance'-meting: de 'compliance' kan volgens een directe methode (door middel van het bepalen van de bloedspiegel van de betreffende medicatie) gemeten worden. Dit gebeurt alleen als er aanleiding is om de 'compliance' te wantrouwen. Bijvoorbeeld bij een discrepantie tussen het klinisch resultaat en de dosering van de medicatie.

Tabel 18: Flowchart Reguliere Diagnostiek CsA

Tijdstip in weken → Diagnostiek↓	voor behandeling	2	4	8	12	16
Bloedbeeld en bloeddruk	x	x	x	x	x	x
Leverwaarden	I	II	II	II	II	II
Chemie	x	x	x	x	x	x
Serumkreatinine	x	X	x	x	x	x
Ureum	x	x	x	x	x	x
Urinesediment	X	x	x			
Kreatinine. klaring *	x					
Urinezuur	x	x	x			
Zwangerschapstest (urine)	x					
Cholesterol, triglyceriden [†]	x			x		x
Magnesium [†]	x	x	x			

*Bloedbeeld: Hb, Ht, leukocyten, leukocytendifferentiatie, trombocyten, erythrocyten, BSE, MCV; I = leverwaarden: ASAT, ALAT, AF, albumine, bilirubine, g-GT, LDH; II = leverwaarden: ASAT, ALAT, AF, albumine; chemie: natrium, kalium; [†] = liefst tweemaal nuchter bepalen (week -2 en 0); * = kreatinineklaring is een berekening, tijdens behandeling bij aanwijzing verandering nierfunctie; + = op indicatie.*

**Kreatinineklaring: Berekening door middel van de Cockcroft-Gault-formule.*

De kreatinineconcentratie in het serum dient als uitgangswaarde. Via de Cockcroft-Gault-formule wordt dit serumkreatininegehalte omgezet in de gewogen kreatinineklaring. Formule: ((140-leeftijd in jaren) x lichaamsgewicht in kg) ÷ 0,81 x serumkreatinine in mmol/l). Voor vrouwen wordt de uitkomst van deze breuk vermenigvuldigd met 0,85. Een Cockcroft lager dan 90 geldt als contra-indicatie; raadpleeg in dat geval een internist

Conclusie

Niveau 1	<p>Het remissiepercentage bij behandeling met CYA is dosisafhankelijk. Partiële remissie wordt gezien bij 61% (18% tot 92%) van de patiënten. Volledige remissie wordt bij 32% (0% tot 100%) van de patiënten bereikt. Dit geldt voor de inductie van remissie na een maximale behandelduur van 16 weken.</p> <p>A2 <i>Bagot¹⁰⁸; Meffert¹⁰⁷; Heydendael^{86a}; Reitamo^{108a}; Thaci^{108c}</i> B <i>Engst¹⁰⁹; Ellis¹¹⁰; Schulze¹¹¹; Korstanje¹¹; Sandhu^{112a}</i> C <i>Berth-Jones¹⁰⁶; Feutren¹¹⁴; Finzi¹¹⁵; Gulliver¹¹⁶; Higgins¹¹⁷; Ippolito¹¹⁸; Korstanje¹¹⁹; Servitje¹²⁰; Ho^{120a}</i></p>
-----------------	---

HOOFDSTUK 6 BIOLOGICALS

Inleiding

'Biologicals' is een verzamelnaam voor gemodificeerde eiwitten die zijn ontwikkeld om immunologische processen te beïnvloeden. Biologicals worden geproduceerd door cellijnen onder kunstmatige omstandigheden. De biologicals zijn te verdelen in drie groepen: monoklonale antistoffen, fusie-eiwitten en cytokines. Op dit moment zijn er drie biologicals die in aanmerking komen om te worden voorgeschreven aan patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis: efalizumab (Raptiva®), etanercept (Enbrel®) en infliximab (Remicade®). Voor de behandeling van patiënten met plaque psoriasis zijn etanercept en efalizumab geregistreerd. Infliximab is (op dit moment) in Nederland alleen geregistreerd voor de behandeling van artritis psoriasis. In de Verenigde Staten en Zwitserland is alefacept (Amevive®) geregistreerd voor patiënten met matige tot ernstige psoriasis. Omdat voor alefacept nog geen Europese registratie is gerealiseerd, wordt in deze richtlijn alefacept niet verder vermeld.

Wat betreft efalizumab heeft de werkgroep drie studies gevonden die aan de gestelde criteria voldeden. Het betreft twee vergelijkende studies (placebo-gecontroleerde trials; Lebwohl M, e.a. 2003; Gordon KB, e.a. 2003.) en een niet-vergelijkend onderzoek (Gottlieb AB, e.a. 2002). Met etanercept zijn tot nu toe (november 2004) drie placebo-gecontroleerde trials verricht (Mease PJ, e.a. 2000; Leonardi CL.e.a. 2003; Gottlieb AB, e.a. 2003a). En voor infliximab zijn reeds 4 studies beschikbaar: twee placebo-gecontroleerde trials (Chaudhari U, e.a. 2001; Gottlieb AB, e.a. 2004), een niet-gecontroleerd vergelijkend onderzoek (Gottlieb AB, e.a. 2003), en een niet-vergelijkend onderzoek (Schopf RE, e.a. 2002). Er zijn geen studies voorhanden waarin een van de biologicals is vergeleken met een van de andere gangbare systemische middelen voor patiënten met plaque psoriasis, zoals methotrexaat, acitretin en ciclosporine. De werkgroep heeft de gevonden studies beoordeeld op methodologie en uitkomst (zie Bijlage 5 Literatuurbeoordelingstabellen) en is van mening dat de meeste studies voldoen aan de kwaliteitseisen die hieraan gesteld kunnen worden en dat er voldoende bewijskracht voorhanden is om op grond hiervan op grond hiervan uitspraken te doen over effectiviteit, veiligheid en plaatsbepaling.

EFALIZUMAB (RAPTIVA®)

Werkingsmechanisme

Efalizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat zich specifiek bindt aan de CD11a subunit van LFA-1 (lymphocyte function –associated antigen-1), een eiwit op het celoppervlak van leukocyten.

Door dit mechanisme remt efalizumab de binding van LFA-1 aan ICAM-1, dat op zijn beurt interfereert met de adhesie van T lymfocyten aan andere soorten cellen. LFA-1 is aanwezig op geactiveerde T lymfocyten, en ICAM-1 wordt versterkt tot expressie gebracht door endotheelcellen en keratinocyten in psoriasis plaques. Door het tegengaan van de binding van LFA-1 aan ICAM kan efalizumab de verschijnselen van psoriasis verminderen door inhibitie van verschillende stadia van de immunologische cascade.

Dosering en doseringsschema

Een enkelvoudige begin dosis van 0,7 mg/kg lichaamsgewicht wordt gevolgd door patiënt zelf toe te dienen wekelijkse subcutane injecties van 1,0 mg/kg lichaamsgewicht (de maximale enkelvoudige dosis mag niet groter zijn dan 200 mg). De duur van de behandeling is 12 weken. De behandeling mag uitsluitend voortgezet worden bij patiënten die een goede respons (PASI verbetering $\geq 50\%$) vertonen op de behandeling. De patiënt zal voorafgaand aan de behandeling een training krijgen over de toepassing van de behandeling en de veiligheidsaspecten.

Als herbehandeling met efalizumab geïndiceerd is, dan dient deze in principe gelijk te zijn aan de initiële behandeling.

Effectiviteit

De werkzaamheid van efalizumab versus andere systemische therapieën bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis is niet geëvalueerd in studies waarin efalizumab rechtstreeks met andere systemische therapieën wordt vergeleken. In 2 gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde studies is de veiligheid en werkzaamheid van efalizumab onderzocht (zie literatuurbeoordelingstabel).

Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerking ($>1/10$) die zijn waargenomen tijdens behandeling met efalizumab zijn lichte tot matige, dosisafhankelijke griepachtige symptomen als hoofdpijn, koorts, koude rillingen, misselijkheid en spierpijn. Tijdens grote placebo gecontroleerde klinische onderzoeken werden deze reacties gedurende 12 weken behandeling waargenomen bij ongeveer 41% van de patiënten die met efalizumab werden behandeld en bij 24% van de patiënten die een placebo kregen. Na de eerste fase van de behandeling kwamen deze reacties in de regel minder vaak voor en vanaf de derde en daarop volgende wekelijkse injecties was de frequentie vergelijkbaar met die in de placebogroep.

Bij 40-50% van alle patiënten ontstond een aanhoudende, asymptomatische lymfocytose tijdens de behandeling met efalizumab. De waarden waren 2,5 tot 3,5 maal zo hoog als de bovengrens van de normaalwaarden. Na het staken van de behandeling daalde het aantal lymfocyten naar de uitgangswaarde.

Antilichamen tegen efalizumab werden bij 6% van de patiënten aangetoond. Er werden bij deze patiënten geen veranderingen waargenomen in de farmacokinetiek, farmacodynamiek, bijwerkingen of de klinische werkzaamheid.

Monitoring

Alhoewel uitgebreide specifieke monitoring niet nodig lijkt, wordt wel aangeraden de patiënt elke 4-8 weken te controleren (zie verder). Met de mogelijkheid van het optreden van ernstige infecties moet bij het instellen en evalueren van de behandeling rekening worden gehouden. De effecten op het immuunsysteem, de ontwikkeling en het verloop van maligniteiten als gevolg van langdurige behandeling met efalizumab zijn nog onbekend.

Laboratoriumonderzoek voor en tijdens behandeling

Zwangerschapstest (voor de behandeling)

Chemie: Na, K, Cl, ureum, creatinine, ASAT, ALAT, totaal eiwit, albumine, totaal bilirubine, alkalische fosfatase

Hematologie: BSE (of CRP), totaal leukocyten en differentiatie, Hb, Ht, trombocyten

Urine: glucose, eiwit en Hb

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor efalizumab of voor een van de hulpstoffen.

Patiënten met maligniteiten in de anamnese (uitgezonderd carcinoma basocellulare); patiënten met actieve tuberculosis of een andere ernstige infectie; patiënten met specifieke vormen van psoriasis zoals guttata, erythrodermie of pustuleuze psoriasis; patiënten met immuundeficiënties en immunosuppressieve therapie.

De behandelaar en documentatie van behandeling

De reactie van de patiënt op therapie met biologicals moet worden gedocumenteerd met gevalideerde uitkomstmaten zoals PASI en de Skindex. De werkgroep is van mening dat deze middelen alleen voorgeschreven en toegediend mogen worden door artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en behandeling van patiënten met psoriasis en het gebruik van immunomodulerende medicijnen. Ook dient er in het behandelcentrum ervaring te zijn in het vervolgen van ziekte-activiteit, het beoordelen van therapie-effectiviteit in de loop van de tijd en adequaat inschatten van de ernst van optredende bijwerkingen.

Behandelingsrespons

De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons of onvoldoende (minder dan 50%) verbetering vertonen.

Waarschuwing

Behandeling met een van deze biologicals dient te geschieden volgens de goedgekeurde 1B tekst. Behandeling met een van de genoemde biologicals moet niet worden gestart en moet worden gestaakt indien zich bij een patiënt een infectie voordoet zoals sepsis, abces, gegeneraliseerde schimmelinfecties of opportunistische infecties. Voor specifieke voorzorgen wordt verwezen naar de 1B tekst (Farmacotherapeutisch Kompas).

Hoewel de specifieke risico's variëren tussen de verschillende biologicals, is men vooral bezorgd over het mogelijk verhoogde risico op plaveiselcelcarcinomen (voornamelijk in patiënten die al een verhoogd risico hebben voor deze tumoren), lymfomen, infectie, en auto-immuun ziekten. (Stern RS. Assessing the safety of immunologic modifiers for the treatment of chronic disease: the psoriasis paradigm. *J Invest Dermatol* 2003;120:xi-xii.).

Combinatietherapieën en voorgaande systemische therapieën

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over combinatiebehandelingen van genoemde biologicals met bestaande systemische (orale) en foto(chemo)therapie. Zolang deze data ontbreken wordt het gebruik van combinatietherapieën ontraden. Een uitzondering hierop is de combinatie van methotrexaat met infliximab; hier is wel ervaring mee maar gecontroleerde studies zijn niet gepubliceerd.

Lokale therapeutica kunnen waarschijnlijk veilig gecombineerd worden met genoemde biologicals, maar ook hier ontbreken goede studies.

Voor zover vermeld in de publicaties, zijn alle studies met deze biologicals uitgevoerd bij patiënten die tenminste 4 weken geen systemische en /of foto(chemo)therapie hadden gebruikt. Het is daarom raadzaam om een zelfde uitwasperiode aan te houden.

Registratie van langetermijneffecten

Op dit moment zijn er nog onvoldoende data voorhanden om definitieve uitspraken te doen over de langetermijneffecten van deze biologicals. Het verdient daarom aanbeveling om behandelingsresultaten en bijwerkingen van alle psoriasis patiënten die in Nederland behandeld worden met biologicals, te verzamelen.

ETANERCEPT (ENBREL®)

Werkingsmechanisme

Etanercept bindt zich specifiek en met grote affiniteit aan TNF- α en lymfotoxine (=TNF- β), waardoor de biologische activiteit van TNF- α en β wordt geremd en een door TNF- α gemedieerde cellulaire respons, die relevant is in de pathogenese van psoriasis, wordt voorkomen.

Dosering en doseringsschema

De aanbevolen dosis is 25 mg etanercept, twee maal per week (door de patiënt zelf) subcutaan toegediend. Als alternatief (ernst van de psoriasis; lichaamsgewicht), kan voor maximaal 12 weken twee maal per week 50 mg gekozen worden, indien nodig gevolgd door een dosis van 25 mg twee maal per week. De behandeling met etanercept dient te worden voortgezet tot remissie wordt bereikt, tot maximaal 24 weken. De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken (twee maal per week 50 mg) onvoldoende respons (PASI verbetering <50%) vertonen.

Als herbehandeling met etanercept geïndiceerd is, dient de bovenstaande richtlijn over de behandelingsduur gevolgd te worden. De dosis dient 25 mg, twee maal per week te zijn.

De patiënt zal voorafgaand aan de behandeling een training krijgen over de toepassing van de behandeling en de veiligheidsaspecten.

Effectiviteit

De effectiviteit van etanercept versus andere systemische therapieën bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis is niet geëvalueerd in studies met een directe vergelijking. In drie gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde studies is de veiligheid en werkzaamheid van etanercept onderzocht (zie literatuurbeoordelingstabel).

Bijwerkingen

De bijlage 1B tekst vermeldt voor etanercept de volgende bijwerkingen: meest frequent treden reacties op van de injectieplaats en infecties, vooral bovenste luchtweginfecties (meestal verkoudheden en sinusitis), jeuk, urticaria. De reacties op de injectieplaats zijn meestal licht van aard (erytheem en/of jeuk, pijn of zwelling) en komen vooral in de eerste maand voor, waarna de frequentie afneemt. De gemiddelde duur was 3-5 dagen. Verder kunnen optreden hoofdpijn, rhinitis, duizeligheid, asthenie, abdominale pijn, uitslag, ademhalingsstoornis en dyspepsie. Soms: koorts, thrombocytopenie. Zelden angio-oedeem, epileptisch aanvallen, anemie, leukopenie, pancytopenie en aplastische anemie, sommige met fatale afloop. Zeer zelden: demyelinisatie van het CZS, wijzend op multiple sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen als optische neuritis. Tijdens de behandeling kunnen zich auto-immuun-antilichamen ontwikkelen; de klinische betekenis hiervan is nog onbekend.

Monitoring

Hoewel uitgebreide specifieke monitoring niet nodig lijkt, wordt wel aangeraden de patiënt elke 4-8 weken te controleren (zie verder). Met de mogelijkheid van het optreden van ernstige infecties moet bij het instellen en evalueren van de behandeling rekening worden

gehouden. Voor aanvang van de behandeling dient screening op tuberculose plaats te vinden met een thoraxfoto en een tuberculine huidtest. De effecten op het immuunsysteem, de ontwikkeling en het verloop van maligniteiten als gevolg van langdurige behandeling met etanercept zijn nog onbekend.

Laboratoriumonderzoek voor en tijdens behandeling

Zwangerschapstest (voor de behandeling)

Chemie: Na, K, Cl, ureum, creatinine, ASAT, ALAT, totaal eiwit, albumine, totaal bilirubine, alkalische fosfatase

Hematologie: BSE (of CRP), totaal leukocyten en differentiatie, Hb, Ht, trombocyten

Urine: glucose, eiwit en Hb

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen.

Tuberculose of andere ernstige infecties, sepsis of een risico op sepsis.

Behandeling met etanercept mag niet worden begonnen bij patiënten met infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties.

Patiënten met immuundeficiënties en immunosuppressieve therapie.

De behandelaar en documentatie van behandeling

De reactie van de patiënt op therapie met biologicals moet worden gedocumenteerd met gevalideerde uitkomstmaten zoals PASI en de Skindex. De werkgroep is van mening dat deze middelen alleen voorgeschreven en toegediend mogen worden door artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en behandeling van patiënten met psoriasis en het gebruik van immunomodulerende medicijnen. Ook dient er in het behandelcentrum ervaring te zijn in het vervolgen van ziekte-activiteit, het beoordelen van therapie-effectiviteit in de loop van de tijd en adequaat inschatten van de ernst van optredende bijwerkingen.

Behandelingsrespons

De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons of onvoldoende (minder dan 50%) verbetering vertonen.

Waarschuwing

Behandeling met een van deze biologicals dient te geschieden volgens de goedgekeurde 1B tekst. Behandeling met een van de genoemde biologicals moet niet worden gestart en moet worden gestaakt indien zich bij een patiënt een infectie voordoet zoals sepsis, abces, gegeneraliseerde schimmelinfecties of opportunistische infecties. Voor specifieke voorzorgen wordt verwezen naar de 1B tekst (Farmacotherapeutisch Kompas).

Hoewel de specifieke risico's variëren tussen de verschillende biologicals, is men vooral bezorgd over het mogelijk verhoogde risico op plaveiselcelcarcinomen (voornamelijk in patiënten die al een verhoogd risico hebben voor deze tumoren), lymfomen, infectie, en auto-immuun ziekten. (Stern RS. Assessing the safety of immunologic modifiers for the treatment of chronic disease: the psoriasis paradigm. *J Invest Dermatol* 2003;120:xi-xii.).

Combinatietherapieën en voorgaande systemische therapieën

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over combinatiebehandelingen van genoemde biologicals met bestaande systemische (orale) en foto(chemo)therapie. Zolang deze data ontbreken wordt het gebruik van combinatietherapieën ontraden. Een uitzondering hierop is de combinatie van methotrexaat met infliximab; hier is wel ervaring mee maar gecontroleerde studies zijn niet gepubliceerd.

Lokale therapeutica kunnen waarschijnlijk veilig gecombineerd worden met genoemde biologicals, maar ook hier ontbreken goede studies.

Voor zover vermeld in de publicaties, zijn alle studies met deze biologicals uitgevoerd bij patiënten die tenminste 4 weken geen systemische en /of foto(chemo)therapie hadden gebruikt. Het is daarom raadzaam om een zelfde uitwasperiode aan te houden.

Registratie van langetermijneffecten

Op dit moment zijn er nog onvoldoende data voorhanden om definitieve uitspraken te doen over de langetermijneffecten van deze biologicals. Het verdient daarom aanbeveling om behandelingsresultaten en bijwerkingen van alle psoriasis patiënten die in Nederland behandeld worden met biologicals, te verzamelen.

INFLIXIMAB (REMICADE®)

Werkingsmechanisme

Infliximab is een chimerisch IgG1 monoklonaal antilichaam dat met hoge affiniteit bindt aan zowel oplosbare als transmembrane vormen van TNF- α maar niet aan lymfotoxine (=TNF- β). Hierdoor wordt de biologische activiteit van TNF geremd en een door TNF- α gemedieerde cellulaire respons voorkomen.

Dosering en doseringsschema

Een definitieve aanbevolen dosis is nog niet vastgesteld, maar ligt tussen de 3 en 10 mg/kg lichaamsgewicht. Infliximab wordt als intraveneuze infusie over een periode van 2 uur toegediend, gevolgd door dezelfde behandeling 2 en 6 weken na de eerste infusie, daarna om de 8 weken. Indien geen of onvoldoende verbetering (PASI verbetering < 50%) optreedt binnen 8 weken, dient de behandeling te worden gestaakt. Eventuele herbehandeling kan worden gestart binnen 16 weken na de laatste infusie. Een herbehandeling na deze periode wordt niet aanbevolen vanwege het risico van een uitgestelde overgevoeligheidsreactie. De veiligheid en werkzaamheid van herbehandeling is niet vastgesteld.

Effectiviteit

De effectiviteit van infliximab versus andere systemische therapieën bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis is niet geëvalueerd in studies met een directe vergelijking tussen etanercept met andere systemische therapieën. In twee gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde en 2 open label studies is de veiligheid en werkzaamheid van infliximab onderzocht (zie literatuurbeoordelingstabel).

Bijwerkingen

De bijlage 1B tekst vermeldt voor infliximab de volgende frequent (1-10%) voorkomende bijwerkingen: virale infecties, koorts, hoofdpijn, duizeligheid. Plotselinge roodheid van hals en gezicht. Op serumziekte gelijkende reacties. Hogere en lagere luchtweginfecties, dyspneu, sinusitis. Misselijkheid, diarree, abdominale pijn, dyspepsie, verhoogde transaminasen. Rash, jeuk, urticaria, toegenomen transpiratie, droge huid. Vermoeidheid, pijn op de borst, aan infusie gerelateerde reacties. Reactie ter plaatse van de injectie wordt bij ruim 30% van de patiënten gezien. De gemiddelde duur van deze reactie is 3-5 dagen. De verschijnselen van de reactie op de injectieplaats kunnen worden behandeld met koude kompressen en eventueel unguentum hydrocortison 1% FNA.

Voor een opsomming van soms (0,1-1%) en zeer zelden (<0,01%) voorkomende bijwerkingen wordt verwezen naar de 1B tekst (Farmacotherapeutisch Kompas).

Interacties met methotrexaat

Er zijn aanwijzingen dat gelijktijdige toediening van methotrexaat met infliximab de vorming van antilichamen tegen infliximab vermindert en de plasmaconcentratie van infliximab verhoogt.

Waarschuwingen en voorzorgen

Bij ontwikkeling van ernstige infecties, sepsis of vermoeden van acute tuberculose de behandeling staken. Voor aanvang van de behandeling dient screening op tuberculose plaats te vinden met een thoraxfoto en een tuberculine huidtest.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met milde hartinsufficiëntie en klinische symptomen van radiografisch aangetoonde demyelinisatie.

Patiënten die met infliximab behandeld worden dienen de bijsluiter en een speciale waarschuwingskaart te ontvangen.

Monitoring

De patiënt dient minimaal 1-2 uur na de infusie onder medisch toezicht te blijven met het oog op acute aan infusie gerelateerde reacties.

Uitgebreide specifieke monitoring (zie verder) eens per 4 weken wordt aangeraden. Met de mogelijkheid van het optreden van ernstige infecties en een lupusachtig syndroom met antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, moet bij het instellen en evalueren van de behandeling rekening worden gehouden.

De effecten op het immuunsysteem, de ontwikkeling en het verloop van maligniteiten als gevolg van langdurige behandeling met infliximab zijn nog onbekend.

Laboratoriumonderzoek voor en tijdens behandeling

Zwangerschapstest (voor de behandeling)

Chemie: Na, K, Cl, ureum, creatinine, ASAT, ALAT, totaal eiwit, albumine, totaal bilirubine, alkalische fosfatase

Hematologie: BSE (of CRP), totaal leukocyten en differentiatie, Hb, Ht, trombocyten

Urine: glucose, eiwit en Hb

Immunologie: ANA, op indicatie: anti-dubbelstrengs DNA

Contraindicaties

Tuberculose of andere ernstige infecties zoals abscessen, sepsis, opportunistische infecties, matig of ernstig hartfalen en status na myocardinfarct en niet-stabiele angina pectoris.

Overgevoeligheid voor muizenproteïnen of een van de hulpstoffen.

Patiënten met immuundeficiënties en immunosuppressieve therapie.

De behandelaar en documentatie van behandeling

De reactie van de patiënt op therapie met biologicals moet worden gedocumenteerd met gevalideerde uitkomstmaten zoals PASI en de Skindex. De werkgroep is van mening dat deze middelen alleen voorgeschreven en toegediend mogen worden door artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en behandeling van patiënten met psoriasis en het gebruik van immunomodulerende medicijnen. Ook dient er in het behandelcentrum ervaring te zijn in het vervolgen van ziekte-activiteit, het beoordelen van therapie-effectiviteit in de loop van de tijd en adequaat inschatten van de ernst van optredende bijwerkingen.

Behandelingsrespons

De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 8 weken geen respons of onvoldoende (minder dan 50%) verbetering vertonen.

Waarschuwing

Behandeling met een van deze biologicals dient te geschieden volgens de goedgekeurde 1B tekst. Behandeling met een van de genoemde biologicals moet niet worden gestart en moet worden gestaakt indien zich bij een patiënt een infectie voordoet zoals sepsis, abces, gegeneraliseerde schimmelinfecties of opportunistische infecties. Voor specifieke voorzorgen wordt verwezen naar de 1B tekst (Farmacotherapeutisch Kompas).

Hoewel de specifieke risico's variëren tussen de verschillende biologicals, is men vooral bezorgd over het mogelijk verhoogde risico op plaveiselcelcarcinomen (voornamelijk in patiënten die al een verhoogd risico hebben voor deze tumoren), lymfomen, infectie, en auto-immuun ziekten. (Stern RS. Assessing the safety of immunologic modifiers for the treatment of chronic disease: the psoriasis paradigm. *J Invest Dermatol* 2003;120:xi-xii.).

Combinatietherapieën en voorgaande systemische therapieën

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over combinatiebehandelingen van genoemde biologicals met bestaande systemische (orale) en foto(chemo)therapie. Zolang deze data ontbreken wordt het gebruik van combinatietherapieën ontraden. Een uitzondering hierop is de combinatie van methotrexaat met infliximab; hier is wel ervaring mee maar gecontroleerde studies zijn niet gepubliceerd.

Lokale therapeutica kunnen waarschijnlijk veilig gecombineerd worden met genoemde biologicals, maar ook hier ontbreken goede studies.

Voor zover vermeld in de publicaties, zijn alle studies met deze biologicals uitgevoerd bij patiënten die tenminste 4 weken geen systemische en /of foto(chemo)therapie hadden gebruikt. Het is daarom raadzaam om een zelfde uitwasperiode aan te houden.

Registratie van langetermijneffecten

Op dit moment zijn er nog onvoldoende data voorhanden om definitieve uitspraken te doen over de langetermijneffecten van deze biologicals. Het verdient daarom aanbeveling om behandelingsresultaten en bijwerkingen van alle psoriasis patiënten die in Nederland behandeld worden met biologicals, te verzamelen.

CONCLUSIE

Niveau 1	Het remissie percentage bij behandeling met een biological is sterk afhankelijk van het gekozen middel; er zijn grote onderlinge verschillen. Partiële remissie wordt gezien bij 44% (22% tot 88%) van de patiënten. Volledige remissie wordt bij 19% (4% tot 57%) van de patiënten bereikt. Dit geldt voor de inductie van remissie na een maximale behandelduur van 24 weken.	
	A2	<i>Lebwohl¹⁷⁹; Gordon¹⁸⁰; Mease¹⁸¹; Leonardi¹⁸²; Gottlieb¹⁸³; Chaudhari¹⁸⁴; Gottlieb¹⁸⁷</i>
	B	<i>Gottlieb¹⁷⁸; Schopf¹⁸⁵; Gottlieb¹⁸⁶</i>

HOOFDSTUK 7 FUMARATEN EN OVERIGE MIDDELEN

Er zijn verscheidene, veelal immunomodulerende en cytostatische geneesmiddelen uitgetoetst bij psoriasis, met en zonder succes. De meeste medicijnen zijn oorspronkelijk afkomstig van andere specialismen waar ze gebruikt worden voor eveneens immunologisch gemedieerde aandoeningen, zoals reumatoïde artritis en de ziekte van Crohn. Een uitzondering hierop vormen de fumaraten, die specifiek zijn ontwikkeld voor de behandeling van psoriasis.

Aangezien psoriasis een chronische ontsteking van de huid is, berustend op een T-celactivatie, is het werkingsmechanisme van de meeste geneesmiddelen in deze restgroep gebaseerd op een al dan niet specifieke modulatie van het immunopathogenetisch proces bij psoriasis. De meeste klinische studies die de effectiviteit van deze middelen onderzoeken zijn echter inadequaet qua opzet en dus van onvoldoende kwaliteit. Uit deze restgroep zijn fumaraten een interessant alternatief voor de bestaande conventionele systemische behandelingen bij psoriasis. Echter, de behandeling met fumaraten in de vorm van Fumaderm[®]-tabletten is in Nederland niet geregistreerd en vereist derhalve een artsenverklaring.

Fumaraten

Fumaraten werden in 1959 voor het eerst in Duitsland toegepast bij psoriasis.^{125,126} Er volgde een reeks open klinische studies met gunstige resultaten. Bij deze in Nederland niet-geregistreerde behandeling maakt men gebruik van de volgende fumaraten (= fumaarzuuresterderivaten): dimethylfumaaraat (DMF) en de calcium-, magnesium- en zinkzouten van monoethylfumaaraat (MEF). In het verleden werd niet alleen gebruikgemaakt van deze Fumaderm[®]-tabletten, maar ook van fumaratenhoudende zalven en specifieke eliminatie-dieetadviezen.

Werkingsmechanisme

Het hydrolyseproduct van DMF, monomethylfumaaraat (MMF), wordt in het algemeen beschouwd als de in vivo meest bioactieve metabooliet. In vitro waren DMF, MEF en MMF in staat de groei van humane keratinocyten op een dosisafhankelijke wijze te remmen.¹⁰⁴ Bij proliferatietesten met T-helper-cellen (Th-cellen) bleken deze fumaraten niet alleen de anti-CD3 gestimuleerde celproliferatie te remmen, maar ook hun gamma-interferonproductie.¹²⁷

In humane monoccyten en macrofagen, stimuleerde MMF de productie van interleukine (IL)-10.¹⁰⁴ In psoriasis-huidafwijkingen worden voornamelijk geactiveerde Th1-cellen gevonden, resulterend in een balansverstoring van het in de huid aanwezige Th1-/Th2-systeem. In een in-vitro-studie werd aangetoond dat MMF in staat was de productie van de Th2-specifieke cytokinen IL-4 en IL-5 te stimuleren.¹²⁸ Hierdoor kan een eventuele Th1-/Th2-balansverstoring hersteld worden.

Stimulatie van de IL-10-productie door MMF in mononucleaire fagocyten heeft eveneens een gunstige invloed op de Th1-/Th2-balans, aangezien IL-10 een remmende invloed heeft op Th1-cellen.

Dosering

Fumaratetherapie wordt toegepast in de vorm van Fumaderm[®] Initial en Fumaderm[®]-tabletten. Per tablet bevat de Fumaderm[®] Initial 30 mg DMF, 67 mg Ca-MEF, 5 mg Mg-MEF en 3 mg Zn-MEF en Fumaderm[®] 120 mg DMF, 87 mg Ca-MEF, 5 mg Mg-MEF en 3 mg Zn-MEF. Gedurende de inductiefase hanteren men het doseringsschema in tabel ^{19:130,131}

Tabel 19: Doseringsschema voor inductiefase van behandeling met fumaraten

Week 1	1 maal daags 1 Fumaderm [®] Initial-tablet
Week 2	2 maal daags 1 Fumaderm [®] Initial-tablet
Week 3	3 maal daags 1 Fumaderm [®] Initial-tablet
Week 4	1 maal daags 1 Fumaderm [®] -tablet
Week 5	2 maal daags 1 Fumaderm [®] -tablet
Week 6	3 maal daags 1 Fumaderm [®] -tablet
Week 7	2 maal daags 2 Fumaderm [®] -tabletten
Week 8	2 maal daags 2 Fumaderm [®] -tabletten + 1 maal daags 1 Fumaderm [®] -tablet
Week 9	3 maal daags 2 Fumaderm [®] -tabletten

De maximale dagelijkse dosis bedraagt 6 Fumaderm[®] -tabletten. Deze maximale dosering blijft gehandhaafd totdat een (vrijwel) complete remissie van de psoriasis is bereikt. Vervolgens kan men tijdens de daaropvolgende weken de dosis wekelijks verlagen met 1 Fumaderm[®]-tablet. De gemiddelde dagelijkse dosis is 2-3 Fumaderm[®] -tabletten.¹²⁷ Indien na 12 weken geen verbetering is opgetreden, staakt men het gebruik van Fumaderm[®] -tabletten. Dit kan zonder afbouwschema.

Effectiviteit

Totaal zijn negen studies gevonden betreffende fumaraten bij psoriasis. Vier studies konden worden geïnccludeerd. In 1990 werd de eerste gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie verricht met de combinatie van DMF en verschillende zouten van MEF.¹²⁹ Bij een groep van 13 psoriasispatiënten werd na 16 weken behandeling met 1.290 mg fumaraten per dag bij 46% van de patiënten een reductie gezien van > 90%.

In een ander klinisch vergelijkend onderzoek toonden 4 van de 23 (17%) met 860 mg fumaraten per dag behandelde patiënten een nagenoeg volledige remissie (> 90%) van de psoriasis.¹³² Enkele jaren later werd de klinische effectiviteit van oraal toegediende fumaraten bevestigd in een Duitse studie waarbij na 16 weken een PASI-daling plaatsvond van 21,6 naar 10,8 (50% reductie) in een groep van 50 psoriasispatiënten.¹³³ In deze studie werd bij 24% van de patiënten een volledige remissie waargenomen. In een recente open studie werd na 16 weken orale therapie met fumaraten een reductie van 80% van de PASI-score gevonden in een groep van 70 psoriasispatiënten.¹³⁴

Bijwerkingen

De voornaamste bijwerkingen die bij systemische therapie met fumaraten kunnen optreden zijn: opvliegers (flushing), gastro-intestinale klachten, pruritus, vermoeidheid, nier- en leverwaardenstoornissen, cholesterolstijging, transiënte eosinofilie, leukocytopenie en lymfocytopenie.^{127,131}

Voorzorgen bij bijwerkingen

In geval van bijwerkingen kan als voorzorg de dosering worden aangepast.

Contra-indicaties

Absoluut

Leeftijd jonger dan 17 jaar, hart- en vaatziekten, hypertensie, nier- en leverziekten, gastro-intestinale klachten, hematologische maligniteiten, zwangerschap en borstvoeding.^{127,131}

Interacties

Er zijn tot op heden weinig tot geen gegevens beschikbaar over mogelijke, farmacologisch relevante interacties tussen fumaraten en andere geneesmiddelen.

Niet combineren met fototherapie, immunosuppressieve- of nefrotoxische medicatie.

Wijze van toepassing¹⁰⁹

Men bepaalt regelmatig de bloedwaarde (leukocytdifferentiatie, kreatinine, ureum, γ -GT, ALAT, ASAT, cholesterol) en urinewaarde (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.^{109,127}

Dosisreductie bij leukocyten $< 3 \times 10^9/l$, lymfocyten $< 0,5 \times 10^9/l$, eosinofilie $> 25\%$, kreatinestijging $> 30\%$ ten opzichte van baseline en proteïnurie.

Conclusie

Niveau 2	Fumaderm [®] is 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. Over partiële remissie zijn geen gegevens gevonden. Gastro-intestinale bijwerkingen vormen vaak de aanleiding tot het voortijdig staken van systemische fumaraten-therapie.
	A2 <i>Altmeijer</i> ¹³³
	B <i>Nugteren-Huying</i> ¹²⁹ ; <i>Nieboer</i> ¹³²
	C <i>Mrowietz</i> ¹³¹

Verder zijn van de volgende geneesmiddelen successen beschreven bij de behandeling van psoriasis.

Mycofenolzuur (MPA)/Mycofenolaat-mofetyl (MMF)

Mycofenolzuur is een non-competitieve remmer van inosine-monofosfaatdehydrogenase en remt de novo de biosynthese van purines, waardoor de productie van RNA en DNA wordt verminderd. MMF is een semi-synthetische morpholino-ethylester van MPA en wordt na orale inname snel omgezet in MPA. MMF wordt voornamelijk toegepast als

immunosuppressivum in de transplantatiegeneeskunde. Gezien de betere biologische beschikbaarheid kan men in plaats van MPA beter MMF gebruiken in een dosering van 2 g/dag.

Al in 1975 toonde Jones et al. de effectiviteit van oraal toegediende MPA aan bij de behandeling van psoriasis.¹³⁵ Met een gemiddelde dosis van 3.600 mg/dag werd de ernst van de psoriasis na 12 weken met 68% verminderd.

Enkele jaren later werd in dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter-studies > 75% verbetering van de ernst van de psoriasis bereikt bij 8 van de in totaal 18 patiënten (44%) na 10 weken en bij 13 van de 22 patiënten (59%) na 16 weken.¹³⁶⁻¹³⁸ De dosering varieerde van 2.600 tot 4.800 mg/dag. Recentelijk werd met doses van 1-2 gram/dag ook gunstige effecten gemeld^{138a}. De meest gerapporteerde bijwerkingen van MPA en MMF zijn gastro-intestinale klachten; diarree, braken, misselijkheid, en minder frequent; obstipatie, flatulentie, oesophagitis, gastritis, colitis en hemorragie.^{17,135-138} Verder moet men, gezien het werkingsmechanisme van MPA en MMF, bedacht zijn op reversibele, dosisafhankelijke hematologische effecten, zoals anemie, leukocytopenie, neutrocytopenie en trombocytopenie. De volgende bijwerkingen zijn vooral gerapporteerd bij andere indicaties (voornamelijk in de transplantatiegeneeskunde): sepsis, ritmestoornissen, hartfalen, hypertensie, hoofdpijn, koorts, urineweginfecties, duizeligheid, angst, agitatie, verwardheid, depressie, slaperigheid, slapeloosheid, amblyopie, beenkrampen, myalgie, myasthenie, oedeem, hoest, bronchitis, dyspnoe, astma, rhinitis, sinusitis, stofwisselingsstoornissen (hyper- en hypokaliëmie, hypofosfatemie, hyperglykemie), verhoogde frequentie van (opportunistische) infecties (dit risico neemt toe bij verhoging van de dosis), afwijkende leverfunctiewaarden (verhoogd kreatinine, ASAT, ALAT), tromboflebitis, lymfomen en andere maligniteiten, met name van de huid (frequentie neemt toe bij hogere doseringen) en overgevoelighedsreacties.

Absolute contra-indicaties¹⁷ zijn: zwangerschap en lactatie. Relatieve contra-indicaties zijn ernstige, actieve ziekten van het spijsverteringsstelsel.

Interacties¹⁷ met andere geneesmiddelen zijn: gelijktijdige inname met antacida (vermindert de resorptie van mycofenolaat). Cholestyramine vermindert de resorptie van mycofenolaat met ongeveer 40%. Door concurrentie bij de tubulaire uitscheiding verhoogt mycofenolzuur-glucuronide de plasmaconcentratie van aciclovir.

Visolie

Visoliesupplementen zijn bewerkte natuurproducten die in Nederland voor geen enkele indicatie zijn geregistreerd. De omega-3-vetzuren die in visolie voorkomen zijn voornamelijk eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA). EPA en DHA zijn in staat om arachidonzuur uit de celmembranen te verdrijven, waardoor minder pro-inflammatoire eicosanoiden (prostaglandinen en leukotriënen) kunnen worden gevormd. In een gecontroleerd onderzoek bleek een dagelijkse toediening van 5 gram omega-3-vetzuren uit visolie gedurende een periode van vier maanden weinig invloed te hebben op de PASI-score bij een groep van 145 psoriasispatiënten.¹³⁹

In een meer recente, dubbelblind opgezette studie bleek bij de behandeling van de chronische plaque-psoriasis intraveneuze toediening van omega-3-vetzuren-lipiden-emulsie effectiever te zijn dan omega-6-vetzuren-lipiden-emulsie.¹⁴⁰

Het gebruik van visoliesupplementen kan gepaard gaan met de volgende bijwerkingen: oprispingen, nausea, verlenging van de bloedingstijd en verhoging van de bloedsuikervaarde.

Vooralsnog kan men stellen dat de klinische betekenis van visoliesupplementen bij de behandeling van psoriasis niet groot is. Visoliesupplementen zijn in Nederland vrij verkrijgbaar bij drogist en apotheek.

Colchicine

Van colchicine zijn bij psoriasis uitsluitend anekdotische behandelingsuccessen beschreven in open, niet-gecontroleerde studies.¹⁴¹⁻¹⁴³ Dit geneesmiddel wordt voornamelijk toegepast bij artritis psoriatica.

Hydroxycarbamide

Bij de behandeling met hydroxycarbamide wordt een begintdosis van 1 g/dag aangeraden. Indien hiermee geen verbetering wordt bereikt, kan de dosis verhoogd worden met 1,25-1,50 g/dag.

In twee klinische, niet-gecontroleerde studies werd bij 60% van de patiënten met psoriasis een verbetering van 60% gezien.^{144,145} De belangrijkste bijwerkingen zijn het optreden van myalgie, koorts, koude rillingen en algehele malaise. Tevens moet men bedacht zijn op -teratogeniciteit en toxische effecten op het beenmerg.

Azathioprine

In een open studie werd met een dosering van 200 tot 300 mg/dag azathioprine bij 3 van de 19 (16%) behandelde patiënten een totale remissie bereikt.¹⁴⁶ Bij deze studie was echter ook sprake van 10 uitvallers.

De belangrijkste bijwerkingen bij deze therapie zijn gastro-intestinale klachten, leukocytopenie en macrocytose.

Sulfasalazine

Sulfasalazine is een effectieve behandeling bij chronische inflammatoire darmaandoeningen en reumatoïde artritis. In een dubbelblinde studie werd met een dagelijkse dosering van 3 tot 4 gram sulfasalazine bij 23 psoriasispatiënten na 8 weken een verbetering bereikt van ± 60% van verschillende klinische psoriasisparameters.¹⁴⁷ In een open studie, waarbij 24 psoriasispatiënten 3 gram sulfasalazine kregen gedurende 8 weken, werd bij 10 patiënten 50% tot 90% verbetering bereikt.¹⁴⁸

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn het optreden van geneesmiddelenexantheem, nausea en moeheid.

BIJLAGE 1 LITERATUURBEOORDELINGSFORMULIER

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).

6. Vorm van psoriasis: ≥ 75% psoriasis vulgaris ja/nee (nee → studie valt af).
Indien het type psoriasis niet wordt vermeld, mag de studie niet worden meegenomen.

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 ≥ 8 gebruikt worden.

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 comedicaatie niet wordt vermeld, valt de studie af. Wanneer alleen comedicaatie 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:

- Whole body UVB: maximaal driemaal per week.
- Whole body PUVA: maximaal viermaal per week (alleen orale PUVA).
- Methotrexaat: maximaal 25 mg per week.
- Retinoïden: min 0,5 mg/kg/dag.
- Ciclosporine: max 5 mg/kg/dag (Sandimmune[®], Neoral[®]).

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 worden 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 2 DEFINITIES

Chronische plaque psoriasis

Scherp begrensde erythematosquameuze laesies van verschillende grootte (lenticulair, nummulair tot handpalmgrootte), vaak symmetrisch voorkomend op voorkeurslokalisaties (knieën, scheenbenen, strekzijde ellebogen, stuit, behaarde hoofd) maar ook elders op het lichaam.

Inductie van remissie studie

Een studie met een behandelduur van niet meer dan 16 weken.

Nagenoeg volledige remissie: verbetering van $\geq 90\%$.

Partiële remissie: verbetering van $\geq 75\%$.

Als er geen definitie wordt gegeven van de nagenoeg totale remissie in een artikel, dan kan ervan worden uitgegaan dat er sprake is van een remissie van meer dan 90%.

Relapse

50% terugkeer van de laesies ten opzichte van baseline.

BIJLAGE 3 VERANTWOORDING LITERATUUR

Behandeling	Gevonden studies	Beoordeeld met literatuurbeoordelings-formulier	Geïncludeerde studies	Klasse	Publicatiejaren	Patiënten-aantallen	Behandelduur in weken	Beschrijving nagenoeg volledige remissie (studies)	Gewogen gemiddelde volledige remissie	Beschrijving partiële remissie (studies)	Gewogen gemiddelde partiële remissie	Beschrijving remissieduur (studies)	Beschrijving uitvallers (studies)
Retinoïden	162	19	4	B: 4	< 1990: 4	10-127	8-12	3	6%	2	22%	0	4
UVB	>100	26	7	B: 3 C: 2	< 1990: 2 1990-1995: 2 1996-2000: 1 2001-2004: 2	15-61	4-13	7	65%	1	56%	4	6
PUVA	>200	17	7	A2: 2 B: 4 C: 2	< 1990: 3 1990-1995: 2 1996-2000: 1 2001-2004: 1	22-3175	3-10	7	66%	2	87%	2	7
Methotrexaat	>100	13	4	A: 1 C: 3	< 1990: 3 2001-2004: 1	26-248	> 8	3	40%	2	60%	2	3
Cyclosporine	>150	63	19	A2: 5 B: 5 C: 9	< 1990: 4 1990-1995: 6 1996-2000: 4 2001-2004: 5	5-193	4-12	13	32%	14	61%	8	12
Biologicals	43	10	10	A2: 7 B: 3	2000-2004	8-652	6-24	4	19%	9	44%	5	9
Fumaraten	26	11	4	A2: 1 B: 2 C: 1	1990-1995: 3 1996-2000: 1	13-101	16	2	24%	0	-	0	4

Voor inclusie- en exclusiecriteria: zie tabel 1

Toelichting bij tabel

Retinoïden

In totaal zijn 162 studies betreffende retinoïden (etretinaat en acitretine) bij psoriasis gevonden.

19 studies zijn beoordeeld met het literatuurbeoordelingsformulier.

Vier studies zijn geïnccludeerd.

Redenen geëxcludeerde studies:

Niet-prospectief: 2

Onderhoudsbehandeling: 2

Andere vorm van psoriasis: 7

Ernst psoriasis: 1

Combinatiebehandeling: 4

Andere uitkomstmaat: 3

Alleen etretinaat: 5

Andere redenen: (type niet genoemd, ongebruikelijke dosering, leeftijd patiënten niet vermeld, ernst niet vermeld): 5

Er kunnen meer exclusieredenen van toepassing zijn. Echter, de eerste reden die op het literatuurbeoordelingsformulier voorkomt is vermeld.

Beschrijving soort studie: één placebogecontroleerde 'dose-finding'-studie en drie studies waarin acitretine met etretinaat werd vergeleken.

Berekening gewogen gemiddelde:

≥ 75% gewogen gemiddelde (n = 138): $15 \times 26/138 + 23 \times 112/138 = 22\%$

≥ 90% gewogen gemiddelde (n = 249): $37 \times 27/249 + 2 \times 112/249 + 9 \times 127/249 + 10 \times 10/249 = 6\%$

UVB

In totaal zijn > 100 studies betreffende UVB bij psoriasis gevonden.

26 studies zijn beoordeeld met het literatuurbeoordelingsformulier.

7 studies zijn geïnccludeerd.

Redenen geëxcludeerde studies:

Niet alleen volwassen patiënten: 5

Andere vorm van psoriasis: 4

Ernst psoriasis: 2

Combinatiebehandeling: 4

Andere uitkomstmaat: 5

Ongebruikelijk doseringsschema: 4

Er kunnen meer exclusieredenen van toepassing zijn. Echter, de eerste reden die op het literatuurbeoordelingsformulier voorkomt is vermeld.

Beschrijving soort studie: twee open studies met TL-01, één vergelijkende studie UVB versus UVB in combinatie met steroïden, één vergelijkende studie TL-01 versus re-UVB en re-PUVA, twee vergelijkende studie PUVA versus UVB, een vergelijkende studie 2 versus 3 maal per week UVB.

Berekening gewogen gemiddelde:

≥ 75% gewogen gemiddelde (n = 61): 56%

≥ 90% gewogen gemiddelde (n = 331): $(10 \times 61/331) + (96 \times 32/331) + (67 \times 30/331) + (80 \times 15/331) + (63 \times 51/331) + (29 \times 79/331) + (80 \times 113/331) = 65\%$

PUVA

In totaal zijn 25 studies betreffende PUVA bij psoriasis gevonden.

17 studies zijn beoordeeld met het literatuurbeoordelingsformulier.

7 studies zijn geïnccludeerd.

Redenen geëxcludeerde studies:

Niet-prospectief:

Niet alleen volwassenen: 4

Onderhoudsbehandeling: 1

Andere vorm van psoriasis: 1

Ernst psoriasis:

Combinatiebehandeling: 1

Andere uitkomstmaat:

Andere redenen: 2

Er kunnen meer exclusieredenen van toepassing zijn. Echter, de eerste reden die op het literatuurbeoordelingsformulier voorkomt is vermeld.

Beschrijving soort studie: één vergelijkende studie PUVA versus re-PUVA, één vergelijkende studie 8-MOP versus 5-MOP, één vergelijkende studie PUVA versus PUVB, twee vergelijkende studie PUVA versus UVB, één vergelijkende studie UVB tweemaal versus driemaal per week, twee open studies.

Berekening gewogen gemiddelde:

≥ 75% gewogen gemiddelde (n = 3.213): $55 \times 38/3.213 + 88 \times 3.175/3.213 = 87\%$

≥ 90% gewogen gemiddelde (n = 3.569): $73 \times 22/3.569 + 42 \times 38/3.569 + 87 \times 83/3.569 + 74 \times 50/3.569 + 84 \times 49/3.569 + 97 \times 152/3.569 + 64 \times 3.175/3.569 = 66\%$.

Remissieduur

Van de patiënten die in remissie waren na behandeling is nog 45% in remissie na drie maanden, na zes maanden nog 35%.⁴⁷ In een tweede studie is 32% van de patiënten na drie maanden nog in remissie.⁶⁸

Uitvallers

In de zeven geïnccludeerde studies worden uitvallers beschreven, totaal $67/3.569 = 2\%$.

Methotrexaat

In totaal zijn er ruim 100 studies betreffende MTX bij psoriasis gevonden.

13 studies zijn beoordeeld met het literatuurbeoordelingsformulier, 22 zonder formulier.

Slechts één studie voldoet aan de gestelde criteri; drie overige studies zijn desalniettemin gebruikt (juiste dosering, monotherapie).

Redenen geëxcludeerde studies zonder literatuurbeoordelingsformulier: meerdere criteria per artikel: nooit randomisatie, dubbelblind en placebogecontroleerd, vaak retrospectief, meestal te hoge dosis, wisselende dosis, wisselende schema's, onderhoudsbehandeling, combinatietherapie.

Redenen geëxcludeerde studies (met beoordelingsformulier):

Niet-prospectief: 7

Niet alleen volwassenen: 1

Er kunnen meer exclusieredenen van toepassing zijn. Echter, de eerste reden die op het literatuurbeoordelingsformulier voorkomt is vermeld.

Beschrijving soort studies: een gecontroleerd A2 studie, drie prospectieve open studies, onderhoudsbehandelingen, juiste doseringen, alleen volwassenen.

Berekening gewogen gemiddelde:

≥ 75%: slechts een studie (n = 44): 60%.

≥ 90%: (n = 44): 40%.

Remissieduur

In de geanalyseerde C studies hebben 18-47% van de patiënten een relapse na drie maanden en 30-80% na één jaar. In de A2 studie bedraagt de remissieduur 4 weken.

Uitvallers

Onvoldoende gegevens beschikbaar.

Ciclosporine

In totaal zijn 155 studies betreffende CYA bij psoriasis gevonden.

79 studies zijn beoordeeld met het literatuurbeoordelingsformulier. 19 studies zijn geïncludeerd.

Redenen geëxcludeerde studies:

Niet-prospectief: 5

Onderhoudsbehandeling: 15

Niet alleen volwassenen: 8

Andere vorm van psoriasis: 9

Ernst psoriasis: 2

Combinatiebehandeling: 7

Niet-gangbare dosering: 2

Geen goede weergave uitkomstmaat: 12

Er kunnen meer exclusieredenen van toepassing zijn. Echter, de eerste reden die op het literatuurbeoordelingsformulier voorkomt is vermeld.

Beschrijving soort studie

Zeventien studies betreffen Sandimmune[®], één studie betreft een switchstudie Sandimmune[®] - Neoral[®] en één studie betreft Neoral[®]. Twee studies hebben een placebogecontroleerde opzet, één studie betreft een vergelijking Sandimmune[®] -placebozalf versus Sandimmune[®] in combinatie

met calcipotriol, één studie Sandimmune® versus etretinate, één Sandimmune® versus Neoral®, één Sandimmune® versus combinatie Sandimmune® met etretinate. Een studie beschrijft rapamicine alleen en in combinatie met ciclosporine. Twee studies zijn vergelijkende studies tussen methotrexaat en ciclosporine, één studie betreft intermitterende therapie en een studie heeft het gewicht van de patiënt vergeleken met de ciclosporinedosis. De overige studies zijn open vergelijkende studies met verschillende doseringen en behandelingschema's. Twee studies die ciclosporine vergelijken met retinoïden zijn hier niet-geïnccludeerd, bij retinoïden wel.

Berekening gewogen gemiddelde:

≥ 75% gewogen gemiddelde: (n = 973): $((85 \times 40) + (6 \times 50) + (17 \times 88) + (13 \times 92) + (41 \times 57) + (193 \times 18) + (5 \times 60) + (15 \times 26) + (15 \times 67) + (42 \times 71) + (400 \times 83) + (122 \times 89) + (15 \times 33)) / 973 = 61\%$

≥ 90% gewogen gemiddelde (n = 521): $((34 \times 11,8) + (6 \times 33,3) + (10 \times 10) + (20 \times 65) + (85 \times 13,8) + (17 \times 81) + (41 \times 0) + (193 \times 4) + (7 \times 100) + (10 \times 0) + (41 \times 76) + (33 \times 42) + (40 \times 15)) / 521 = 32\%$

Remissieduur

De remissieduur wordt in vier studies beschreven. De definitie van remissie en relapse variëren. Gegevens hierover zijn niet te combineren. In een studie van Berth-Jones uit '97⁹³ wordt relapse als volgt gedefinieerd: als 75% van de psoriasis ten opzichte van baseline weer teruggekomen was of als onderzoeker of patiënt het nodig vond om weer met de behandeling te starten. Acht patiënten hadden een gemiddelde remissieduur van gemiddeld 72 dagen met een range van 28-329 dagen. In een studie^{108b} duurde de remissie 4 weken; een andere studie^{120a} meldt een remissie van 4 maanden voor 40% van de patiënten en 6 maanden voor 33% van de patiënten.

In een studie van Higgins uit '89 wordt relapse gedefinieerd als de PASI terug is op 50% ten opzichte van baseline: 41% van deze patiënten was volgens deze definitie na zes maanden nog in remissie.⁹⁷

In een studie van Finzi uit '89 is relapse een toename van de PASI van > 50% ten opzichte van de baseline.⁹⁵ In deze studie hadden vier patiënten binnen één maand een relapse, twee binnen drie maanden en twee binnen zes maanden.

In een studie van Kostanje uit '90⁹⁸ ten slotte worden patiënten vier weken behandeld met CYA (start 5 mg/kg/dag iedere vier weken met 1 mg verlaagd) totdat de PASI boven de 50% is ten opzichte van de baseline. Deze studie meldt dat één patiënt bij 10 weken een relapse heeft, één bij 14 weken en één bij 16 weken.

Uitvallers

Bij zes studies is er geen vermelding van uitvallers, tien studies vermelden dat er geen uitvallers waren, twee studies vermelden drie uitvallers maar noemen geen redenen en in één studie worden acht uitvallers genoemd.

Biologicals

In totaal zijn 43 studies met betrekking tot Biologicals gevonden. Tien studies zijn beoordeeld met het literatuur-beoordelingsformulier en konden worden geïnccludeerd.

Beschrijving soort studie: 7 A2 studies (efalizumab 2, etanercept 3, infliximab 1) en 3 open (B) studies (etanercept 1, infliximab 2).

Berekening gewogen gemiddelde:

≥ 75 % gewogen gemiddelde (n=2292): $((22 \times 597) + (27 \times 556) + (26 \times 60) + (44 \times 652) + (56 \times 112) + (73 \times 33) + (87 \times 33) + (88 \times 249)) / 2292 = 44$ %.

≥ 90 % gewogen gemiddelde (n=1406): $((5 \times 597) + (6 \times 652) + (56 \times 112) + (51 \times 249)) / 1406 = 19$ %.

Opmerking bij deze berekening: in verband met de verschillende doseringen die zijn gebruikt, zijn deze berekeningen slechts benaderingen (zie conclusies op pagina 58).

Remissieduur

De remissieduur wordt in slechts de helft van de geïnccludeerde studies beschreven. De ervaringen met biologicals zijn nu nog te beperkt om hierover een betrouwbare uitspraak te doen.

Uitvallers

De uitvallers worden in 9 van de 10 studies beschreven.

Fumaraten en overige middelen

Redenen geëxcludeerde studies:

Niet-prospectief: 1

Onderhoudsbehandeling: 2

Niet alleen volwassenen:

Andere vorm van psoriasis:

Ernst psoriasis:

Combinatiebehandeling: 1

Niet-gangbare dosering:

Geen goede weergave uitkomstmaat: 3

Er kunnen meer exclusieredenen van toepassing zijn. Echter, de eerste reden die op het literatuurbeoordelingsformulier voorkomt is vermeld.

Beschrijving soort studie: één vergelijkende studie DMF + MEF vs. placebo, één vergelijkende studie DMF + MEF vs. DMF, één studie met DMF + MEF vs. OHF + MEF vs. placebo en één open studie, effect na 16 weken.

Remissieduur

Hierover zijn geen gegevens.

Uitvallers

Van vier studies totaal (n = 209) 63 uitvallers (30%). Ten gevolge van bijwerkingen $28/63 = 44$ %.

BIJLAGE 4 PATIËNTENINFORMATIEFOLDER

Wat is psoriasis?

Psoriasis is een veelvoorkomende niet-besmettelijke huidaandoening met rode en schilferende plekken, vooral op de ellebogen, de knieën en het behaarde hoofd. Bij het ontstaan speelt erfelijke aanleg een belangrijke rol. Daarnaast kunnen andere factoren, zoals infecties, beschadiging van de huid en medicijnen, de ontwikkeling van psoriasis beïnvloeden. Psoriasis kan door behandeling aanzienlijk verbeteren, maar geen enkele therapie kan de huidziekte definitief genezen.

Hoe ontstaat psoriasis?

De precieze oorzaak van psoriasis is niet bekend, maar een erfelijke aanleg is zeker belangrijk. Zo komt psoriasis vaker voor bij familieleden van mensen die zelf ook psoriasis hebben. Bij mensen met deze aanleg kunnen diverse zogeheten omgevingsfactoren psoriasis laten uitbreken of een bestaande psoriasis verergeren. Voorbeelden hiervan zijn beschadiging van de huid, infecties, geneesmiddelen, blootstelling aan zonlicht, hormonale factoren, psychologische stress, alcohol en roken.

Wat zijn de verschijnselen?

De eerste afwijkingen van psoriasis kunnen op elke leeftijd ontstaan. Er zijn twee leeftijdscategorieën waarin psoriasis relatief vaak opkomt: van 16-21 jaar en van 57-60 jaar. De meest voorkomende vorm van psoriasis wordt plaque psoriasis genoemd. Kenmerkend hiervoor zijn rode schilferende plekken met een scherpe begrenzing. De mate van schilfering wisselt en de kleur is zilverwit. De plekken variëren in grootte van 1 tot enkele centimeters. Door samenvloeien ontstaan soms grote plakken die ronde of andere, soms bizarre, vormen kunnen aannemen (psoriasis figurata). Het aantal plekken varieert van 1 tot meer dan 100. De psoriasisplekken kunnen op elke plaats voorkomen, maar vooral op de ellebogen, de knieën, het behaarde hoofd, en de huid onderop de rug (het sacrum).

Op het behaarde hoofd kunnen gewone psoriasisplekken voorkomen, maar ook kan het hoofd helemaal onder de schilfers zitten. Een enkele keer kan het haar daardoor wat uitvallen. Psoriasis in de plooien (liezen, oksels, bilspleet, navel, plooi onder de borsten, buikplooi, plooi achter de oren) heet psoriasis inversa. De schilfering is daarbij meestal aanzienlijk minder of afwezig. Pijnlijke kloven komen vooral in de bilspleet voor. Op de handpalmen en voetzolen kan psoriasis gepaard gaan met zeer pijnlijke kloven.

Bij 25-50% van alle mensen met psoriasis doen ook de nagels mee in het proces. Een nagelpsoriasis kan zich op diverse manieren uiten, maar meestal als putjes in de nagelplaat, oranje-gele vlekken onder de nagel en loslating van de nagels aan de uiteinden (onycholysis).

Bij een aantal mensen met psoriasis (de schattingen variëren tussen de 5 en 30%) kunnen er gewrichtsontstekingen ontstaan, vooral van de kleine gewrichtjes van de handen en de voeten. Dit heet artritis psoriatica.

Daarnaast zijn er nog enkele andere vormen van psoriasis: psoriasis guttata, psoriasis pustulosa en psoriasis erythrodermie. Bij psoriasis guttata ontstaat in een korte periode een uitslag van kleine psoriasisplekjes, vooral bij kinderen en jonge volwassenen en meestal na een keelinfectie. Psoriasis pustulosa is een vorm van psoriasis waarbij pustels (etterpuistjes) voorkomen. Bij psoriasis erythrodermie is (nagenoeg) de gehele huid aangedaan met psoriasis.

Hoe wordt de diagnose gesteld?

De diagnose kan meestal worden gesteld op de kenmerkende afwijkingen. In een enkel geval zal onder plaatselijke verdoving een stukje huid weggenomen worden voor microscopisch onderzoek (een biopsie).

Wat is de behandeling?

Er zijn 3 vormen van behandeling:

1. Lokale therapie. Hierbij worden medicijnen, meestal in de vorm van een crème of zalf, op de psoriasisplekken aangebracht. Tot deze geneesmiddelen voor lokaal gebruik horen de vitamine D₃-afgeleiden calcipotriol en calcitriol, de cortico-steroiden (bijnierschorshormonen), dithranol (= cignoline), koolteer en salicylzuur
2. Lichttherapie. Hierbij wordt gebruik gemaakt van ultraviolet licht, soms in combinatie met medicijnen. Tot deze behandelingen behoren UVB en PUVA
3. Systemische therapie. Hierbij worden de geneesmiddelen als tabletten of capsules door de mond ingenomen of in de huid ingespoten. Tot de systemische therapieën behoren methotrexaat, ciclosporine, acitretine, fumaraten en de biologische geneesmiddelen etanercept en efalizumab

De meeste mensen met psoriasis worden behandeld met lokale therapie. Helpt dit onvoldoende, dan kan UVB therapie worden toegevoegd. PUVA therapie en systemische behandelingen kunnen soms aanleiding geven tot ernstige bijwerkingen. Daarom komen deze behandelingen alleen in aanmerking voor mensen met ernstige en uitgebreide psoriasis. Er worden bij deze vormen van therapie diverse maatregelen getroffen (bijvoorbeeld regelmatige bloedcontrole) om ernstige bijwerkingen te voorkomen.

LOKALE THERAPIE

Vitamine D₃-afgeleiden

In Nederland zijn de vitamine D₃-afgeleiden calcipotriol (merknaam Daivonex) en calcitriol (merknaam Silkis) beschikbaar. Deze middelen moeten tweemaal per dag worden aangebracht en hebben bij psoriasis een goede effectiviteit, maar de plekken blijven soms wel wat rood. Deze behandeling wordt vaak gecombineerd met corticosteroiden.

De meest voorkomende bijwerking is irritatie van de huid, die optreedt bij 20% van de mensen, vooral op het gezicht en in de plooien. Wanneer er te veel van de zalf of crème gebruikt wordt, dan kan het geneesmiddel in het bloed terecht komen en dan problemen veroorzaken. Dat kan voorkomen worden door niet meer te smeren dan de maximaal toegestane hoeveelheid.

Corticosteroiden

Corticosteroiden zijn geneesmiddelen die zijn afgeleid van bijnierschorshormonen, die ieder mens zelf aanmaakt. Corticosteroiden zijn er als lotion, crème, zalf en gel. Er zijn 15 verschillende fabrieksmarken en ook zijn er corticosteroidpreparaten die door de apotheek gemaakt worden. Sommigen werken zeer sterk, anderen zijn veel zwakker.

De corticosteroïden worden veel gebruikt bij de behandeling van psoriasis. Vooral de sterkere preparaten zijn namelijk zeer effectief en werken snel.

Bij de behandeling van psoriasis met corticosteroïden wordt onderscheid gemaakt tussen een beginfase en een onderhoudsfase. In de beginfase wordt het geneesmiddel gedurende enkele weken 1 of 2 maal per dag aangebracht. In de onderhoudsfase wordt het middel nog slechts 3-4 dagen per week aangebracht en wel eenmaal per dag. Een veel gebruikt schema is drie (of vier) opeenvolgende dagen per week, gevolgd door 4 (of 3) dagen geen behandeling of een therapie anders dan met corticosteroïden

Bij veel mensen bestaat een grote angst voor het gebruik van corticosteroïden. Dat komt omdat iedereen wel eens gehoord heeft van de bijwerkingen van deze geneesmiddelen. Inderdaad zijn sommige bijwerkingen niet zeldzaam en kunnen soms ook ernstige bijwerkingen optreden. De corticosteroïden worden echter al zeer lang gebruikt en door op de juiste wijze te behandelen kunnen ernstige en onherstelbare behandelingen eigenlijk altijd worden voorkomen. Men hoeft dus echt niet bang te zijn voor behandeling met corticosteroïden.

Er worden twee soorten bijwerkingen onderscheiden: lokale bijwerkingen (van de huid zelf) en systemische bijwerkingen. Lokale bijwerkingen (op de plaats waar de zalf gesmeerd wordt) worden vooral gezien wanneer er langdurig en elke dag gesmeerd wordt. De meest voorkomende bijwerkingen zijn verdunning van de huid en fijne adertjes op het gezicht. De kans hierop wordt sterk verminderd door na een aantal weken over te gaan op 3-4 dagen per week behandelen. Systemische bijwerkingen kunnen ontstaan wanneer ten gevolge van langdurige behandeling met (te) grote hoeveelheden corticosteroïden er (te) veel daarvan door de huid wordt opgenomen en in het bloed terecht komt. De kans hierop is het grootst bij kinderen. Het gevolg kan remming van de lengtegroei zijn. Wanneer men zich houdt aan de instructies van de dermatoloog zijn systemische bijwerkingen eigenlijk altijd te voorkomen.

Ditranol

Ditranol (synoniem: cignoline) is een effectief middel voor de behandeling van psoriasis, maar heeft als nadelen dat het de huid kan irriteren en dat het vlekken geeft in kleding, beddengoed en meubilair. Ditranol wordt als zogenaamde korte contacttherapie toegepast. Dat houdt in dat de crèmes al na korte tijd worden afgewassen. Men begint met een crème met een lage concentratie ditranol en hoogt de concentraties geleidelijk op. De tijd dat de crème blijft zitten wordt geleidelijk verlengd tot maximaal 45 minuten, afhankelijk van of irritatie optreedt. Voor het bereiken van een goed resultaat is een intensieve begeleiding door de dermatoloog nodig. De behandeling wordt tegenwoordig vooral in dagbehandelcentra toegepast. Ernstige bijwerkingen treden nooit op.

Koolteer

Koolteer wordt al meer dan een eeuw gebruikt voor de behandeling van psoriasis, vooral in combinatie met ultraviolet licht bestralingen. Teer is smerig en het ruikt onaangenaam. Ofschoon het kankerverwekkende stoffen bevat, lijkt het niet erg gevaarlijk te zijn. Teer wordt in Nederland niet veel meer gebruikt, behalve als medicinale shampoo (merknaam Denorex RX).

Salicylzuur

Salicylzuur is een geneesmiddel dat de overmatige schilfering, die kenmerkend is voor psoriasis, losmaakt. Daardoor kunnen andere geneesmiddelen en ultraviolette straling dieper in de psoriasisplekken binnendringen en dus beter werken. Salicylzuur wordt daarom vaak toegevoegd aan andere geneesmiddelen, vooral corticosteroïden.

LICHTTHERAPIE

Lichttherapie is ontstaan uit de ervaring dat veel mensen met psoriasis baat hebben bij blootstelling van hun plekken aan zonlicht. Bij lichttherapie worden mensen met psoriasis behandeld met ultraviolette stralen. Er zijn twee vormen van lichttherapie: UVB en PUVA.

UVB

UVB is de afkorting van ultraviolet B. UVB therapie kan poliklinisch of in dagbehandel-centra worden toegepast. Daarnaast is er de mogelijkheid om de lampen (tijdelijk) thuis te krijgen. In de eerste behandelsessie wordt kortdurend bestraald om verbrandingen te voorkomen. Geleidelijk aan wordt de bestralingsduur verlengd.

UVB is voor psoriasis een zeer effectieve behandeling. Voor het bereiken van een goed resultaat zijn gemiddeld 25-30 bestralingen nodig, die driemaal per week gegeven worden. Bijwerkingen die tijdens de therapie kunnen optreden zijn roodheid, verbranding van de huid, droge huid met jeuk, opvlammen van een koortslip en oogontsteking. Bij langdurige behandeling kan de huid vroegtijdig verouderen en is er misschien wat meer kans op het ontstaan van bepaalde vormen van huidkanker.

PUVA

PUVA is een afkorting van Psoraleen-UVA. Deze lichtbehandeling bestaat uit een combinatie van bestraling met ultraviolet licht van het type UVA en psoralenen. Psoralenen zoals methoxsaleen zijn geneesmiddelen die de huid extra gevoelig maken voor de inwerking van de UVA straling. Het methoxsaleen wordt als tabletten of capsules gegeven (merknamen Oxsooralen, Geroxalen). In dagbehandelcentra en academische ziekenhuizen kan ook Bad-PUVA worden toegepast, waarbij het medicijn in het badwater wordt gedaan. Belichting met UVA gebeurt meestal in belichtingscabines.

In de eerste behandelsessie wordt, om verbrandingen te voorkomen, kortdurend bestraald en geleidelijk aan wordt de bestralingsduur opgevoerd.

PUVA is voor psoriasis een zeer effectieve behandeling. Voor het bereiken van een goed resultaat wordt 2-3 keer per week behandeld gedurende 6-10 weken. De meest voorkomende bijwerkingen van PUVA op de huid zijn jeuk, droge huid, verbranding van de huid (soms met blaren) en opvlammen van een koortslip. De capsules en tabletten willen nog wel eens misselijkheid, diarree en hoofdpijn veroorzaken. Bij langdurige behandeling kan de huid vroegtijdig verouderen en neemt de kans op het ontstaan van sommige vormen van huidkanker toe. Daarom wordt PUVA ook nooit langdurig gegeven.

SYSTEMISCHE THERAPIE

Methotrexaat

Methotrexaat tabletten (merknamen Emthexate, Ledertrexate) worden gebruikt voor de behandeling van ernstige chronische plaquepsoriasis, die niet op andere methoden reageert. Met deze behandeling kan een goed resultaat bereikt worden. Nadeel is dat bijwerkingen zoals misselijkheid, braken en diarree vaak optreden. Methotrexaat kan daarnaast de aanmaak van rode en witte bloedcellen in het beenmerg onderdrukken en de lever beschadigen.

Ciclosporine

Ciclosporine (merknaam Neoral) is ook een effectief middel bij psoriasis. Het effect op psoriasis is afhankelijk van de dosering: een hogere dosering leidt tot een beter en sneller resultaat, maar ook tot meer bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoge bloeddruk en beschadiging van de nieren.

Acitretine

Acitretine (merknaam Neotigason) is een geneesmiddel dat is afgeleid van vitamine A. Van alle systemische behandelingen is acitretine de minst effectieve. De werkzaamheid kan aanzienlijk verbeterd worden door acitretine te combineren met PUVA of UVB.

Bij nagenoeg iedereen die met acitretine behandeld wordt zullen bijwerkingen optreden. De meest voorkomende daarvan zijn droge huid, droge slijmvliezen (neus, ogen), jeuk, schilfering, plakkerige huid, neusbloedingen, haaruitval, en nagelafwijkingen. Daarnaast komen hoofdpijn en spier- en gewrichtspijnen regelmatig voor. Acitretine kan de lever beschadigen en verhoogt het vetgehalte in het bloed. Een zeer ernstige bijwerking is dat het middel de ongeboren vrucht van zwangere vrouwen kan misvormen.

Fumaraten

De behandeling met fumaraten in de vorm van tabletten is in Nederland niet geregistreerd. Het gevolg daarvan is dat de dermatoloog een zogeheten artsenverklaring moet ondertekenen en dat de medicijnen niet door alle zorgverzekeraars vergoed worden. De fumaraten geven bij een aantal mensen met psoriasis een goed resultaat. De voornaamste bijwerkingen zijn opvliegers en maagdarmklachten (misselijkheid, braken, diarree). Ernstige maagdarmklachten zijn regelmatig een reden om de behandeling te staken.

Biologicals

De biologische geneesmiddelen etanercept (merknaam Enbrel) en efalizumab (merknaam Raptiva) zijn sinds 2004 in Nederland toegestaan voor behandeling van mensen met psoriasis. Deze middelen worden onder de huid ingespoten. Bij ongeveer de helft van de mensen kan met etanercept een goed resultaat bereikt worden. Efalizumab is wat minder effectief. Het lijken veilige geneesmiddelen te zijn, maar de ervaring is nog te kort om ernstige bijwerkingen op lange termijn uit te sluiten. Alleen mensen die niet reageren op lichttherapie en andere systemische therapie kunnen - onder bepaalde voorwaarden - in aanmerking komen voor behandeling. Het zijn zeer dure geneesmiddelen, die middels een speciale aanvraagprocedure bij de Stichting LABAG, al dan niet voor vergoeding in aanmerking komen.

Omdat therapieën met biologicals ernstige bijwerkingen kunnen hebben moeten patiënten adequaat zijn voorgelicht over de voor- en nadelen van deze behandelingen. Tevens dient de patiënt te worden geïnstrueerd om bij koortsende ziekten direct contact op te nemen met zijn / haar behandelaar.

Wat kunt u zelf nog doen?

Het vet houden van de huid met crèmes en zalven is goed voor de huid. Ook baden met toevoeging van badolie is nuttig. Probeer niet te krabben, omdat daardoor soms nieuwe psoriasisplekken kunnen ontstaan. Het is natuurlijk gemakkelijker gezegd dan gedaan, maar

probeer u er bij neer te leggen dat u psoriasis heeft en dat de aandoening door behandeling weliswaar aanzienlijk verbeterd kan worden, maar daardoor niet zal genezen. Streef bij het behandelen van uw psoriasis niet naar perfectie, dat zal vaak tot frustratie leiden. Probeer u zo goed mogelijk te houden aan de instructies die u van de dermatoloog en ander medisch personeel heeft gekregen. Als u dat niet doet, kan dat de werkzaamheid van de behandeling verminderen, maar het kan soms ook tot meer bijwerkingen en mogelijk gevaarlijke situaties leiden.

Wat zijn de vooruitzichten (de prognose)?

Hoe een psoriasis zal verlopen is niet te voorspellen. De activiteit van de huidziekte kan sterk variëren, waarbij periodes van spontane verbetering en verergering elkaar afwisselen. Hoelang de ziekte in individuele gevallen duurt, of er een spontane genezing optreedt, hoe lang deze zal duren en of de huidafwijkingen daarna weer terug zullen komen is onvoorspelbaar. Bij niet meer dan 40% van de mensen zal de psoriasis spontaan definitief verdwijnen. De vooruitzichten na behandeling zijn ook niet heel gunstig. In verreweg de meeste gevallen zullen de psoriasisplekken na het staken van de behandeling weer terugkomen, gemiddeld na een half jaar.

NUTTIGE LINKS

<http://www.reumafonds.nl/voorlichting/watisreuma/downloads/ap.pdf>

Uitgebreide brochure over artritis psoriatica van de Vereniging Nationaal Reumafonds.

<http://www.huidziekten.nl/folders/nederlands/corticosteroiden.htm>

Beknopte patiëntenfolder van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie over corticosteroiden.

<http://www.huidfonds.org>

Site van de Stichting Nationaal Huidfonds. In het Huidfonds zijn patiënten, dermatologen en de wetenschap vertegenwoordigd. Hier kunt u specifieke vragen stellen.

<http://www.psoriasis-fn.nl/>

Site van de Psoriasis Federatie Nederland, een samenwerkingsverband van Psoriasis Patiënten Verenigingen.

<http://www.psori-ver.nl/> Site van de Psoriasis Vereniging Nederland

BIJLAGE 5 LITERATUURBEOORDELINGSTABELLEN

Acitetrine

Studie	Jaartal	Taal	Randomisatie	Blind	Enkel/Dubbelblind	Opzet	Opeenvolgend	Aantal patiënten	Duur behandeling (in weken)	Uitvallers	Redenen vermeld	Bijwerkingen	Remissieduur	% patiënten met $\geq 90\%$ remissie	% patiënten met $\geq 75\%$ remissie	Dosering	Classificatie
Gollnick ^{†8}	1988	E	+	+	dubbel	Acitretine 10 mg, 25 mg, 50 mg vs. Etretnaat 50 mg	?	112	8	42	+	+	-	2	23	10, 25, 50 mg acitretin / 50 mg etretinaat	B
Kragballe ⁹	1989	E	+	+	dubbel	Acitretine vs. Etretnaat	?	127	12	15	+	+	-	9	-	4 weken: 40 mg acitretin (n=127), daarna aanpassing (individueel)	B
Meffert ^{*10}	1989	E	+	+	dubbel	Acitretine vs. Etretnaat	?	10	12	0	-	+	-	10	-	30 mg acitretin	B
Goldfarb ^{*13}	1988	E	+	+	dubbel	1 ^e : placebo, 10 mg, 50 mg, 75 mg 2 ^e : placebo, 10 mg, 50 mg, 75 mg	?	26	8	5	+	+	-	-	15	10, 25, 50, 75 mg acitretin/placebo	B

E = Engels; D = Duits; * = vorm psoriasis niet beschreven en beperkte hoeveelheden hydrocortison als comedicaatie mocht worden gebruikt; † = minder dan 75% psoriasis vulgaris, comedicaatie: 2% salicylzuur; • = soms werd een te lage dosering gebruikt: < 0,5 mg/kg/dag

UVB

Studie	Jaartal	Taal	Randomisatie	Blind	Enkel/Dubbelblind	Opzet	Opeenvolgend	Aantal patiënten	Duur behandeling (in weken)	Uitvallers	Redenen vermeld	Bijwerkingen beschreven	Remissieduur beschreven	Remissieduur	% patiënten met ≥90% remissie	% patiënten met ≥75% remissie	Dosering	Classificatie
Larkó ^{§46}	1984	E	+	+	dubbel	Steroid-UVB (TI-12) versus placebo-UVB versus steroid	?	30	4,7 (gem.)	7	+	-	-	-	67	-	Tenminste 3x per week, gem. 3,4	B
Gordon ⁴⁷	1999	E	+	-	-	UVB (TI-01) versus PUVA	?	51	13 (mediaan)	4	+	+	+	Na 3 maanden : 24% Na 6 maanden: 14%	63	-	2x per week	B
Green ⁴⁹	1992	E	+	-	-	UVB versus re-UVB (TI-01) versus re-PUVA	?	15	6,5 (gem.)	3	+	+	+	6 maanden na stoppen: 50%¥	80	-	3x per week	B
Picot ⁴⁴	1992	F	-	-	-	Open studie (TI-01)	?	61	9*	8	+	+	-	-	10	56	3x per week	C
Green ^{†38}	1988	E	-	-	-	Open studie (TI-01)	?	32	4,0-12,3	0	n.v.t.	+	+	Na 1 jaar na stoppen therapie: 38%‡	96	-	2-3x per week	C
Markham ^{32c}	2003	E	+	+	enkel	UVB (TL-01) vs. PUVA	?	29	Plm. 8 weken	4	+	+	+	288	79%	Niet vermeld	3x per week	B
Cameron ^{36a}	2002	E	+	+	enkel	2 vs. 3x per week TL-01 UVB	+	113 (58+55)	88 vs 55 dg	?	+	+	-	Niet vermeld	69 vs 80%	Niet vermeld	2 vs 3x per week	B

§ = het is niet duidelijk of alleen volwassenen geïnccludeerd zijn, wat de ernst is bij de start en de gemiddelde behandel frequentie is 3,4 per week (minimum: 3);

† = het is niet duidelijk of het een prospectieve studie is en de leeftijd van de patiënten is niet vermeld; * = waarschijnlijk maximaal 9 weken; ¥ = relapse: 50% of meer ten opzichte van baseline; ‡ = patiënten die een relapse (50% of meer ten opzichte van baseline) hadden, hadden deze na gemiddeld 12 weken (range: 2-52 weken)

PUVA⁺

Studie	Jaartal	Taal	Randomisatie	Blind	Enkel/Dubbelblind	Opzet	Opeenvolgend	Aantal patiënten	Duur behandeling (in weken)	Uitvallers	Redenen vermeld	Bijwerkingen beschreven	Remissieduur beschreven	Remissieduur	% patiënten met $\geq 90\%$ remissie	% patiënten met $\geq 75\%$ remissie	Dosering	Classificatie
Berg ⁶³	1994	E	+	+	dubbel	8-MOP vs. 5-MOP	?	38	9	7	+	+	-	-	42	55	2x per week	A2
Saurat ⁶⁷	1988	E	+	+	dubbel	PUVA vs. acitretine-PUVA vs. etretinaat-PUVA	?	22	10	2	+	+	-	-	73	-	3x per week	A2
Gordon ⁴⁷	1999	E	+	+	enkel	PUVA vs. UVB	?	49	8 (mediaan) ‡	8	+	+	+	Clear na 3 maanden: 45% Clear na 6 maanden: 35%	84	-	2x per week	B
Buckley ^{*64}	1995	E	+	-	-	2 vs. 3 x per week	?	83	5-9	8	+	+	-	-	85 88	-	2x per week 3x per week	B
Berker ⁶⁸	1997	E	+	-	-	PUVA vs. PUVB	?	50	8 (mediaan)	3	+	+	+	clear na 3 maanden: 32%	74	-	2x per week	B
Henseler ^{#65}	1981	E	-	-	-	Open studie	?	3175	5,3 (mediaan)	39	-	+	-	-	64	88	4x per week	C
Wolff ⁶⁶	1975	D	-	-	-	Open studie	?	152	3 ± 2	0	n.v.t.	-	-	-	97	-	4x per week	C
Markham ^{32c}	2003	E	+	+	enkel	UVB(TL-01) vs. PUVA	?	25	Plm. 8 weken	2	+	+	+	231	84%	Niet verm	3x per week	B

+ = gegevens over 8-MOP en 5-MOP zijn samengenomen; * = het type psoriasis staat in deze studie niet vermeld; # = niet vermeld of het alleen om volwassenen gaat en of er comedicaatie wordt gebruikt; † = het is niet duidelijk of het een prospectieve studie betreft en er zijn niet alleen volwassenen geïncludeerd.; ‡ = behandelduur varieert tot clearance is bereikt

Methotrexaat*

Studie	Jaartal	Taal	Randomisatie	Blind	Enkel/Dubbelblind	Opzet	Opeenvolgend	Aantal patiënten	Duur behandeling (in weken)	Uitvallers	Redenen vermeld	Bijwerkingen beschreven	Remissieduur beschreven	Remissieduur	% patiënten met $\geq 90\%$ remissie	% patiënten met $\geq 75\%$ remissie	Dosering	Classificatie
Weinstein ⁷⁹	1971	E	-	-	-	Open studie	-	26	8-80	?	-	+	+	Een minderheid v.d. ptn. kon stoppen met MTX gedurende 2-24 weken voordat er een relapse optrad	31	77	Weinstein: 7,5-30 mg/week†	C
Nyfors ⁸⁵	1970	E	-	-	-	Open studie	-	50	≥ 52	2	+	+	+	19 ptn. Gestopt met de behandeling: na 3 maanden: 53% na 6 maanden: 42% na 9 maanden: 21% na 1 jaar: 21%	62	-	1x 25mg/week	C
Nyfors ⁸⁶	1978	E	-	-	-	Open studie	-	248	112 (gem.)	116‡	+	+	-	-	90	-	1x 25 mg/week	C
Heydendael ^{86a}	2003	E	+	+	en ke I	CsA vs. MTX	-	42	16	+	+	+	+	4 weken	40%	60%	15-22,5 mg/wk	A2

* = voor alle studies met methotrexaat geldt dat ze niet-prospectief zijn uitgevoerd en dat het onderhoudsstudies zijn; ‡ = tijdelijke uitvallers; † = 3 patiënten krijgen meer dan 25 mg/week

Ciclosporine

Studie	Jaartal	Taal	Randomisatie	Blind	Enkel/Dubbelblind	Opzet	Opeenvolgend	Aantal patiënten	Duur behandeling (in weken)	Uitvallers	Redenen vermeld	Bijwerkingen beschreven	Remissieduur beschreven	Remissieduur	% patiënten met $\geq 90\%$ remissie	% patiënten met $\geq 75\%$	Dosering	Classificatie
Bagot ¹⁰⁸	1994	F	+	+	dubbel	CsA met placebo versus CsA met calcipotriol	?	34	6	?	?	-	-	-	11,8	-	2	A2
Meffert ¹⁰⁷	1997	E	+	+	dubbel	Low-dose CsA en effect op lipiden	?	85	10	?	?	+	-	-	-	40	1,25 en 2,5	A2
Engst ¹⁰⁹	1989	D	+	+	dubbel	CsA versus placebo	?	6	4	?	?	+	-	-	33,3	50	5	B
Ellis ¹¹⁰	1991	E	+	+	dubbel	3; 5; 7,5 mg versus placebo	+	20	8	0	n.v.t.	+	-	-	65	-	5	B
Schulze ¹¹¹	1991	D	+	+	enkel	CsA versus etretinaat	?	85	10	3	?	+	-	-	13,8	-	2,5-5	B
Korstanje ¹¹²	1990	E	+	-	-	2 doseringsschema's	?	10	8	0	n.v.t.	+	-	-	10	-	4	B
Berth-Jones ¹⁰⁶	1997	E	-	-	-	Intermitterende kuren	?	41	12	8	?	+	+	72 dagen (28-329)	76	-	5	C
Feutren ¹¹⁴	1990	E	-	-	-	Relatie CsA levels met effect en renale dysfunctie	?	193	4	?	?	+	-	-	4	18	2,5 en 5	C
Finzi ¹¹⁵	1989	E	-	-	-	Effect en immunologie	-	13	2-7	0	n.v.t.	+	+	#	-	92	3-5	C
Gulliver ¹¹⁶	1996	E	-	-	-	Sandimmune switch Neoral	?	7	7 ± 3	3	?	+	-	-	100	-	3-3,5	C
Higgins ¹¹⁷	1989	E	-	-	-	Effect bij 3 maanden en relapse rate bij 6 maanden	-	17	4	0	n.v.t.	-	+	41% van de patiënten bij 6 maanden	81	88	5	C
Ippolito ¹¹⁸	1989	E	-	-	-	Open studie, 5 mg/kg/dag	?	41	max. 12	0	n.v.t.	+	-	-	0	57	5	C
Korstanje ¹¹⁹	1990	E	-	-	-	Mono CsA voor combinatie met etretinaat	?	5	4	0	n.v.t.	+	+	*	-	60	5	C
Servitje ¹²⁰	1996	E	-	-	-	Low-dose CsA en histologie en immunohistochemie	?	10	12	?	?	-	-	-	0	-	2,5	C

Ciclosporine

Studie	Jaartal	Taal	Randomisatie	Blind	Enkel/Dubbelblind	Opzet	Opeenvolgend	Aantal patiënten	Duur behandeling (in weken)	Uitvallers	Redenen vermeld	Bijwerkingen beschreven	Remissieduur beschreven	Remissieduur	% patiënten met $\geq 90\%$ remissie	% patiënten met $\geq 75\%$	Dosering	Classificatie
Reitamo ^{108a}	2001	E	+	+	dubbel	8 parallele groepen +/- rapamicine	Niet verm	1,25:19 5:15	8	1,25:26%	+	+	niet	-	-	1,25: 26% 5:67 %	1,25 en 5	A2
Heydendael ^{186a}	2003	E	+	+	enkel	CsA vs. MTX	-	42	16	+	+	+	+	4 wk	33%	71%	3-5	A2
Thaci ^{108c}	2002	E	+	-	-	Dosering afh. van lichaamsgewicht	-	122	12	15	+	+	+	57% relapse na 12 wk	-	89%	Gem. 194 tot 228 mg / dag (zie artikel)	A2
Sandhu ^{112a}	2003	E	+	-	-	CsA vs. MTX	+	15	12	0	nvt	+	+	87% relapse na 12 weken	40	93	3-4	B
Ho ^{120a}	1999	E	-	-	-	intermitterend	-	400	12	-	-	+	+	60% relapse na 4 mnd.	-	83	2,5-5	C

? = onbekend/niet vermeld; # = 4 patiënten binnen 1 maand, 2 patiënten binnen 3 maanden, 2 patiënten binnen 6 maanden; *2 = 3 patiënten 10 weken, 4 patiënten 14 weken, patiënten 16 weken

Efalizumab

Studie	Jaartal	Taal	Randomisatie	Blind	Enkel/Dubbelblind	Opzet	Inclusie criterium	Aantal patiënten	Duur behandeling (in weken)	Redenen vermeld	Uitvallers	Bijwerkingen beschreven	Remissieduur beschreven	% patiënten PASI 90	% patiënten PASI 75	Dosering	Classificatie
Gottlieb ¹⁷⁸	2002	E	nee	nee	nee	open label	PASI>15	39	7	nvt	?	ja	nee	niet vermeld	niet vermeld	iv 0.3 mg/kg iv 0,6 mg/kg iv 1.0 mg/kg	B
Lebwohl ¹⁷⁹	2003	E	ja	ja	dubbel	vs placebo	PASI>12	597	12-24	ja	ja	ja	ja	4 resp 6	22 resp 28	sc 1.0 mg/kg sc 2.0 mg/kg	A2
Gordon ¹⁸⁰	2003	E	ja	ja	dubbel	vs placebo	PASI>12	556	12	ja	ja	ja	niet vermeld	niet vermeld	27	sc 1.0 mg/kg	A2

Etanercept

Studie	Jaartal	Taal	Randomisatie	Blind	Enkel/Dubbelblind	Opzet	Inclusie criterium	Aantal patiënten	Duur behandeling (in weken)	Redenen vermeld	Uitvallers	Bijwerkingen beschreven	Remissieduur beschreven	% patiënten PASI 90	% patiënten PASI 75	Dosering	Classificatie
Mease ¹⁸¹	2000	E	+	+	dubbel	vs placebo MTX toegestaan	arthritis psoriatica	60	12	ja	4	ja	nee	-	26	sc 25 mg 2x/wk	A2
Leonardi ¹⁸²	2003	E	+	+	dubbel	vs placebo	PASI>10	652	24	ja	43	ja	ja:3 mnd	6 resp 20, 30	25 resp 44, 59	sc25 mg 1x/wk sc 25 mg 2x/wk sc 50 mg 2x/wk	A2
Gottlieb ¹⁸³	2003	E	+	+	dubbel	vs placebo	BSA>10	112	24	ja	33	ja	nee	21	56	sc 25 mg 2x/wk	A2

Infliximab

Studie	Jaartal	Taal	Randomisatie	Blind	Enkel/Dubbelblind	Opzet	Inclusie criterium	Aantal patiënten	Duur behandeling (in weken)	Redenen vermeld	Uitvallers	Bijwerkingen beschreven	Remissieduur beschreven	% patiënten PASI 90	% patiënten PASI 75	Dosering	Classificatie
Chaudhari ¹⁸⁴	2001	E	ja	ja	dubbel	dose escalating vs placebo	BSA>5%	33	6	ja	ja	ja	nee	niet vermeld	82 resp 73	iv 5 mg/kg iv 10 mg/kg	A2
Schopf ¹⁸⁵	2002	E	nee	nee	nee	open label	PASI>9	8	6	ja	ja	ja	ja	niet vermeld	niet vermeld	iv 5mg/kg	B
Gottlieb ¹⁸⁶	2003	E	ja	ja	dubbel	open label vs placebo	BSA>5%	33	6	ja	ja	ja	ja	niet vermeld	88 resp 87	iv 5mg/kg iv 10mg/kg	B
Gottlieb ¹⁸⁷	2004	E	ja	ja	dubbel	dose escalating	BSA>10 % of PASI>12	249	6	ja	ja	ja	ja	45 resp 57	72 resp 88	iv 3mg/kg iv 5mg/kg	A2

Restgroep: fumaraten en overige middelen

Studie	Jaartal	Taal	Randomisatie	Blind	Enkel/Dubbelblind	Opzet	Opeenvolgend Aantal patiënten	Duur behandeling (in weken)	Uitvallers	Redenen vermeld	Bijwerkingen beschreven Remissieduur beschreven	Remissieduur	% patiënten met $\geq 90\%$ remissie	% patiënten met $\geq 75\%$ remissie	Dosering	Effectmaat	Classificatie
Altmeyer ¹³³	1994	E	+	+	dubbel	DMF + MEF vs. placebo	? 50	16	19	4: bijwerkingen 5: verergering 10: diverse	+ - ?	24% (12 van 50 pten)	?	opklimmend naar 1290 mg/dag	PASI	A2	
Nugteren- Huying ¹²⁹	1990	E	+	+	dubbel	DMF + MEF vs. OHF + MEF vs. placebo	? DMF + MEF 13	16	1	bijwerkingen	+ - ?	46% (6 van 13 patiënten)	?	opklimmend naar 1290 mg/dag	BSA, infiltratie, schilfering	B	
Nieboer ¹³²	1990	E	+	+	dubbel	DMF + MEF vs. DMF	? DMF + MEF: 22 DMF: 23	16	8	DMF+MEF: bijwerkingen	+ - ?	DMF + MEF: 15% (4 van 22 pten) DMF: 18%	?	DMF + MEF: 860 mg/dag. DMF: 480 mg/dag.	simplified PASI	B	
Mrowietz ¹³¹	1998	E	-	-	n.v.t.	Effect na 16 weken	? 101	16	31	7: bijwerkingen 2: geen effect 22: diverse	+ - ?	?	?	opklimmend naar 1290 mg/dag	PASI	C	
Geilen ^{138a}	2001	E	-	nee	nvt	ongecontroleer d	- 11	6	1	+	+ - - -		27%	2g MMF/dag 3 wk daarna 1 g MMF/dag 3 wk		C	

DMF= dimethylfumarate; MEF = monoethylfumarate; OHF = octylhydrogenfumarate; BSA = body surface affected; MMF = mycofenolaat – mofetyl;
N.B.: DMF + MEF: Fumaderm®

BIJLAGE 6 KEUZEMATRIX

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.^{150,151} 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 wordt bepaald.

Keuzematrix en psoriasis

De werkgroep psoriasis heeft enkele van deze stappen doorlopen om zo een overzicht te krijgen van de belangrijkste overwegingen waarop een keuze voor een bepaalde behandeling gebaseerd zou kunnen worden. De eerste stap, het benoemen van de keuzecriteria, is gedaan met behulp van ervaring die met de informatrixmethode is opgedaan. De belangrijkste criteria blijken te kunnen worden ondergebracht in vijf hoofdcategorieën:

- Effectiviteit.
- Onveiligheid.
- Hinderlijke bijwerkingen.
- Ongemak voor de patiënt.
- 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. De werkgroep is van mening dat deze keuze door de dermatoloog in de praktijk kan worden gemaakt en dat deze keuze 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 en vijf zijn om dezelfde reden als stap twee niet gedaan. De werkgroep heeft echter toch gemeend een helder overzicht te kunnen geven van de criteria en de invulling daarvan die bij de keuze van een behandeling een rol spelen.

	Effect			Onveiligheid						Hinderlijke bijwerkingen	Ongemak patiënt**	Kosten therapie en controle ***
	≥ 90 in %	≥ 75 in %	Remissieduur	schade aan vitale organen	functiestoornissen*	teratogeniteit	carcinogeniteit bij langdurig gebruik	toxiciteit bij overdosering ****	interactie met andere geneesmiddelen			
Retinoïden	6 (2-10)	22 (15-23)	++	+++	++	+++	o	+	++	++	+	++
Methotrexaat	40	60	+	+++	++	+	o	+++	++	+	+	+
Cyclosporine	32 (0-100)	61 (18-92)	+	+++	++	+?	+++	+?	+++	+	+	+++
UVB	65 (10-96)	56	++	o	o	o	+	+	+	+	++	++
PUVA	66 (55-88)	87	+++	+	o	++	++	++	+	+	+++	++
Biologicals	4-57	25-88	?	+	+	?	?	?	?	+	o	+++
Fumaraten	24 (15-46)	?	?	?	+?	++	o?	+?	o?	++	+	+

* nierfunctiestoornissen, leverfunctiestoornissen, stoornissen in het vetmetabolisme

** bijvoorbeeld: medicatie versus reizen naar het ziekenhuis

*** kosten die de verzekering betaalt voor behandeling van 16 weken

**** toelichting: fototoxisch, nefrotoxisch of hepatotoxisch

+++ ernstig

++ matig

+ licht

o geen

? onzeker

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.

Toelichting

Bij het invullen van de tabel is opnieuw rekening gehouden met inductie van remissie. Dit is behandeling gedurende maximaal 16 weken. Het aantal plusjes in de tabel wordt bepaald door de frequentie van voorkomen of de mate van ernst. In de tabel worden alleen plustekens gebruikt. Meerdere plusjes in de tabel staan voor een groter effect van de behandeling, een onveiligere behandeling, meer hinderlijke bijwerkingen, meer ongemak voor de patiënt en hogere kosten van de therapie en de controle.

Effect

De percentages in de tabel zijn de gewogen gemiddelden zoals beschreven in de tekst.

- A. Percentage patiënten met $\geq 90\%$ verbetering van de effectmaat ten opzichte van baseline.

Voor alle behandelingen: Zie bijlage 3 voor de berekening van het gewogen gemiddelde en de zwaarte van de bewijslast.

- B. Percentage patiënten met $\geq 75\%$ verbetering van de effectmaat ten opzichte van baseline.

Voor alle behandelingen: Zie bijlage 3 voor de berekening van het gewogen gemiddelde en de zwaarte van de bewijslast. Voor de behandeling met fumaraten zijn geen gegevens met betrekking tot $\geq 75\%$ remissie bekend.

- C. Remissieduur

RET: Geen studies geïnccludeerd die remissieduur als uitkomstmaat hanteerden.

UVB: Twee studies geven de remissieduur weer.

PUVA: Twee studies geven de remissieduur weer.

MTX: Geen betrouwbare getallen, de studie van Nyfors uit de tabel geeft een getal van 21% na één jaar bijvoorbeeld of 53% na drie maanden.

Fumaraten: Onbekend.

Op basis van ervaringen van de werkgroepleden is te verwachten dat de remissieduur van alle behandelingen vergelijkbaar zal zijn. De fumaraten zijn hier buiten beschouwing gelaten.

Onveiligheid

- A Schade aan vitale organen

RET: Leverafwijkingen bij $< 1\%$ (zie richtlijn, tabel 4), skeletafwijkingen.

UVB: Geen schade vitale organen.

PUVA: Schade aan lever ten opzichte van RET, MTX, CYA: 1+.

MTX: Levertoxiciteit, pneumonitis, myelosuppressie.

CYA: Nierafwijkingen.

Fumaraten: Hart en vaten, lever, nier?

B Verstoring fysiologische processen

RET:	Vetmetabolisme.
UVB:	Geen.
PUVA:	Geen.
MTX:	Laboratoriumafwijkingen, lever.
CYA:	Nier, bloeddruk.
Fumaraten:	Onbekend.

C Teratogeniteit (aard afwijkingen, frequentie van voorkomen, duur anticonceptiegebruik)

RET:	Bekend.
UVB:	Niet.
PUVA:	Bekend.
MTX:	Bekend.
CYA:	Niet.
Fumaraten:	Onbekend.

D Carcinogeniciteit

RET:	Niet.
UVB:	+
PUVA:	+ (long-term)
MTX:	Tot nu toe geen aanwijzingen voor carcinogeniciteitsrisico's bij de mens bij langdurig gebruik.
CYA:	++
Fumaraten:	Onbekend.

E Toxiciteit bij overdosering

RET:	+
UVB:	+
PUVA:	+ (splitsen in teveel psoralenen en teveel UVA (ten opzichte van UVB minder erg?))
MTX:	^{152,153}
CYA:	+
Fumaraten:	+

F Interactie met andere geneesmiddelen

RET:	Tetracyclines, vitamine A, OAC.
UVB:	Lichtgevoeligheid verhogende medicatie.
PUVA:	Lichtgevoeligheid verhogende medicatie.
MTX:	Zie lijst op pagina 37.
CYA:	Zie lijst op pagina 44.
Fumaraten:	Onbekend.

Hinderlijke bijwerkingen

Voor alle behandelingen: zie de tekst in de richtlijn.

Ongemak voor de patiënt

RET:	Laboratoriumafname, skeletfoto's, inname iedere dag, variatie tabletten (10 en 25 mg), gebruik anticonceptiva.
UVB:	Driemaal per week naar het ziekenhuis.
PUVA:	Tweemaal per week naar het ziekenhuis, bril, pillen slikken, laboratoriumafname eenmaal, anticonceptie.
MTX: I	name driemaal per week, laboratoriumafname, echo lever, eventueel leverbiopt, afbouwschema, anticonceptie.
CYA:	Bloeddrukcontrole, laboratoriumafname, inname 2 dd, 2 tabletten 25 en 100 mg, anticonceptie.
Fumaraten:	Schema dosering, laboratoriumafname, anticonceptie.

Kosten

Deze zijn op basis van verzamelde gegevens berekend door T. van Barneveld (CVZ).

RET:	Acitretine: op basis van 25-30 mg/dag: € 55,36,- per maand.
UVB +PUVA:	Voor UVB en PUVA zijn alleen de tarieven berekend (dus niet de werkelijke kosten): het tarief is € 11,34 per keer. Hierbovenop komt nog het tarief van de dermatoloog, dat is € 36,30 voor de eerste maand en € 22,69 voor elke volgende maand. De werkelijke kosten van een UVB-installatie zijn iets hoger dan die van de UVA-installatie, maar het tarief is gelijk.

Bij PUVA komen de kosten van de psoralenen er nog bij. Deze horen ten laste te gaan van het ziekenhuisbudget, maar gaan toch meestal via de apotheek. Per behandeling moeten vier tabletten worden ingenomen, de kosten hiervan bedragen € 0,59. Er is uitgegaan van het volgende behandelingschema:

Maand 1: 3 x per week:	€ 143,39
Maand 2: 2 x per week:	€ 95,29
Maand 3: 1 x per week:	€ 48,10

Indien de patiënt dan twee maanden klachtenvrij is, kan de behandeling gestaakt worden.

De kosten voor PUVA-behandeling gedurende drie maanden zijn dan: € 286,79.

Per maand is dit € 95,29.

Voor UVB worden de kosten van de psoralenen hiervan afgetrokken. De behandeling kost dan € 90,76 per maand.

MTX:	Op basis van 10 mg/week: € 3,40 per maand.
CYA:	Op basis van gebruikelijke dosering: 2,5 mg/kg/dag = 200 mg/dag.
	Vloeibaar: € 220,08 per maand.
	Tabletvorm: € 226,89 per maand.

Fumaraten: Bereiding door de apotheek: fumaarzuur kost € 0,91 per gram (inkoopprijs). Dit komt neer op € 0,07 per tablet (60 mg). Per maand kost dit € 2,72 tot € 4,54. Er zijn ook tabletten beschikbaar van 120 mg. Bij de genoemde bedragen zijn niet inbegrepen: de afleverkosten door de apotheek en eventuele winst. Zwitserse tabletten zijn veel duurder,

namelijk € 1,45 per tablet (officieel dient men deze in Zwitserland te bestellen).

Opgemerkt dient te worden dat er bij de berekening van deze kosten geen rekening is gehouden met de kosten voor laboratoriumonderzoek, consultatie, bijwerkingen etc.

BIJLAGE 7 KEUZES VAN PSORIASISPATIËNTEN IN DE ZORG

Om de mening van patiënten met psoriasis over bepaalde keuzes in de zorg te inventariseren is in mei 2000 een enquête gestuurd naar 50 leden van de Psoriasis Vereniging Nederland en naar 50 leden van de Psoriasis Federatie Nederland.

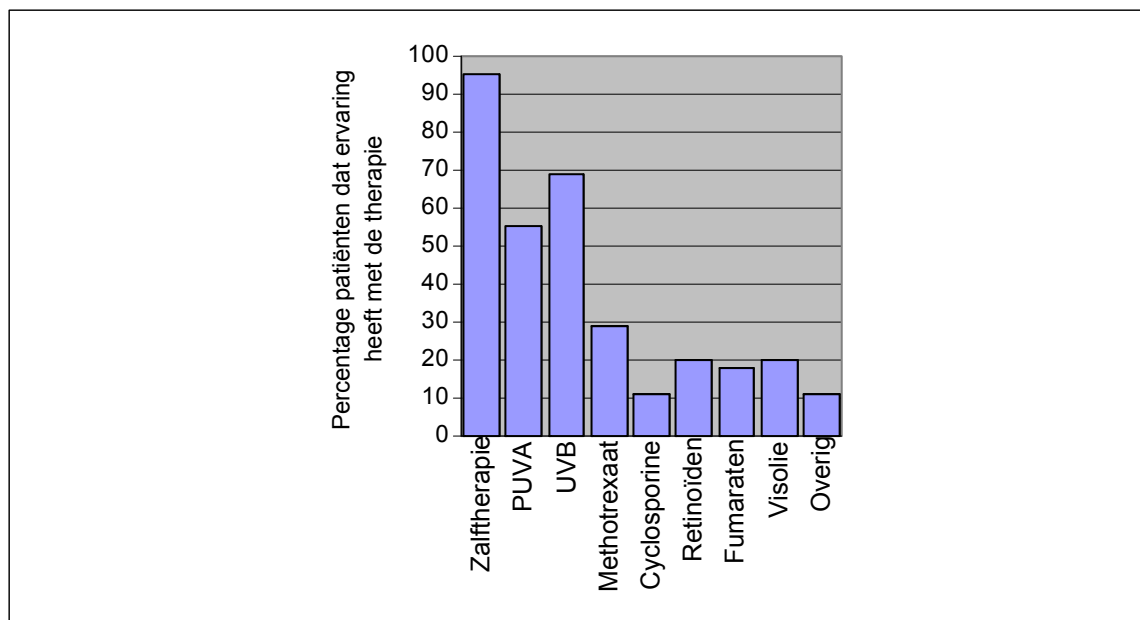
Naast een aantal algemene vragen over bijvoorbeeld de ernst van de psoriasis en de behandelingen die de ondervraagden hadden ondergaan, werd hierin ook gevraagd naar specifieke punten die patiënten belangrijk vinden bij de keuze van een bepaalde behandeling, zoals de effectiviteit en veiligheid.

Van de 100 verstuurdde enquêtes werden er 55 ingevuld teruggestuurd. Van de respondenten was 56% man en 44% vrouw. De overgrote meerderheid van de patiënten (58%) had psoriasis waarbij minder dan 25% van de huid is aangedaan. Bij 22% van de patiënten was 25-50% van de huid aangedaan, bij 16% lag het percentage aangedane huid tussen de 50% en 75% en bij 2% van de patiënten was meer dan 75% door psoriasis aangedaan. Van de respondenten had 55% ook gewrichtsklachten ten gevolge van de psoriasis.

Therapieën

De meeste patiënten hadden ervaring met een aantal therapieën. Het percentage patiënten dat ervaring had met bepaalde therapieën staat vermeld in figuur 1.

Figuur 1. Percentage patiënten dat ervaring heeft met bepaalde therapieën.

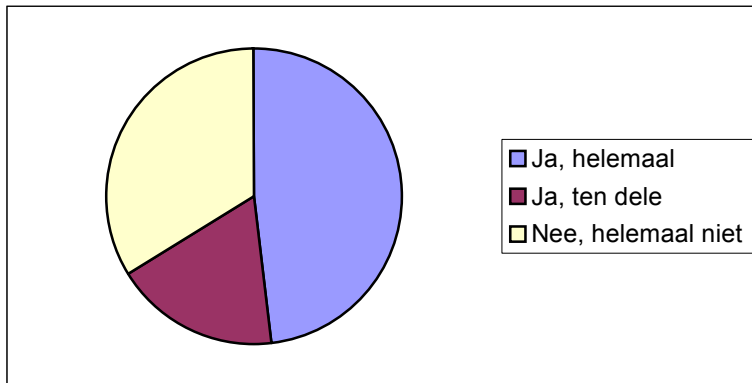


Daarnaast noemen respondenten de volgende behandelingen: cortisontinctuur voor de nagels, oren uitspuiten en oordruppels, Daivonex[®], Dode Zee-kuur, napoxeniun, Naprocoat[®], ziekenhuisopname en balneotherapie Nieuweschans.

Voorlichting

De mate waarin patiënten voorafgaand aan een behandeling werden voorgelicht over de nadelen en bezwaren door hun arts was als volgt verdeeld (figuur 2).

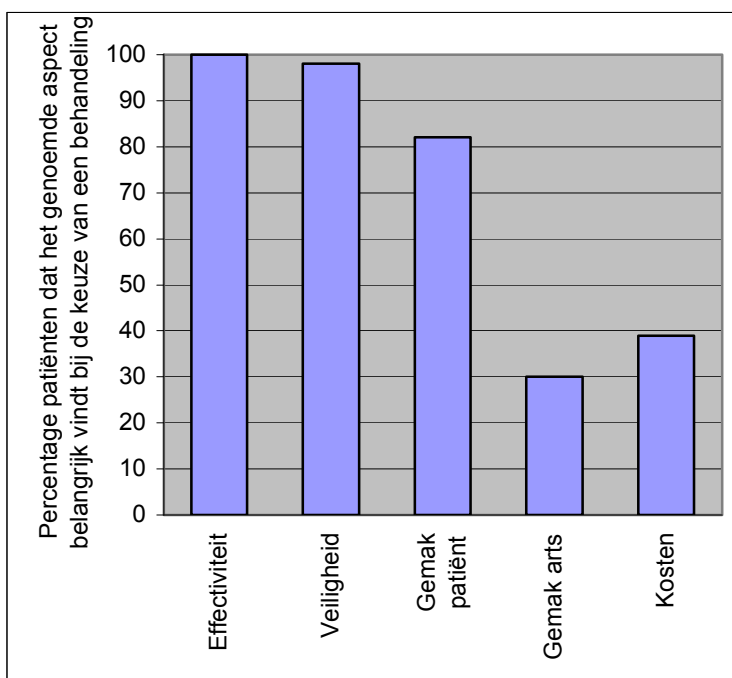
Figuur 2. Verdeling van de mate waarin respondenten van tevoren van de nadelen en bezwaren van een bepaalde behandeling op de hoogte waren gebracht.



Afwegingen bij de keuze van behandeling:

Aan de patiënten is gevraagd welke aspecten zij belangrijk vinden bij de keuze voor een bepaalde behandeling. De antwoorden op deze vragen zijn weergegeven in figuur 3.

Figuur 3. Percentage patiënten dat ondergenoemde aspecten belangrijk vindt bij de keuze van een bepaalde behandeling.



Effectiviteit

Bij bijna alle respondenten staat de effectiviteit van de behandeling voorop. Een zo gaaf mogelijke huid is voor veel patiënten belangrijk, omdat het dan gemakkelijker is met psoriasis te leven.

Veiligheid

Een groot deel van de respondenten vindt veiligheid belangrijk. Veel respondenten merken op dat het middel niet erger mag zijn dan de kwaal. Een enkeling wil liever een minder effectieve behandeling als daarbij geen of minder bijwerkingen voorkomen.

Essentieel is goede voorlichting over de voor- en nadelen van behandelingen. Eén van de respondenten is bijvoorbeeld niet op de gevaren van methotrexaat gewezen.

“Bij goede voorlichting ben je in staat een keuze te maken en de consequenties te overzien voor je gezondheid en dagelijks leven.”

Gemak patiënt

Veel respondenten vinden het belangrijk dat de behandeling niet te veel ingrijpt in het dagelijks leven. Zo willen respondenten dat ze de behandeling het liefst thuis kunnen uitvoeren. Het ziekenhuis waar een aantal behandelingen plaatsvindt moet niet te ver weg zijn van huis.

Wat betreft het tijdstip van behandeling, merkt een aantal respondenten op dat behandeling bij voorkeur buiten werktijden zou moeten plaatsvinden. Veel mensen vinden het belangrijk dat de behandeling inpasbaar is in hun dagelijks leven en hun baan.

Bovendien bevordert een niet te ingrijpende behandeling therapietrouw: “De therapie die ik kan kiezen, zal ik het langst volhouden”, aldus een respondent.

Gemak arts

Veel respondenten merken op dat de patiënt centraal staat en dat gemak voor de arts geen rol mag spelen. Een paar respondenten vinden van wel, omdat artsen dan meer tijd over hebben voor voorlichting.

Een aantal respondenten geeft als tip dat de arts actiever zou moeten zijn bij het uitnodigen van patiënten voor controle. Volgens sommigen zou de huisarts een rol kunnen spelen bij controles.

Kosten

De meeste respondenten vinden dat kosten geen rol mogen spelen bij de keuze van de behandeling. Anderen vinden dat de kosten meewegen, maar dat zij de behandeling niet mogen bepalen. Een kosten-batenanalyse is belangrijk. Ook hier wijzen respondenten weer op de voorlichtingstaak van artsen hierbij.

Veel patiënten merken op dat zorgverzekeraars soms dure therapie wel vergoeden en goedkope niet. Zo zeggen zij dat lichtbehandeling in Israël en behandeling in de Dode Zee goedkoper is dan ziekenhuisopname. Patiënten zullen bij lage vergoeding van een dure behandeling afzien.

Vergoedingen blijken verschillend te zijn bij de diverse ziektekostenverzekeraars. Daar zou de richtlijn rekening mee moeten houden.

Andere aspecten bij keuze behandeling

Veel respondenten noemen hier dat kwaliteit van leven een grote rol speelt. Artsen zouden patiënten goed voor moeten lichten over consequenties van behandelingen voor het dagelijks leven. Dit aspect kwam ook bij ‘gemak voor de patiënt’ naar voren.

Een ander aspect waar uiteraard rekening mee moet worden gehouden is de effectiviteit van eerdergebruikte therapieën. Ook zou de arts rekening moeten houden met de psychische toestand van de patiënt.

Tot slot zouden artsen alternatieve geneeswijzen of bepaalde kuren in het buitenland in overweging moeten nemen.

Specifieke aandachtspunten bij richtlijnontwikkeling

Veel respondenten zouden willen dat de richtlijn ook aandacht besteedt aan voorlichting (onder meer realistische weergave van voor- en nadelen van therapieën, verboden combinaties van medicijnen, preventieve maatregelen om verergering van de psoriasis te voorkomen). Ook communicatieve aspecten moeten in de richtlijn aan de orde komen. Essentieel is dat artsen goed luisteren naar wat patiënten willen, overleggen en samen met de patiënt besluiten welke therapie gevolgd gaat worden. De arts zou daarbij in de gaten moeten houden dat elke patiënt anders is, andere leefomstandigheden heeft en andere voorkeuren en wensen heeft. Het psychische effect van het hebben van psoriasis en de partner zouden ook aandacht moeten krijgen. Volgens één van de respondenten zou een speciale verpleegkundige de gesprekken hierover kunnen voeren.

Respondenten achten een eenduidig beleid wat betreft behandelingen nodig; nu hebben sommige dermatologen sterke voorkeur voor bepaalde therapieën en aversie tegen andere (bijvoorbeeld fumaarzuur, lasertherapie en alternatieve therapie). Sommigen willen bepaalde therapieën zelfs niet voorschrijven.

In de richtlijn zouden ook alternatieve therapieën aandacht moeten krijgen: “Het zou specialisten sieren als ze bereid zouden zijn in hun richtlijn op te nemen dat alternatieve therapieën niet uitgesloten worden. Sommige psoriasispatiënten zijn erbij gebaat, omdat zij zich er beter bij voelen.”

Aandacht voor lotgenotencontact en patiëntenverenigingen vindt een aantal respondenten ook belangrijk.

Verder wordt opgemerkt dat samenwerking tussen specialisten, bijvoorbeeld reumatoloog en dermatoloog, vanzelfsprekend moet zijn. De huisarts kan een bewakende rol spelen door de controles uit te voeren.

De richtlijn zou ook aandacht moeten besteden aan gewrichtsklachten en de rol die een dieet kan spelen.

BIJLAGE 8

VOORSTEL VOOR KEUZE VAN BEHANDELING

mede naar aanleiding van keuzematrix en patiëntenenquête

Uit de enquête (bijlage 8) blijkt dat psoriasispatiënten effectiviteit zeer belangrijk vinden. Echter, als zij moeten kiezen tussen veiligheid en effectiviteit, vinden de meesten veiligheid belangrijker. Ook het gemak voor de patiënt vinden zij van groot belang bij het kiezen voor een behandeling. Zowel het gemak voor de arts als de kosten van de behandeling vinden zij van ondergeschikt belang. Als de meningen van patiënten over wat zij belangrijk vinden gecombineerd worden met de informatrix – dus met de bewijzen voor effectiviteit, de (on)veiligheid, de bijwerkingen en het ongemak voor de patiënt, en kosten – ontstaat een beeld van therapieën dat als volgt is samen te vatten.

UVB

UVB is effectief, veilig, maar redelijk ongemakkelijk voor de patiënt. De kosten zijn behoorlijk. Omdat patiënten effectiviteit en veiligheid het belangrijkste vinden, zullen patiënten in veel gevallen kiezen voor UVB.

PUVA

PUVA is effectief, maar minder veilig dan UVB. Het ongemak voor de patiënt is groot, de kosten zijn behoorlijk. Aangezien patiënten ongemak voor de patiënt en onveiligheid belangrijke minpunten vinden, zal PUVA voor patiënten niet de ideale therapie zijn.

MTX

MTX is effectief, maar behoorlijk onveilig. Het ongemak voor de patiënt en de kosten zijn beiden gering. Patiënten zouden in ieder geval goed voorgelicht moeten worden over de voor- en nadelen van deze therapie.

Ciclosporine

Ciclosporine is effectief en behoorlijk onveilig. De kosten zijn hoog, maar aangezien veel patiënten dit aspect onbelangrijk vinden, zullen zij dit niet meewegen in hun keuze. Op grond van de matige effectiviteit zullen patiënten eerder kiezen voor MTX dan voor ciclosporine.

Retinoïden

Retinoïden zijn nauwelijks effectief, onveilig en hebben veel dosisafhankelijke bijwerkingen. Op grond hiervan verdient deze therapie niet de voorkeur van patiënten.

Biologicals

Therapie met een biological is geïndiceerd indien een patiënt met plaque psoriasis een ernstige ziekte heeft (PASI van minstens 10). In uitzonderlijke situaties bij een minder uitgebreide ziekte, wanneer de patiënt een zeer aanmerkelijk verlies heeft van de kwaliteit van leven (Skindex), kan de ziekte ook als ernstig worden beschouwd. Patiënten komen alleen in aanmerking voor behandeling met biologicals wanneer :

- De PASI groter is dan 10 of
- PASI groter dan 8 en Skindex-29 groter dan 35 en
- Bij falen, contra-indicaties en/of intolerantie van UVB of PUVA falen, en methotrexaat of ciclosporine

Fumaraten

De effectiviteit van fumaraten als monotherapie lijken groter dan die van retinoïden. Er kunnen hinderlijke bijwerkingen optreden. Over de veiligheid van fumaraten is in vergelijking met andere geneesmiddelen minder bekend. Aangezien het middel in Nederland niet is geregistreerd, verdient deze behandeling niet de voorkeur.

BIJLAGE 9 DAGBEHANDELINGSCENTRA IN DE DERMATOLOGIE

De gangbare behandeling van psoriasis bestaat uit zalftherapie thuis, al dan niet in combinatie met poliklinische UVB- of PUVA-behandelingen. Voor patiënten die hier onvoldoende op reageren, bestaat naast ondersteuning met systemische (orale) therapie de mogelijkheid behandeld te worden in een psoriasisdagbehandelingscentrum (PDBC). PDBC's zijn centra waar diverse vormen van externe therapie en/of lichttherapie worden gecombineerd met uitgebreide voorlichting omtrent de huidandoening en de wijze van behandeling, daarnaast is er ook sprake van intensieve psychosociale begeleiding. In principe zijn alle combinatietherapieën van, licht-, zalf-, badtherapie en systemische therapie in dagbehandeling mogelijk. Soms wordt alleen lichttherapie toegepast bijvoorbeeld bij patiënten met eczeem of nefrogene jeuk (UVB). Voor patiënten met lichtallergie kan gewenningstherapie zinvol zijn om de huid gedurende met name de wintermaanden weerstand te laten opbouwen voor UVA/UVB. Inzet van de patiëntgerichte behandeling en begeleiding in een PDBC heeft tot doel de ernst van de psoriasis te verminderen en daarmee de kwaliteit van leven van de patiënt te verbeteren.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ In een PDBC is de patiënt enkele keren per week één tot drie uur aanwezig gedurende een periode van acht tot tien weken. Voorafgaand aan de lichttherapie wordt gebaad in een zoutwaterbad of in een bad waaraan psoralenen zijn toegevoegd. Deze uitgebreide balneo-fototherapie wordt dan veelal gevolgd door een korte contacttherapie met ditranol.^{157,158}

In de Scandinavische landen is Bad-PUVA de meest toegepaste vorm van PUVA. In Nederland wordt deze vorm toegepast in academische centra en in enkele dagbehandelingcentra.

Hoe kijken patiënten hier tegenaan?

Behandeling in een PDBC kan in de plaats komen van een ziekenhuisopname wanneer deze een te groot beslag legt op het dagelijkse leven van een patiënt en/of wanneer het voor een patiënt niet goed mogelijk is een poliklinisch voorgeschreven behandeling thuis uit te voeren. Het biedt de mogelijkheid de genoemde poliklinische behandelingen intensief en uitgebreid te geven, de therapietrouw te vergroten, de organisatie nauw aan te laten sluiten bij de specifieke noden en wensen van de patiënt en de patiënt op persoonlijke wijze te begeleiden. Dagbehandeling kenmerkt zich door een patiëntvriendelijke benadering naar de patiënt. De patiënt moet zich in het centrum op zijn gemak voelen en vertrouwd zijn met de behandelaar. Bij de basisinrichting van een dagbehandelingscentrum hoort een relaxruimte, waarin de patiënt in comfortabele stoelen kan ontspannen tussen de behandelingen door. De openingstijden, ook buiten kantooruren, bieden de mogelijkheid een intensieve en tijdrovende therapie te ondergaan zonder teveel interferentie met de werksituatie.

De werkwijze van het PDBC is ook door patiënten goed ontvangen. De tevredenheid van de patiënt, van groot belang bij de behandeling van chronische huidziekten, is hoog. Uit een in 1998-1999 verrichte enquête in het PDBC te Ede is gebleken dat meer dan 90% van de geïnterviewden tevreden was over de in het PDBC toegepaste behandelingen.¹⁵⁸ Dat deze vorm van behandeling door veel patiënten wordt gewaardeerd blijkt ook uit het hoge percentage heraanmeldingen van 68%.

Hoe kijken dermatologen hier tegenaan?

Als de ontwikkelingen van de afgelopen jaren in ogenschouw worden genomen kan geconstateerd worden dat het PDBC-model goed is ontvangen door de dermatologische professie. Dit blijkt onder meer uit navolging van de formule. Op verschillende plaatsen in Nederland zijn inmiddels PDBC's opgericht. Interessant hierbij is ook het gezichtspunt van de kosteneffectiviteit; de kosten van behandeling in een PDBC zijn aanmerkelijk lager dan die van een klinische behandeling.¹⁵⁹

BIJLAGE 10 LITERATUUR

1. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijnen Technische Commissies.
2. Spuls PhI, Bossuyt PMM, Everdingen JJE van, Witkamp L, Bos JD. The development of practice guidelines for the treatment of severe plaque form psoriasis. *Arch Dermatol* 1998;134:1591-6.
3. Lantinga H, Ek JW, Nijman FC, Antonietti-Barels IH, Nijssen JP, Bos D, et al. NHG-Standaard Psoriasis. In: NHG-Standaarden voor de huisarts II Thomas S, Geijer RMM, van der Laan JR, Wiersma Tj (eds). Utrecht:1996;237.
4. Granstein RD. New treatments for psoriasis [editorial]. *N Engl J Med* 2001;345:284-7.
5. Weinstein GD, White GM. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:454-9.
6. Everdingen JJE van. Van consensus naar CBO-richtlijn. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2086-9.
7. Moy RL, Kingston TP, Lowe NJ. Isotretinoin vs Etretnate therapy in generalized pustular and chronic psoriasis. *Arch Dermatol* 1985;121:1297-301.
8. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, Orfanos CE, Plewig G, Wokalek H, et al. and collaborators Federal Republic of Germany and Basel, Switzerland. Acitretin versus Etretnate in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:458-69.
9. Kragballe K, Jansén 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;69:35-40.
10. Meffert H, Sönnichsen N. Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing Acitretin and Etretnate. *Acta Derm Venereol* 1989;146:176-7.
11. Ledo A, Martín M, Geiger JM, Marrón JM. Acitretin (RO 10-1670) in the treatment of severe psoriasis. A randomized double-blind parallel study comparing Acitretin and Etretnate. *Int J Dermatol* 1988;27:656-60.
12. Gollnick HPM, Dümmler U. Retinoids. *Clinics in Dermatology* 1997;15:799-810.
13. 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;18:655-62.
14. Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, Cobo LM. A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:681-6.
15. Iest J, Boer J. Combined treatment of psoriasis with acitretin and UVB phototherapy compared with acitretin alone and UVB alone. *Br J Dermatol* 1989;120:665-70.
16. Mahrle G, Schulze HG, Färber L, Weidinger G, Steigleder GK. Low-dose short-term ciclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail and joint involvement. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:78-88.
17. College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas 2000/2001. Amstelveen: CvZ; 2000.
18. Kerkhof PCM van de. Leidraad voor de behandeling met Neotigason. Nijmegen: Roche Nederland; 1998.

19. Vahlquist C, Olsson AG, Lindholm A, Valquist A. Effects of gembrozil (Lopid) on hyperliperemia in actitretin-treated patients: results of a double-blind cross-over study. *Acta Derm Venereol* 1995;75:337-80.
20. Arechalde A, Saurat JH. Management of psoriasis. The position of retinoid drugs. *Biodrugs* 2000 May;13 (5):327-33.
21. Grønhøj 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;143:1164-9.
22. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-61.
23. Wieder JM, Lowe NJ. Systemic retinoids for psoriasis. *Dermatol Clin* 1995;13(4):891-6.
24. Dooren-Greebe RJ, Lemmens JA, Boo T de, Hangx NM, Kuijpers AL, Kerkhof PCM van de. Prolonged treatment with oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *Br J Dermatol* 1996;134:71-6.
- 24a Lee E, Koo J. Single-center retrospective study of use of for psoriasi. *Dermatol Treatm.* 2004; 15: 8-13
25. Larsen FG, Jakobsen P, Knudsen J, Weissmann K, Kragballe K, Nielsen-Kudsk F. Conversion of acitretin to etretinate in psoriatic patients is influenced by ethanol. *J invest Dermatol* 1993;100:623-7.
26. Wiskeman A. UVB-Phototherapie der Psoriasis mit einer für die PUVA-Therapie entwickelten Stehbox. *Z Hautkr* 1978;53:633-6.
27. Goeckerman WH. The treatment of psoriasis. *Northwest Med* 1925;24:229-31.
28. Weelden H van, Faille HB de la, Young E, Leun JC van der. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988;119:11-9.
29. Walter IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:893-900.
30. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Höningsmann H. Narrowband UVB phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque type psoriasis. A paired comparison study. *Arch Dermatol* 1999;135:519-24.
31. Ferguson J. The use of narrowband UV-B (Tube Lamp) in the management of skin disease. *Arch Dermatol* 1999;135:589-90.
32. 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 UVB. *Arch Dermatol* 1997;133:1514-22.
- 32a Snellman E, Klimenko T, Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrow-band UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venerol* 2004;84:132-7
- 32b Dawe RS, Cameron H, Yule S, Man I, Wainwright NJ, Ibbotson SM, ferguson J. A randomized contro Ned trial of narrow-band ultraviolet B vs bath-psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;148:1194-204
- 32c 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;139:325-8

33. Sarkany RPE, Anstey A, Diffey BL, Jobling R, Langmack K, Gregory MJ, et al. Home phototherapy: report on a workshop of the British Photodermatology Group, December 1996. *Br J Dermatol* 1999;140:195-9.
34. Vloten WA van. Thuisbehandeling van psoriasis met ultraviolet B-straling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:2526-6.
35. Gerritsen MPJ. Thuisbehandeling van psoriasis met UVB-fototherapie. *NTDV* 2000;10:101-3.
36. British Photodermatology Group. An appraisal of narrow-band (TL-01) UVB phototherapy. *Br J Dermatol* 1997;137:327-30.
- 36a. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. Three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2002;147:973-8.
37. Dawe RS, Wainwright NJ, Cameron H, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment? *Br J Dermatol* 1998;138:833-9.
38. Stern RS, Armstrong RB, Anderson TF, Bickers DR, Lowe NJ, Harber L, et al. Effect of continued ultraviolet B phototherapy on the duration of remission of psoriasis: a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:546-52.
39. Petrozzi JW. UVB maintenance therapy in psoriasis. *Int J Dermatol* 1985;24:600-2.
40. Gordon PM, Saunders PJ, Diffey BL, Farr PM. Phototesting prior to narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 1998;139:811-4.
41. Wainwright NJ, Dawe RS, Ferguson J. Narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy for psoriasis: which incremental regimen? *Br J Dermatol* 1998;139:410-4.
42. Hofer A, Fink-Puches R, Kerl H, Wolf P. Comparison of phototherapy with near vs. far erythemogenic doses of narrow-band ultraviolet B in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:96-100.
43. Eels LD, Wolff JM, Garloff J, Eaglstein WH. Comparison of suberythemogenic and maximally aggressive ultraviolet B therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:105-10.
44. Picot E, Meunier L, Picot-Debeze MC, Peyron JL, Meynadier J. Treatment of psoriasis with a 311-nm UVB lamp. *Br J Dermatol* 1992;127:509-12.
45. Fitzpatrick TB. Soleil et peau. *J Med Esth* 1975;2:33-4.
46. Larkö O, Swanbeck G, Svartholm H. The effect on psoriasis of clobetasol propionate used alone or in combination with UVB. *Acta Derm Venereol* 1984;64:151-4.
47. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JNS, Farr PM. A randomised comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:728-32.
48. Green C, Ferguson J, Lakshmi pathi T, Johnson BE. 311 nm UVB phototherapy – an effective treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 1988;119:691-6.
49. Green C, Lakshmi pathi T, Johnson BE, Ferguson J. A comparison of the efficacy and relapse rates of narrow-band UVB (TL-01) monotherapy vs. etretinate (re-TL-01) vs. etretinate-PUVA (re-PUVA) in the treatment of psoriasis patients. *Br J Dermatol* 1992;127:5-9.

50. Committee on Guidelines of Care and Task Force on Phototherapy and Photochemotherapy. Guidelines of care for phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:643-8.
- 50a Gerritsen MJP. Thuisbehandeling van psoriasis met UVB-lichttherapie. *Ned Tijdschr Dermatol en Venereol* 2000;10:15-17.
- 50b Boer J. c.s. *Arch Dermatol* 1984;120:52-7
51. Stern RS. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UVA radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5.
52. Pasker-de Jong PCM, Wielink G, Valk PJ van der, Wilt GJ van der. UVB for psoriasis and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Arch Dermatol* 1999;135:834-40.
53. Ferguson J. The use of narrowband UV-B (Tube lamp) in the management of skin disease. *Arch Dermatol* 1999;135:589-90.
54. Cox NH, Sharpe G. Emollient, salicylic acid, and ultraviolet erythema. (Letter) *Lancet* 1990;335:53-4.
55. Lowe JG, Ferguson J. Which emollients should be used during phototherapy (UBV/photochemotherapy (PUVA) and phototoxic (MPD) doses. *Br J Dermatol* 1988;119 (Suppl. 33):52-3.
56. Rie MA de, Nuzzo S di, Brands S, Hansen AB, Bos JD. Calcipotriol ointment and cream or their vehicles applied immediately before irradiation inhibit ultraviolet B-induced erythema. *Br J Dermatol* 2000;142:1160-5.
57. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tannenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974;291:1207-11.
- 57a 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;25:11-4.
58. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Parrish JA. Pharmacology and molecular aspects of psoralen photochemotherapy. In: Farber E, Cox AJ, Jacobs PH, Nall ML, (eds). *Psoriasis: Proceedings of the second international symposium*. New York: Yorke Medical Books; 1977:262-4.
59. Kripke ML, Morison WL, Parrish JA. Systemic suppression of contact hypersensitivity in mice by psoralen + UVA radiation (PUVA). *J Invest Dermatol* 1983;81:87-92.
60. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977;68:328-35.
61. Schalla W, Kentsch V, Vivell K, Gazith J, Schaefer H. Photochemotherapie – Probleme der Dosierung. *Z Hautkr* 1979;54:181-90.
62. British Photodermatology Group. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994;130:246-55.
63. Berg M, Ros A-M. Treatment of psoriasis with psoralens and ultraviolet A. A double-blind comparison of □8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994;10:217-20.

64. Buckley DA, Healy E, Rogers S. A comparison of twice-weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995;133:417-22.
65. Henseler T, Wolff K, Hönigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA Study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981;II:853-7.
66. Wolff K, Hönigsmann H, Gschnait F, Konrad K. Photochemotherapie bei Psoriasis. Klinische Erfahrungen bei 152 Patienten. *Dtsch Med Wochenschr* 1975;100:2471-7.
67. Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, Beau J-C, Boulanger A, Claudy A, et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acetretin-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988;177:218-24.
68. Berker DAR de, Sakuntabhai A, Diffey BL, Matthews JNS, Farr PM. Comparison of psoralen-UVB and psoralen-UVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:577-81.
- 68a Khurshid K, Haroon TS, Hussain I, Pal SS, Jahangri M, Laman T. Psoralen ultraviolet A therapy vs psoralen-ultraviolet B therapy in the treatment of plaque-type psoriasis: our experience with Fitzpatrick skin type IV. *Dermatol* 2000;39:865-7
69. Roelandts R. Traitements par rayons ultraviolets. In: *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles* (Saurat JH, Laugier P, Lachapelle JM eds). Masson, Paris, Frankrijk; 1999:954-8.
70. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Johannesson A, Berne B, et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999;141:108-12.
71. Cox NH, Sharpe G. Emmollients, salicylic acid, and ultraviolet erythema. *Lancet* 1990;335:53-4.
72. Lowe JG, Ferguson J. Which emollients should be used during phototherapy (UVB)/photochemotherapy (PUVA) and phototoxic (MPD) doses. *Br J Dermatol* 1988;119 (Suppl. 33):52-3.
73. Deleu H, Roelandts R. Protecting the eye from ultraviolet A radiation during photochemotherapy. *Photodermatol, Photoimmunol Photomed* 1990;7:233-6.
74. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5.
75. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity: effect of Aminopterin in Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *Am J M Sc* 1951;221:176-82.
76. Edmundson WF, Guy WB. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *Arch Dermatol* 1958;78:200-3.
77. Smith KC. Systemic therapy of psoriasis using methotrexate. *Skin therapy letter* 2000;6:1-5.
78. Jeffes EWB, Weinstein GD. Methotrexate and other chemotherapeutic agents used to treat psoriasis. *Dermatologic Clinics* 1995;13:875-90.
79. Weinstein GD, Frost Ph. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971;103:33-8.
80. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach H. Methotrexate in psoriasis: Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:478-85.
81. Collins P, Rogers S. The efficacy of methotrexate in psoriasis – a review of 40 cases. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:2 57-60.

82. Dooren-Greebe RJ van. Interruption of long-term methotrexate treatment in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1995;75:393-6.
83. Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:466-9.
84. Academisch ziekenhuis Nijmegen, Strategieën voor optimalisering van behandeling van reumatoïde artritis patiënten met methotrexaat, Rapportage OG95-016; 1999.
85. Nyfors A, Brodthagen H. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjuvantive therapy. *Dermatologica* 1970;140:345-55.
86. Nyfors A. Benefits and adverse drug experiences during longterm methotrexate treatment of 248 psoriatics. *Dan Med Bull* 1978;25:208-11.
- 86a Heydendael VMR, Spuls PhI, Opmeer BC, De Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WFM, Bossuyt PMM, Bos JD, De Rie MA. Methotrexate versus cyclosporine in moderate to severe chronic plaque psoriasis. *N Eng J Med* 2003;349:658-65.
87. Dooren Greebe RJ van, Kuijpers ALA, Mulder J, Boo T de, Kerkhof PCM van de. Methotrexate revisited: effects of long term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:204-10.
88. Newman M, Auerbach R, Feiner H, Holzman RS, Shupack J, Migdal P, et al. The role of liver biopsies in psoriatic patients receiving long-term methotrexate treatment. *Arch Dermatol* 1989;125:1218-24.
89. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991;90:711-6.
90. Kuijpers ALA. Severe forms of psoriasis. Clinical and experimental studies. Proefschrift 1998.
91. Menter MA, See JA, Amend WJ, Ellis CN, Krueger GG, Lebwohl M, et al. Proceedings of the Psoriasis Combination and rotation therapy conference. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:315-21.
92. Said S, Jeffes EWB, Weinstein GD. Methotrexate. *Clinics in Dermatology* 1997;15:781-97.
93. Zachariae H. Liver biopsies and methotrexate: a time for reconsideration? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000 Mar;42(3):531-4.
94. Hassan W. Methotrexate and liver toxicity: role of surveillance liver biopsy. Conflict between guidelines for rheumatologists and dermatologists. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996 May;55(5):273-5.
95. Petrazzuoli M, Rothe MJ, Grin-Jorgensen C, Ramsy WH, Grant-Kels JM. Monitoring patients taking methotrexate for hepatotoxicity. Does the standard of care match published guidelines? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994 Dec;31(6):969-77.
96. Verschuur AC, Everdingen JJE van, Cohen EB, Chamuleau RAFM. Liver Biopsy versus Ultrasound in methotrexate-treated psoriasis: a decision analysis. *Int J Dermatol* 1992 June;31 (6).
97. Sulganick J, Tan MH, Lenwohl M. *Psoriasis Forum* 1997;3:5.
98. Mueller W, Hermann B. Beeinflussung der Psoriasis durch Cyclosporin A. *Dtsch Med Wochenschr* 1979;104:1047.
99. Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanism of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis. *Immunol today* 1993;14:69-73.

100. Powles AV, Baker BS, McFadden J, Rutman AJ, Griffiths CEM, Fry L, et al. Intralesional injection of cyclosporin in psoriasis (letter). *Lancet* 1988;1:537.
101. Powles AV, Baker BS, Mc Fadden JP, Valdimarsson H, Fry L. Intralesional cyclosporin in psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; Suppl. 146:148-50.
102. 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. *Br J Dermatol* 1998;139:88-95.
103. Yee GC, Stanley DL, Pessa LJ, Dalla Costa T, Beltz SE, Ruiz J, et al. Effect of grapefruit juice on cyclosporin concentration. *Lancet* 1995;345:955-6.
104. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 2000;355:548-9.
105. Witkamp L, Meinardi MMHM, Bossuyt PMM, Kerkhof PCM van de, Arnold WP, Hoop D de, et al. A multicentre evaluation of the guidelines for the use of ciclosporine A in severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996;7:49-58.
106. Berth-Jones J, Henderson CA, Munro CS, Rogers S, Chalmers RJG, Boffa MJ, et al. Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral). A multicentre study. *Br J Dermatol* 1997;136:527-30.
- 106a Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br.J.Dermatol.* 2004;150 suppl 67:1-10.
107. Meffert H, Braeutigam M, Faerber L, Weidinger G. Low-dose (1,25 mg/kg) Ciclosporine A: Treatment of psoriasis and Investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1997;77:137-41.
108. Bagot M, Grossman R, Pamphile R, Binderup L, Charue D, Revuz J, et al. Additive effects of calcipotriol and ciclosporine A: from in vitro experiments to in vivo applications in the treatment of severe psoriasis. *C R Acad Sci Paris, Sciences de la vie/life science/Medical sciences* 1994;317:282-6.
- 108a 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;145:438-4.
- 108c Thaci D, Brautigam M, Kaufmann R, Weidinger G, Paul C, Christophers E. Body-weight-independent dosing of cyclosporin micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomized study. *Dermatol* 2002;205:383-8.
109. Engst R, Huber J. Ergebnisse einer Cyclosporin-behandlung bei schwerer, chronischer Psoriasis vulgaris. *Hautarzt* 1989;40:486-9.
110. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Howland Hartley A, et al. Ciclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991;324:277-84.
111. Schulze H-J. Parallelgruppenvergeleich von Sandimmun und Etreinate bei Psoriasis vulgaris. *Z Hautkr* 1991;66 Suppl. 1:33-8.
112. Korstanje MJ. Cyclosporin A administration in dermatology: once a day or in fractional doses. *Arch Dermatol Res* 1990;281:536-7.
- 112a Sandhu K, Kaur I, Kumar B, Saraswat A. Efficacy and safety of cyclosporine vs. Methotrexate in severe psoriasis: a study from north India. *J Dermatol* 2003;30:458-63.

113. Kirby B, Lyon CC, Griffiths CE, Chalmers RJ. The use of folic acid supplementation in psoriasis patients receiving methotrexate: a survey in the United Kingdom. *Clin Exp Dermatol* 2000;25(4):265-8.
114. Feutren G, Friend D, Timonen P, Barnes A, Laburte C. Predictive value of cyclosporin A level for efficacy or renal dysfunction in psoriasis. *Br J Dermatol* 1990;122 Suppl. 36:85-93.
115. Finzi AF, Mozzanica N, Cattaneo A, Chiappino G, Pigatto PD. Effectiveness of ciclosporine treatment in severe psoriasis: A clinical and immunologic study. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:91-7.
116. Gulliver WP, Murphy GF, Hannaford VA, Primmitt DRN. Increased bioavailability and improved efficacy, in severe psoriasis, of a new microemulsion formulation of cyclosporin. *Br J Derm* 1996;135:(Suppl. 48):35-9.
117. Higgins E, Munro C, Marks J, Friedmann PS, Shuster S. Relapse rates in moderately severe chronic psoriasis treated with ciclosporine A. *Br J Dermatol* 1989;121:71-4.
118. Ippolito F, Di Carlo A, Leone G. Cyclosporin A in psoriasis: A thermographic study. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; Suppl. 146:155-8.
119. Korstanje MJ, Staak WJBM van der. Combination-therapy cyclosporin-A-etretinate for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:172-3.
120. Servitje O, Bordas X, Seron D, Vidaller A, Moreno A, Curgo N, et al. Changes in T-cell phenotype and adhesion molecules expression in psoriatic lesions after low-dose cyclosporin therapy. *J Cutan Pathol* 1996;23:431-6.
- 120a Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. *Br J Dermatol* 1999;141:283-91
121. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, Krueger G, Linden K, et al. Ciclosporine consensus conference: with emphasis on treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:464-75.
- 121a 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
122. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama KH, Dubertret L. Efficacy and safety of oral ciclosporine A (CYA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:366-75.
123. Heyendael VMR, Spuls PHI, Berge IJM ten, Bos JD, Rie MA de. Cyclosporin A through levels: Standard practice in dermatology? A systemic review and through levels measured in psoriasis patients. *Br J Dermatol* submitted 2001.
124. Mockli G, Kabra PM, Kurtz TW. Laboratory monitoring of ciclosporine levels: guidelines for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(6Pt2):1275-8 (discussion 1278-9).
125. Schweckendiek W. Heilung von Psoriasis vulgaris. *Med Monatschr* 1959;13:103-4.
126. Schaefer GN. Fumarsaeure lindert die Schuppenflechte. *Selecta* 1984;15:1260-1.
127. Thio HB. Clinical and basic aspects of fumarates in psoriasis. *Proefschrift Universiteit Leiden* 1999;1-130.
128. 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.

129. 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.
130. Meinardi MMHM, Spuls Phi, Witkamp L, Bos JD, Voorst Vader PC van, Dooren van-Greebe RJ. Protocollen voor systemische behandeling van psoriasis met acitretine, methotrexaat, fumaarzuur en ciclosporine A. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 1994;4:65-71.
131. 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.
132. 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.
133. Altmeyer P, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, Frosch PJ, Ruppert P, et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicentre double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:977-81.
134. Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P and the participants in the German multicentre study. Treatment of psoriasis with fumaric acid esters: results of a prospective multicentre study. *Br J Dermatol* 1998;138:456-60.
135. Jones EL, Epinette WW, Hackney VC, Menendez L, Frost P. Treatment of psoriasis with oral mycophenolic acid. *J Invest Dermatol* 1975;65:537-42.
136. Gomez EC, Menendez L, Frost P. Efficacy of mycophenolic acid for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1979;1:531-7.
137. Spatz S, Rudnicka A, McDonald CJ. Mycophenolic acid in psoriasis. *Br J Dermatol* 1978;98:429-35.
138. Lynch WS, Roenigk HH Jr. Mycophenolic acid for psoriasis. *Arch Dermatol* 1977;113:1204-8.
- 138a Geilen CC, Arnold M, Orfanos CE. Mycophenolate mofetil as a systemic antipsoriatic agent: positieve experience in 11 patients. *Br J Dermatol*. 2001;144:583-6
139. Soyland E, Funk J, Rajka G, Sandberg M, Thune P, Rustad L, et al. Effect of dietary supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 1993;328:1812-6.
140. Mayser P, Mrowietz U, Arenberger P, Bartak P, Buchvald J, Christophers E, et al. Omega-3 Fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:539-47.
141. Wahba A, Cohan H. Therapeutic trials with oral colchicine in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980;60:515-30.
142. Seidman P, Fiellner B, Johannesson A. Psoriatic arthritis treated with oral colchicine. *J Rheumatol* 1987;14:777-9.
143. McKendry RJR, Kraag G, Seigel S, Al-Awadhi A. Therapeutic value of colchicine in the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:826-8.

144. Moschella SL, Greenwald MA. Psoriasis with hydroxyurea. *Arch Dermatol* 1973;107:363-8.
145. Layton AM, Sheehan-Dare RA, Goodfield MJD, Cotterill JA. Hydroxyurea in the management of therapy resistant psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;121:647-53.
146. Vivier A du, Munro DD, Verbov J. Treatment of psoriasis with azathioprine. *BMJ* 1974;i:49-51.
147. Gupta AK, Ellis CN, Siegel MT, Duell EA, Griffiths CE, Hamilton TA, et al. Sulfasalazine improves psoriasis: a double-blind analysis. *Arch Dermatol* 1990;126:487-93.
148. Gupta AK, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ. Sulfasalazine: A potential psoriasis therapy? *J Am Acad Dermatol* 1989;20:797-800.
149. Diffey BL, Roelandts R. Status of ultraviolet A dosimetry in methoxsalen plus ultraviolet A therapy. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1209-13.
150. Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing. Informatix in de praktijk. CBO, Utrecht.
151. Het gebruik van matrixmethoden in de farmacotherapie. *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34:41-6.
152. Dubertret L. Strategy for treatment of psoriasis: systemic treatments. *J Dermatol* 1988;25:788-92.
153. Lowe NY. *Practical Psoriasis Therapy*. 2nd ed. Mosby-Year Book; 1993.
154. Kerkhof PCM van de, Hoop D de, Korte J de, Cobelens SA, Kuipers MV. Patient Compliance and Disease Management in the Treatment of Psoriasis in the Netherlands. *Dermatology* 2000;200:292-7.
155. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The Impact of Psoriasis on Quality of Life. *Arch Dermatol* 2001;137:280-4.
156. Korte J de, Mombers FMC. Onderzoek naar kwaliteit van leven bij psoriasis. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2000;10:108-12.
157. Finlay AY. Psoriasis From the Patient's Point of View. *Arch Dermatol* 2001;137:352-3.
158. Hoop D de, Andel P van, Kort WJA de, et al. Behandeling van psoriasis in een dagbehandelingscentrum. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:1220-3.
159. Prins M. Dithranol in Psoriasis Day-Care. The short contact principle. Thesis. University Medical Centre Nijmegen. The Netherlands.

Overzichts artikelen

160. Workshop of the Research Unit of the Royal College of Physicians of London; Department of Dermatology, University of Glasgow: British Association of Dermatologists. Guidelines for management of patients with psoriasis. *BMJ* 1991;303:829-35.
161. Retinoïd therapy for severe dermatological disorders (reaffirmed 1995). *Pediatrics* 1992;90:119-20.
162. Weinstein GD, et al. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:454-9.
163. Committee on Guidelines of Care and Task force on Psoriasis. Guidelines of care for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:632-7.

164. Meinardi MMHM, Spuls PhI, Witkamp L, Bos JD, Voorst Vader PC van, Dooren-Greebe RJ van. Protocollen voor systemische behandeling van psoriasis met acitretine, methotrexaat, fumaarzuur en ciclosporine A. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 1994;4:65-71.
165. Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. *N Eng J Med* 1995;332:581-8.
166. Menter MA, See J-A, Amend WJC, et al. Proceedings of the psoriasis combination and rotation therapy conference. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:315-21.
167. Kerkhof PCM van der (eds). The management of psoriasis. In: *Clinics in Dermatology* 1997;15:667-834.
168. Spuls PhI, Witkamp L, Bossuyt PMM, Bos JD. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;137:943-9.
169. Dubertret L. Psoriasis. *ISED*; 1994.
170. Kerkhof PCM van der. *Textbook of Psoriasis*. Blackwell Science; 1999.
171. Roenigh HH, jr, Maibach HI (eds). *Psoriasis*, third edition, revised and expanded. Marcel Dekker, Inc.; 1998.
172. Spuls PhI, Bossuyt PMM, Everdingen JJE van, Witkamp L, Bos JD. The development of practice guidelines for the treatment of severe plaque form psoriasis. *Arch Dermatol* 1998;134:1591-6.
173. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.
174. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-61.
175. Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJ, Po AL Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol. Assess* 2000;4:1-125.
176. Maier H, Honigsmann H. Assessment of acitretin- treated female patients of childbearing age and subsequent risk of terato-genicity. *Br.J.Dermat.* 2001; 145:1028-9.
177. Paul CF, c.s. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 year cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-6.

Literatuur hoofdstuk biologicals

178. Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K, Detric R, Walicke PA, Garovoy M. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease. *Arch Dermatol* 2002;138:591-600
179. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, Toth E, Glazer S, Tawfik NH, Walicke P, Dummer W, Wang X, Garovoy MR, Pariser D. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2004-13.
180. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Wallicke PA, Dummer W, Li N, Bresnahan BW, Menter A or the efalizumab study group. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:3073-80.
181. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90
182. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.

183. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:1627-32
184. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842-7.
185. Schopf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor α , infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:886-91.
186. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:829-35.
187. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.